

# Сурфактант-БЛ

---

- **Тезисы докладов сателлитного симпозиума**  
(в рамках ежегодной сессии МНОАР,  
Голицино, 29 марта 2013 года)



## ПЯТНАДЦАТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЭКЗОГЕННОГО СУРФАКТАНТА В КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ КЛИНИКАХ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Баутин А.Е.<sup>1</sup>, Наумов А.Б.<sup>2</sup>, Рубинчик В.Е.<sup>1</sup>, Осовских В.В.<sup>3</sup>, Этин В.Л.<sup>1</sup>, Розенберг О.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», г. Санкт-Петербург, <sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург,

<sup>3</sup> ФГБУ РНЦРХТ, г. Санкт-Петербург

В ноябре 1998 года в клинике сердечно-сосудистой хирургии им. П.А. Куприянова ВМедА (Санкт-Петербург) впервые в России препарат экзогенного сурфактанта (сурфактант-БЛ, ООО «Биосурф», Россия) был использован для терапии острой дыхательной недостаточности, развившейся после реконструктивного вмешательства на аорте. В 1999 году в этой же клинике препарат был использован для терапии ОРДС после операций на сердце, причем это были первые клинические наблюдения не только в отечественной, но и в мировой медицинской практике.

В первые годы применения препарата для лечения ОРДС после операций на сердце и аорте была отработана методика введения сурфактанта-БЛ, обоснованы его дозировка и время начала сурфактант-терапии. Оказалось, что время начала первого введения сурфактанта-БЛ является определяющим в эффективности действия препарата. Ранее начало сурфактант-терапии (в течение первых суток развития тяжелой гипоксемии) существенно влияет на исход ОРДС.

Анализ 15-летнего опыта работы с препаратом выявил существенную эволюцию наших представлений о роли сурфактант-терапии в комплексном лечении ОРДС: от метода дополнительного фармакологического воздействия к важному компоненту реализации концепции «открытого лёгкого». Отмеченные изменения в методологии сурфактант-терапии позволяют разделить прошедшие 15 лет на три периода: 1) 1998–2001 гг. – период отработки методики применения и уточнения дозировок препарата в рамках II фазы клинических испытаний; 2) 2002–2007 гг. – применение сурфактант-терапии ОРДС в рамках концепции «протективной ИВЛ», разработка способа сочетанного использования маневра мобилизации альвеол (ММА) и сурфактант-терапии у кардиохирургических больных; 3) 2008–2012 гг. – период активного применения сочетания ММА и эндобронхиального введения сурфактанта-БЛ после операций на сердце и аорте.

Основные результаты сурфактант-терапии послеоперационного ОРДС в двух ведущих кардиохирургических центрах Санкт-Петербурга – клинике сердечно-сосудистой хирургии ВМедА и ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» представлены в таблице.

Период, число случаев сурфактант-терапии	Число пациентов, ответивших на сурфактант-терапию	Число пациентов, переведенных на самостоятельное дыхание	Летальность
1998–2001 гг., n = 19	16 (84,2%)	13 (68,4%)	8 (42,1%)
2002–2007 гг., n = 24	20 (83,3%)	17 (70,8%)	6 (33,3%)
2008–2012 гг., n = 13	11 (84,6%)	11(84,6%)	3 (23,1%)
Всего: n = 56	47 (83,9%)	41 (73,2%)	17 (30,4%)

На протяжении пятнадцатилетнего периода неизменным оставался один показатель – доля пациентов, ответивших на сурфактант-терапию улучшением газообмена. Причины того, что сурфактант-терапия ОРДС не эффективна у 16% пациентов, в настоящее время до конца не понятны и требуют дальнейшего осмысления. По мере развития методики, а также вследствие изменения подходов к терапии ОРДС, наблюдалось увеличение доли больных, переведённых на самостоятельное дыхание, причём в 2008–2012 гг. все пациенты, ответившие на введение сурфактанта-БЛ, были экстубированы. За прошедший период наблюдалось снижение летальности с 42,1 до 23,1%. Нам представляется, что в будущем возможно дальнейшее снижение смертности при сурфактант-терапии ОРДС, вероятно до уровня, ограниченного пределом эффективности препарата (16%).

## ВОЗМОЖНОСТИ СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИИ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

А.В. Власенко<sup>1,2</sup>, В.В. Мороз<sup>1</sup>, В.Н. Яковлев<sup>2</sup>, В.Г. Алексеев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НИИОР им. В.А. Неговского» РАМН, г. Москва, <sup>2</sup>ГКБ им. С.П. Боткина, г. Санкт-Петербург

**Введение.** Заместительная терапия экзогенными сурфактантами является патогенетически обоснованным методом лечения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). В отечественной и зарубежной литературе отсутствуют однозначные данные относительно алгоритмов и эффективности их применения. В работе представлен наш клинический опыт применения отечественного сурфактанта БЛ («Биосурф», Россия) у взрослых больных с ОРДС различного генеза.

**Цель исследования.** Изучение эффективности различных вариантов применения сурфактанта-БЛ у взрослых больных ОРДС.

**Материалы и методы.** У 81 больного (48 мужчин, 33 женщины; возраст от 21 до 65 лет) с ОРДС различного генеза (LIS  $\geq 2,5$ ; APACHE II  $17,6 \pm 2,4$ ; SOFA  $10,2 \pm 2,1$ ; MODS  $9,5 \pm 1,2$  баллов) изучали клиническую эффективность эндобронхиального введения сурфактанта БЛ посредством фиброоптической бронхоскопии в разные сроки развития заболевания (от 6 до 78 часов с момента снижения PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 мм рт.ст. Препарат вводили по 6 мг/кг каждые 12 часов до стойкого улучшения газообмена в лёгких и достижения PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\geq 300$  мм рт.ст.. Сравнивали клиническую эффективность сурфактанта-БЛ на фоне комплексной терапии при эндобронхиальном введении и в сочетании с приёмом «открытия» лёгких, а также отдельно. Изучали газообмен в лёгких, лёгочную биомеханику, кардиогемодинамику, продолжительность респираторной поддержки (РП), пребывания в отделении реаниматологии (ОР), летальность.

**Результаты.** При ОРДС различного генеза доказана большая клиническая эффективность раннего начала сурфактант-терапии (до 24 часов от манифестации заболевания): достоверное улучшение показателей газообмена и биомеханики лёгких, сокращение частоты развития нозокомиальной пневмонии, продолжительности РП и лечения в ОР. Клиническая эффективность терапии сурфактантом-БЛ зависит от степени повреждения лёгких, она значительно ниже при распространённом ателектазировании и исходном PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 мм рт.ст. При ОРДС различного генеза доказана большая клиническая эффективность применения сурфактанта-БЛ в сочетании с приёмом «открытия» лёгких, по сравнению с отдельным использованием этих методов. Большая эффективность сурфактант-терапии выявлена при лечении ОРДС, вызванном непрямыми повреждающими факторами.

### Выводы.

1. При ОРДС различного генеза целесообразно раннее, не позднее 24 часов от манифестации заболевания, начало терапии сурфактантом-БЛ.
2. Эндобронхиальное введение сурфактанта-БЛ менее эффективно при исходном PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 мм рт.ст.
3. Эффективность эндобронхиального введения сурфактанта-БЛ повышается при его использовании в сочетании с приёмом «открытия» лёгких.
4. Применение сурфактанта-БЛ в сочетании с приёмом «открытия» лёгких более целесообразно при ОРДС, вызванном непрямыми повреждающими факторами.

## ПРИМЕНЕНИЕ СУРФАКТАНТА БЛ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЁЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОПЛ/ОРДС

Е.А. Каменева, Е.В. Григорьев, С.В. Пугачев

ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Кемерово

**Введение.** Главной патогенетической особенностью сочетанной скелетной травмы является вовлечение в патологический процесс всех функциональных систем организма. С учётом анатомических и физиологических особенностей лёгкие являются одним из наиболее уязвимых органов при любом критическом состоянии. У 30–50% пострадавших с шокогенной травмой, переживших период продолжительных нарушений системной гемодинамики и непосредственно не связанных с травмой органов внешнего дыхания, развивается синдром острого повреждения лёгких (СОПЛ), а в более тяжёлых случаях острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сопровождающийся в 50–70% случаев летальностью.

**Цель исследования:** Повысить эффективность интенсивной терапии острого повреждения лёгких у больных с тяжёлой сочетанной травмой (ТСТ).

**Материалы и методы исследования.** Обследовано 70 пострадавших с тяжёлой сочетанной травмой. Тяжесть шока определяли по шкалам НИИСП им. Джанелидзе (первые часы поступления), тяжесть травмы – по шкале TRISS. Все пациенты были разделены на две группы – основную (группа вмешательства, n1=38) и группу сравнения (n2=32), которые в свою очередь подразделялись на подгруппы. Пациенты обеих групп были идентичны по возрасту, полу, характеру и тяжести травмы. Первая подгруппа больных (n1=11, n2=8) соответствовала I степени шока (ISS/RTS – 30,33/7,841, TRISS – 3,57, вероятность летального исхода 12%); вторая (n1=14, n2=11) соответствовала II степени шока (ISS/RTS – 33,9/6,866, TRISS – 16,51, вероятность летального исхода 24%); третья (n1=13, n2=13) – III степени шока (ISS/RTS – 49,88/5,8, TRISS – 49,25, вероятность летального исхода 34%). Анализировали следующие показатели: общеклинические и лабораторные, в том числе газовый состав венозной и артериальной крови (Bayer RapidLab); диагноз ОПЛ/ОРДС – на основе Европейско-Американского консенсуса (1994,2000, ARDSnetwork); неинвазивный (биоимпедансометрия, Диамант М) мониторинг гемодинамики с расчётом показателей транспорта кислорода по Marino (2000).

**Результаты исследования и их обсуждение.** Проведенный анализ динамики индекса оксигенации, комплайенса, доставки (DO<sub>2</sub>) и потребления кислорода (VO<sub>2</sub>) у пациентов группы сравнения показал, что во всех подгруппах развивался синдром острого повреждения лёгких: в I подгруппе – на 3 сутки, во II и III – начиная со вторых суток. Нормализация показателей происходила только у больных с I степенью шока. В подгруппе же пострадавших с III степенью шока отмечалось прогрессивное снижение респираторного индекса на протяжении всего периода лечения. При этом рентгенологические симптомы ОПЛ лёгких были в подгруппе I у 7,7% больных, в группе II – у 32,2%, в третьей – более 55%.

Каждая подгруппа основной группы была разделена на группу с проведением манёвра рекрутирования лёгких и группу с проведением манёвра рекрутирования лёгких и введением сурфактанта-БЛ. Были исключены больные с прямым ОПЛ/ОРДС и с тяжестью по TRISS < 16 баллов. Больные были включены на этапе ОПЛ.

Достоверно увеличивался индекс оксигенации после второго введения сурфактанта, к концу первых суток у пациентов первой и второй подгруппы регрессировали признаки ОПЛ. У пациентов с третьей степенью шока уже ко вторым суткам индекс оксигенации – выше 300. Тогда как в группе сравнения, у пациентов с III степенью шока индекс оксигенации оставался ниже 300. Проведённый анализ осложнений, сопровождающих ТСТ, показал, что в группе сравнения ча-

стога развития ОПЛ – 43,75%, тогда как в основной группе – 23,68%. При этом лёгочные осложнения, такие как пневмония, встречались чаще: в группе сравнения – в 53%, а в основной – 32%. СПОН развивался в 40,1% и 28,9% соответственно.

Таким образом, дифференцированный подход к профилактике и лечению ОПЛ позволил снизить развитие тяжёлого поражения лёгких и, как следствие, снизить процент летальных исходов: у больных третьей подгруппы с 38,5% до 23,1%, а больных второй подгруппы – с 28,6% до 18,2%.

## ТАКТИКА СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИИ ОСТРОГО ПОСТПЕРФУЗИОННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЁГКИХ

Кричевский Л.А.<sup>1,2</sup>, Лямин А.Ю.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ общей реаниматологии им. В.А.Неговского РАМН, <sup>2</sup> ГКБ №15 им. О.М.Филоатова, г. Москва.

**Введение.** Острое повреждение лёгких остаётся актуальной проблемой в кардиохирургии, существенно влияя на результаты операций на сердце и стоимость реанимационного пособия. Распространённой лечебной мерой при этом является так называемый «манёвр мобилизации альвеол» (ММА). Целесообразность применения экзогенного сурфактанта в данной клинической ситуации остаётся предметом дискуссий.

**Целью** было определение эффективности использования экзогенного сурфактанта в сочетании с ММА при постперфузионном остром повреждении лёгких.

**Материалы и методы.** В исследование включили больных после операций на сердце, у которых отмечалось стойкое снижение PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ниже 200 мм рт.ст., резистентное к ММА. Для его проведения использовали контролируемую по давлению вентиляцию лёгких, ступенчато увеличивая положительное давление в конце выдоха (ПДКВ), сохраняя давление «над ПДКВ» +20 см вод.ст.

В соответствии с этими критериями обследовали 14 больных (9 мужчин и 5 женщин), перенёвших шунтирование 3–5 коронарных артерий (n = 4), протезирование 1–2 клапанов сердца (n = 6) или экстренное протезирование восходящей аорты (n = 4) в условиях искусственного кровообращения (144 ± 25 мин). Во всех случаях, после неэффективного ММА использовали эндобронхиальное введение препарата сурфактант-БЛ («Биосурф», Россия) 300 мг (4 ± 0,7 мг/кг). Через 6–12 часов после введения препарата – повторяли ММА. Регистрировали изменения параметров механики дыхания, газового состава артериальной крови.

**Результаты.** При повторном ММА отметили эффективное (до 300 мм рт.ст. и выше) и стойкое повышение FiO<sub>2</sub>/PaO<sub>2</sub> в 8 наблюдениях. Одновременно отмечали прирост дыхательного объёма на 28 ± 6%. Все эти пациенты были успешно активизированы. В других 6 случаях продолжили сурфактант-терапию (3–6 введений). Один больной умер на 44-е сутки после операции от полиорганной недостаточности.

**Обсуждение.** В нашей работе мы не рассматривали экзогенный сурфактант как изолированную лечебную меру. Необходимым условием эффективного использования данного препарата при постперфузионном повреждении лёгких считаем одновременное применение ММА. Последний, в рассматриваемой ситуации, может служить не только лечебной мерой, но и ранним способом выявления показаний к назначению экзогенного сурфактанта.

## РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИИ ОРДС ПРИ ТЯЖЁЛОЙ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТРАВМЕ

Тарасенко М.Ю., Скворцов Ю.Р., Шпаков И.Ф.

Кафедра термических поражений ФГКВУВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург

Существующий синдромный подход к терапии тяжёлой ожоговой травмы приводит к массивному (а по сути агрессивному) медикаментозному вмешательству на различных уровнях функционирования в попытке максимально быстро скорректировать параметры гомеостаза, исходя из представлений о «физиологической норме», что может делать применение большого количества препаратов разнонаправленного действия опасным для пациентов и вести к полипрагмазии. В связи с этим представляется перспективной выработка таких принципов медикаментозного воздействия, которые при минимальной агрессивности обеспечили бы оптимальное сохранение и поддержание собственных гомеостаз-регулирующих реакций в условиях адаптации и компенсации нарушенных функций на фоне точного многофакторного мониторинга и адекватного удовлетворения энергетических и пластических потребностей. Для решения этой задачи необходимы поиск, разработка и использование метаболических биорегуляторов многокомпонентного действия с модулирующими свойствами.

Наибольшая летальность среди обожжённых отмечается у пострадавших с ингаляционными поражениями, которые существенно отягощают течение ожоговой болезни. Причём в современных локальных войнах и военных конфликтах доля комбинированных и многофакторных поражений может составлять 12–18%.

Тяжёлая ингаляционная травма зачастую сопровождается развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), непосредственно связанного с первичным поражением слизистой оболочки дыхательных путей продуктами горения и повреждением сурфактанта.

Мы разработали и внедрили в клиническую практику технологию сурфактант-терапии у тяжёло-обожжённых, считая патогенетически обоснованным введение экзогенного сурфактанта при тяжёлых ингаляционных поражениях, сопровождающихся развитием ОРДС. По современным представлениям препараты сурфактанта не только протезируют каркасную функцию, благодаря фосфолипидам, но и, учитывая защитные, барьерные и регуляторные свойства сурфактант-ассоциированных белков, являются, по сути, метаболическими регуляторами с модулирующими свойствами.

Отработаны показания, доза, техника и кратность введения препарата высокоочищенного природного сурфактанта из лёгких крупного рогатого скота сурфактант-БЛ («Биосурф», Россия), а также критерии прекращения сурфактант-терапии. Использование сурфактанта-БЛ в комплексной терапии ингаляционной травмы позволило снизить летальность у пострадавших с тяжёлыми поражениями дыхательных путей продуктами горения до 15%.

Таким образом, сурфактант-терапия является патогенетически обоснованной частью современного комплекса лечебно-профилактических мероприятий при лечении ОРДС у пострадавших с тяжёлой ингаляционной травмой.

## РАННЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУРФАКТАНТА-БЛ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЁГКИХ

М.Ш. Хубутия, А.А. Романов, О.А. Курилова, В.Х. Тимербаев, Э.И. Первакова, И.В. Поплавский, Н.Н. Левицкая, А.М. Гасанов, С.В. Галайко, Д.Х. Цурова, С.В. Головинский, Е.А. Тарабрин

БГУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

**Введение.** Ведущей клинической задачей после трансплантации лёгких (ТЛ) является профилактика и эффективное лечение первичной дисфункции лёгочного трансплантата (ПДЛТ), которая по данным Международной ассоциации трансплантации сердца и лёгких, является одной из основных причин смертности до 50% пациентов в первый месяц после ТЛ. Клиническая картина ПДЛТ во многом схожа с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). В последнее время всё более прочную позицию среди методов лечения ОРДС занимает сурфактант-терапия. Однако до настоящего времени эффективность применения сурфактанта-БЛ («Биосурф», Россия) для профилактики развития ПДЛТ в раннем послеоперационном периоде не изучена.

**Цель исследования.** Оценка влияния раннего эндобронхиального введения сурфактанта-БЛ на развитие ПДЛТ в первые 48 часов после ТЛ, а также оценка клинической эффективности данной терапии.

**Материалы и методы.** Обследовали 7 больных в возрасте 24–55 ( $36,3 \pm 4,0$ ) лет. Показанием к введению сурфактанта-БЛ являлись профилактика и лечение ПДЛТ. Сурфактант-БЛ вводили в долевые, сегментарные и доступные субсегментарные бронхи при помощи бронхоскопа. Доза сурфактанта-БЛ составляла 300 мг ( $5,3 \pm 0,3$  мг/кг). Данную терапию выполняли непосредственно после операции, через 24 и 48 часов.

**Результаты.** Раннее эндобронхиальное применение сурфактанта-БЛ по схеме 0–24–48 часов сопровождалось приростом ( $p < 0,05$ ) отношения парциального давления кислорода в артериальной крови к его фракции в дыхательной смеси ( $PaO_2/FiO_2$ ). К 48 часам после операции прирост  $PaO_2/FiO_2$  составил 42,7%. Отмечена тенденция ( $p > 0,05$ ) к росту динамической торакопультмональной податливости более чем на 50%, что характеризовалось снижением степени ПДЛТ ( $p > 0,05$ ). ПДЛТ через 48 часов оценивалась в  $1,1 \pm 0,5$  балла, что позволило в 4 х (80,0%) наблюдениях выполнить экстубацию трахеи в течение первых 5 суток после ТЛ.

Двое больных были исключены из исследования: одна – из-за возникновения тотального отёка лёгких и несостоятельности его оксигенирующей функции (пациентка А), а другая (пациентка В) – из-за несоответствия антропометрических характеристик донора и реципиента. Больным в экстренном порядке была налажена ЭКМО. В дальнейшем, пациентку А., 24 х лет на фоне описанного нами методического приёма и интенсивной респираторной терапии удалось «отлучить» от ЭКМО на вторые сутки, а ещё через 24 часа экстубировать. В другом наблюдении (пациентка П., 55 ти лет), где также было использовано ЭКМО, отмечено отсутствие эффекта от терапии.

**Заключение.** Эндобронхиальное введение сурфактанта-БЛ по предложенной схеме способствовало оптимизации биомеханических свойств и оксигенирующей функции лёгких. На основании полученных результатов есть веские причины полагать, что раннее введение сурфактанта-БЛ после ТЛ должно занять прочную позицию в комплексной профилактике и лечении ПДЛТ, осложняющей течение раннего послеоперационного периода.

## СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОРДС В АКУШЕРСТВЕ

Швечкова М.В., Валицкий М.Ю., Денисов А.Г., Алексеев А.Л., Алиев Н.А.

ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», г. Тюмень

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) у беременных и у родильниц диагностируется сравнительно редко (в 0,016%–0,035% ко всем родам), но может быть непосредственной и сопутствующей причиной смерти женщин (20–98%) и их детей (20–50%) [Серов В.Н., Ветров В.В., Войнов В.А. Презклампсия, Санкт-Петербург, 2011]. С 2005 по 2011 г. в акушерских стационарах г. Тюмени, сурфактант-терапия с использованием отечественного препарата сурфактанта-БЛ («Биосурф», Россия) проводилась у 62 больных и стала обязательным компонентом не только для лечения, но и для профилактики ОРДС. Среди этих больных прямое повреждение лёгких зарегистрировано при аспирации желудочным содержимым (АЖС) – (8,1%), внебольничной пневмонии на фоне ОРВИ и гриппа А/Н1N1 (19,4%), а не прямое повреждение при тяжёлой преэклампсии (19,4%), массивной кровопотере, геморрагическом шоке и массивной гемотрансфузии (29,0%), сепсисе (16,1%), эмболии околоплодными водами (3,2%) и тяжелой экстрагенитальной патологии (4,8%).

Введение препарата осуществляли эндотрахеальным (83,9%), эндобронхиальным (4,8%) и ингаляционным (11,3%) способом в дозе от 75 до 150 мг в каждый бронх с интервалом 12 часов. Важнейшим условием эффективности сурфактант-терапии ОРДС является время начала применения препарата [Rosenberg O.A., et al. 2001, Баутин А.Е., и соавт., 2002]. В нашем исследовании сроки первого введения сурфактанта-БЛ от момента проявлений тяжёлой гипоксемии были следующими: в течение 3–4 часов – 27,4%, 12 часов – 37,1%, 24 часов – 29,0% и 48 часов – 4,8%. Критерии назначения сурфактант-терапии были: некупируемые с помощью ИВЛ расстройства газообмена, необходимость применения ПДКВ > 10 см вод.ст., фракция O<sub>2</sub> в дыхательной смеси выше 50%, а при АЖС в 2 х случаях профилактическое использование экзогенного сурфактанта до начала клинических проявлений дыхательной недостаточности. Критерии отмены: стойкое улучшение газообмена в лёгких и достижение отношения PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≥ 300 мм рт.ст.

Во всех случаях после введения препарата кратковременно отмечалось ухудшение показателей газообмена и биомеханических свойств лёгких. Но уже в среднем через 6 часов сатурация крови и индекс оксигенации (на 80–100%) превышали исходные значения. Поддержание необходимого уровня оксигенации требовало введения сурфактанта-БЛ каждые 12 часов в течение 2–3 суток со стабильным улучшением биомеханических свойств лёгких, показателей газообмена и оксигенации крови. Из 62 больных за 8 лет применения сурфактанта-БЛ в комплексном лечении СОПЛ и ОРДС умерли три роженицы с ОРДС на фоне сепсиса, лептоспирозного менингита и панкреонекроза.

Вывод: раннее применение сурфактанта-БЛ в комплексной терапии ОРДС у акушерских больных позволило не только значительно уменьшить сроки респираторной поддержки, но и практически исключить случаи материнской смертности от лёгочных осложнений.

# Сурфактант-БЛ

## • Статьи

## ПЯТНАДЦАТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЭКЗОГЕННОГО СУРФАКТАНТА В КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ КЛИНИКАХ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА.

Баутин А.Е.<sup>1</sup>, Наумов А.Б.<sup>2</sup>, Рубинчик В.Е.<sup>1</sup>, Осовских В.В.<sup>3</sup>, Этин В.Л.<sup>1</sup>, Розенберг О.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова», г. Санкт-Петербург, <sup>2</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург,

<sup>3</sup> ФГБУ РНЦРХТ, г. Санкт-Петербург

В ноябре 1998 года впервые в России препарат экзогенного сурфактанта (сурфактант-БЛ, «Био-сурф», Россия) был использован для терапии острой дыхательной недостаточности, развившейся после реконструктивного вмешательства на аорте [1]. Это событие произошло в клинике сердечно-сосудистой хирургии ВМедА им. С.М. Кирова, в которой в рамках II фазы клинических испытаний сурфактанта-БЛ было начато использование препарата для лечения ОРДС. Уже в 1999 году в этой кардиохирургической клинике сурфактант-БЛ был использован для терапии ОРДС после операций на сердце, причем это были первые клинические наблюдения не только в отечественной, но и в мировой медицинской практике.

Анализ 15-летнего опыта работы выявил существенную эволюцию наших представлений о роли сурфактант-терапии в комплексном лечении ОРДС. Во-первых, за этот период была отработана методика введения препарата, обоснована дозировка и выяснен важнейший компонент эффективности сурфактант-терапии в лечении ОРДС – время её начала [2, 3]. Наши представления о роли сурфактант-терапии в комплексном лечении ОРДС развивались от метода дополнительного фармакологического воздействия к важному компоненту реализации концепции «открытого лёгкого». Отмеченные изменения в методологии сурфактант-терапии позволяют разделить прошедшие пятнадцать лет на три периода. I период: 1998–2001 гг. – период отработки методики применения, уточнения дозировок препарата и времени начала сурфактант-терапии. Этот период проходил в рамках II фазы клинических испытаний сурфактанта-БЛ для лечения ОРДС у взрослых. II период: 2002–2007 гг. – применение сурфактант-терапии ОРДС в рамках концепции «протективной ИВЛ», разработка способа сочетанного использования манёвра мобилизации альвеол (ММА) и сурфактант-терапии у кардиохирургических больных. III период: 2008–2012 гг. – период активного применения сочетания ММА и эндобронхиального введения сурфактанта-БЛ после операций на сердце и аорте. Данные об использовании сурфактант-терапии за указанные периоды в двух ведущих кардиохирургических центрах Санкт-Петербурга – клинике сердечно-сосудистой хирургии ВМедА и ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» представлены в таблице 1.

**Первый период (1998–2001 гг.).** Сурфактант-БЛ начал применяться для лечения острой дыхательной недостаточности после операций на сердце и аорте в рамках II фазы клинических испытаний. Многоцентровые неконтролируемые открытые клинические испытания сурфактанта-БЛ для лечения ОРДС проводились в соответствии с постановлением Фармакологического Комитета МЗ РФ от 28 мая 1998 года (протокол № 5) с 1 сентября 1998 года по 31 декабря 2001 года. В испытания были включены шесть клинических центров Санкт-Петербурга и Москвы, в том числе клиника сердечно-сосудистой хирургии ВМедА.

### Таблица 1.

Использование сурфактанта-БЛ для терапии послеоперационного ОРДС в клинике сердечно-сосудистой хирургии ВМедА и ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»			
Период	Выполнено кардиохирургических операций	Зафиксировано случаев ОРДС (% от числа операций)	Сурфактант-терапия ОРДС
1998–2001 гг.	1150	39 (3,4%)	19 (только в ВМедА)
2002–2007 гг.	3900	37 (0,9%)	24
2008–2012 гг.	10550	21 (0,2%)	13
Всего	15600	97 (0,6%)	56

Целью II фазы клинических испытаний была оценка безопасности и эффективности применения сурфактанта-БЛ при лечении СОПЛ/ОРДС, сравнение эффективности различных способов введения препарата и выяснение оптимального времени начала сурфактант-терапии, а также уточнение рекомендованной разработчиками дозы. На основе анализа результатов сурфактант-терапии послеоперационного ОРДС у 19 пациентов мы получили убедительные доказательства важности преимущества эндобронхиального пути введения (11 наблюдений) над ингаляционным (8 наблюдений). Ингаляции осуществлялись небулайзером Siemens SN 945, генерирующим мелкодисперсную аэрозольную смесь, способную проникать в альвеолы. Было отмечено, что скорость введения препарата значительно варьировала (от 10 до 75 мг/ч) в зависимости от параметров вентиляции и режимов использования ингалятора, что значительно затрудняло дозирование. Второй серьезной проблемой ингаляционного введения было осаждение препарата в контуре аппарата ИВЛ и на фильтрах. В результате затруднений с точной дозировкой и больших потерь сурфактанта-БЛ при использовании небулайзеров расход препарата был значительно выше, чем при эндобронхиальном введении:  $1157,7 \pm 230,5$  мг на курс лечения против  $835,3 \pm 220,4$  мг ( $p < 0,05$ ). Принимая во внимание выявленные недостатки ингаляционного введения, в дальнейшем в Санкт-Петербурге у кардиохирургических пациентов этот способ не использовался. Средняя суммарная доза сурфактанта-БЛ на курс терапии в этот период составляла  $1007,7 \pm 215,5$  мг. По мере накопления опыта работы с препаратом, более раннего начала использования удавалось разрешать послеоперационный ОРДС при меньших дозах, так в 2000–2001 гг. средняя доза на курс составила  $663,5 \pm 125,7$  мг.

Кроме того, во время выполнения этого первого этапа работы было проведено сравнение «раннего» и «позднего» начала сурфактант-терапии. Было выяснено, что своевременное, в течение первых суток от развития тяжёлой гипоксемии ( $PaO_2/FiO_2 < 200$  мм рт.ст.) введение сурфактанта-БЛ, даёт быстрое (в течение от нескольких часов до 1–2 суток) улучшение газообмена, положительную динамику рентгенологической картины лёгких, возможность снижения «агрессивности» параметров ИВЛ. Было показано достоверное снижение летальности при своевременном введении препарата на фоне комплексной терапии в сравнении с «поздним» (вторые сутки тяжёлой гипоксемии) введением [2, 3].

Первый опыт применения сурфактанта-БЛ для лечения ОРДС, развившегося после вмешательств на сердце и аорте, показал возможность достоверного улучшения показателей газообмена и последующего снижения «агрессивности» параметров ИВЛ (табл. 2).

### Таблица 2.

Изменения показателей газообмена при применении сурфактанта-БЛ для терапии послеоперационного ОРДС в период 1998–2001 гг. (M ± m, n = 19)			
Показатель	Исходно	Через 3 часа после введения препарата	Через 24 часа после введения препарата
PaO <sub>2</sub> (мм рт.ст.)	91,4 ± 14,87	103,7 ± 25,04	19 (только в ВМедА)
ИО (мм рт.ст.)	146,8 ± 44,44	175,74 ± 42,06	24
ИПЛ***	3,5 ± 3,34	2,5 ± 0,92	13

\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ , в сравнении с исходными показателями.  
 \*\*\* – индекс повреждения лёгких (ИПЛ) =  $Pip \cdot (FiO_2/PaO_2)^{10}$ .

Положительные изменения газообмена с последующим разрешением гипоксемии были отмечены у 16 из 19 больных, что составило 84,2%. 13 пациентов (68,4%) были экстубированы. Умерли 8 пациентов, причем два летальных исхода развились через несколько суток после перевода из ОАРИТ. Таким образом, в период освоения методики сурфактант-терапии ОРДС летальность при данной патологии составила 42,1%.

Полученные нами результаты помогли ответить на основные вопросы, стоявшие перед II фазой клинических испытаний сурфактанта-БЛ и были опубликованы в журнале «Клинические исследования лекарственных средств в России» в 2002 году [2].

**Второй период (2002–2007 гг.).** В это время сурфактант-БЛ был использован у 24 пациентов, проходивших лечение в клинике сердечно-сосудистой хирургии ВМедА и в ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова». Применялась методика, эффективность которой была подтверждена на предыдущем этапе: эндобронхиальное введение препарата в ранние сроки, по возможности в дозе, рекомендованной производителем. Последнего положения не всегда удавалось придерживаться, средняя курсовая доза составила  $615,7 \pm 71,7$  мг ( $8,0 \pm 0,2$  мг/кг). Начало сурфактант-терапии сопровождалось достоверным улучшением показателей газообмена (табл. 3).

**Таблица 3.**

**Изменения показателей газообмена и респираторной поддержки при применении сурфактанта-БЛ для терапии послеоперационного ОРДС в период 2002–2007 гг. (M ± m, n = 24)**

Показатель	Исходно	12 ч после 1-го введения ст-БЛ	24 ч после 1-го введения ст-БЛ	36 ч после 1-го введения ст-БЛ	48 ч после 1-го введения ст-БЛ
PaO <sub>2</sub> мм рт.ст.	85,6 ± 5,2	88,3 ± 6,3	87,8 ± 6,9	92,6 ± 7,4	114,8 ± 6,9**
ИО мм рт.ст.	124,2 ± 11,7	146,5 ± 14,4	180,8 ± 23,3*	189,1 ± 22,5*	206,4 ± 25,2**
FiO <sub>2</sub>	0,76 ± 0,04	0,67 ± 0,05	0,63 ± 0,04*	0,61 ± 0,05*	0,58 ± 0,04**
P <sub>rip</sub> см вод.ст.	27,6 ± 2,5	26,9 ± 2,7	23,3 ± 2,7	23,4 ± 2,9	23,9 ± 2,2

\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ , в сравнении с исходными показателями.

Неэффективной сурфактант-терапия была у 4 х пациентов, что составило 17%. Среди больных, получавших сурфактант-БЛ, были экстубированы 17 (70,8%). Из 24 х пациентов умерли 6, таким образом, летальность составила 33,3%.

Значительная часть наблюдений, полученных в этот период в кардиохирургических клиниках Санкт-Петербурга, вошла в состав многоцентрового ретроспективно контролируемого исследования эффективности сурфактанта при лечении ОРДС в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Всего в данное исследование были включены 78 пациентов (36 в основной и 42 в контрольной группе), прооперированных в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга. В качестве контроля использовались ретроспективные клинические случаи послеоперационного ОРДС, при лечении которых применялись традиционные подходы, сурфактант не вводился. Был продемонстрирован более короткий период респираторной поддержки в группе сурфактант-терапии:  $142,3 \pm 21,9$  ч против  $227,5 \pm 28,3$  ч в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Среди пациентов, получавших сурфактант-БЛ, были переведены на самостоятельное дыхание и экстубированы 25 человек (69,4%), что достоверно выше, чем в контрольной группе (21 пациент, 50%). Летальность в основной группе составила 31,1% и была достоверно ниже, чем в контрольной (50%). Полученные в ходе этого многоцентрового исследования данные были опубликованы в Journal of Liposome Research [3].

Необходимо отметить, что в большинстве случаев сурфактант-терапии ОРДС в этот период мы использовали респираторную поддержку, соответствующую принципам «протективной ИВЛ». Мы опасались применения высоких уровней ПДКВ из-за риска развития пневмотораксов и возможного усугубления сердечной недостаточности. Только в 2005 году мы начали использовать манёвр мобилизации альвеол для лечения острой дыхательной недостаточности после операций на сердце. В то же время именно этот респираторный подход изменил в дальнейшем тактику сурфактант-терапии.

**Третий период (2008–2012 гг.).** Принимая во внимание положительные аспекты ММА, необходимо учитывать симптоматический характер его воздействия при СОПЛ/ОРДС. Действительно, не устраняя первопричину повреждения лёгких и не влияя на основные звенья патогенеза, этот метод респираторной терапии купирует лишь один из симптомов СОПЛ/ОРДС – микроателек-

тазирование. Именно с этим связан кратковременный характер улучшения газообмена при выполнении ММА и необходимость повторения манёвра после каждого случая разгерметизации контура аппарата ИВЛ.

В отличие от ММА, терапия экзогенным сурфактантом считается средством патогенетического воздействия, поскольку дефицит и качественная неполноценность лёгочного сурфактанта у больных во многом определяют клиническую картину ОРДС. В то же время одной из серьёзных проблем сурфактант-терапии остаётся метод доставки препарата в заинтересованные зоны лёгких, т.е. в области микроателектазирования. Поэтому, нам представлялась рациональной комбинация двух методов лечения ОРДС: ММА и сурфактант-терапии. Мы полагаем, что подобный подход позволит добиться лучшего распределения препарата сурфактанта в не-вентилируемых участках легких и ожидали более продолжительного эффекта ММА вследствие фиксации сурфактанта в поражённых зонах лёгких.

В клинической практике сочетание ММА и сурфактант-терапии впервые было использовано в России А.В. Власенко, результаты опубликованы в журнале «Общая реаниматология» в 2007 году [4]. Для лечения ОРДС после кардиохирургических вмешательств ММА и сурфактант-терапия были впервые использованы нами, данные о применении метода изложены в докладах на всероссийских и международных симпозиумах [5, 6].

Результатом нашей исследовательской работы стала новая медицинская технология «Способ сочетанного применения манёвра мобилизации альвеол и сурфактант-терапии для лечения синдрома острого повреждения лёгких и острого респираторного дистресс-синдрома после кардиохирургических вмешательств», получившая разрешение ФС № 2009/189 от 19 июля 2009 года.

В период 2008–2012 гг. сочетание ММА и сурфактант-терапии было использовано в 13 случаях послеоперационного ОРДС в кардиохирургических клиниках Санкт-Петербурга. Применение метода сопровождалось достоверным улучшением показателей газообмена и механики дыхания (табл. 4).

**Таблица 4**

**Изменение показателей газообмена и механики дыхания при сочетанном применении ММА и сурфактант-терапии в период 2008–2012 гг. (M ± m), n = 13**

Показатель	Исходно	через 24 ч	через 48 ч	через 72 ч
PaO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	86,9 ± 4,7	90,3 ± 4,6	101,6 ± 1,6**	100,5 ± 11,8**
PaCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	36,4 ± 2,9	36,1 ± 2,8	36,9 ± 2,6	36,4 ± 3,2
ИО, мм рт.ст.	132,7 ± 8,9	179,1 ± 4,4**	231,3 ± 15,1**	246,3 ± 14,4**
C <sub>dyn</sub> , мл/см вод.ст.	40,1 ± 2	52,2 ± 7,9*	59,3 ± 6,3**	59,6 ± 7,8**

\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ , при сравнении с исходными значениями.

Сочетание ММА и сурфактант-терапии позволило добиться улучшения газообмена у 11 из 13 больных (84,6%), в дальнейшем эти пациенты были экстубированы. Умерли 3 пациента, таким образом, летальность при ОРДС в случаях сочетанного применения ММА и сурфактант-терапии составила 23,1%.

**Заключение.** Основные результаты пятнадцатилетнего опыта применения сурфактанта-БЛ для терапии послеоперационного ОРДС в кардиохирургических клиниках Санкт-Петербурга представлены в таблице 5.

Результаты использования сурфактанта-БЛ для терапии послеоперационного ОРДС в клинике сердечно-сосудистой хирургии ВМедА и ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова»

Период	Число пациентов, ответивших на сурфактант-терапию	Число пациентов, переведённых на самостоятельное дыхание	Летальность
1998–2001 гг. n = 19	16 (84,2%)	13 (68,4%)	8 (42,1%)
2002–2007 гг. n = 24	20 (83,3%)	17 (70,8%)	6 (33,3%)
2008–2012 гг. n = 13	11 (84,6%)	11 (84,6%)	3 (23,1%)
Всего	47 (83,9%)	41 (73,2%)	17 (30,4%)

\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ , при сравнении с исходными значениями.

При анализе данных, приведённых в таблице 5, обращают на себя внимание следующие особенности. На протяжении пятнадцатилетнего периода неизменным оставался один показатель – доля пациентов, ответивших на сурфактант-терапию улучшением газообмена. Причины того, что сурфактант-терапия ОРДС не эффективна у 16% пациентов, нам до конца не понятны и требуют дальнейшего осмысления. По мере развития методики, а также вследствие изменения подходов к терапии ОРДС, наблюдалось увеличение доли больных, переведённых на самостоятельное дыхание, причем в 2008–2012 гг. все пациенты, ответившие на введение сурфактанта-БЛ, были экстубированы. За прошедший период наблюдалось снижение летальности с 42,1 до 23,1%. Нам представляется, что в будущем возможно дальнейшее снижение смертности при сурфактант-терапии ОРДС, вероятно, до уровня, ограниченного пределом эффективности препарата (16%).

#### Литература

- Шевченко Ю.Л., Розенберг О.А., Баутин А.Е. с соавт. Длительное ингаляционное введение сурфактанта-ВЛ для купирования респираторного дистресс-синдрома взрослых, развившегося после реконструктивного вмешательства на брюшной аорте // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 1999. – Том 158. – № 3. – С. 72–75.
- Rosenberg O.A., A.E. Bautin, V.V. Osovskich, et al. When to start surfactant therapy (ST-therapy) of acute lung injury? // European Respiratory Journal. 2001. – V. 18, Suppl. 38. – P. 153, 7s. (11th ERS Annual Congress, Berlin).
- Баутин А.Е., Осовских В.В., Хубулава Г.Г. и соавт. Многоцентровые клинические испытания сурфактанта-ВЛ для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых // Клинические исследования лекарственных средств в России. – 2002. – № 2. – С. 18–23.
- Bautin A., Khubulava G., Rosenberg O., et al. Surfactant therapy for patients with ARDS after cardiac surgery // Journal of Liposome Research. – 2006. – Vol. 16. – P. 265–272.
- Власенко А.В., Остапенко Д.А., Павлухин И.Н., Розенберг О.А. Опыт сочетанного применения препарата сурфактанта и манёвра «открытия» лёгких при лечении ОРДС // Общая реаниматология. – 2007. – Том III. – № 3. – С. 118–123.
- Баутин А.Е., Баканов А.Ю., Наймушин А.В. Сочетанное использование сурфактант-терапии и манёвра мобилизации альвеол для лечения ОРДС после операции на сердце // Сборник материалов XI съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб. – 2008. – С. 499.
- Bautin A., Bakanov A., Seyliev A. Combined application of lung recruitment maneuver and surfactant administration for the treatment of ARDS after operation on heart // European Respiratory Journal. – 2008. – Vol. 32, Suppl. 55. – P. 752.

## ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИИ СИНДРОМА ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ЛЁГКИХ И ОРДС ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТРАВМЕ И ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ

Тарасенко М.Ю.<sup>1</sup>, Скворцов Ю.Р.<sup>1</sup>, Алексеев А.А.<sup>2</sup>, Шпаков И.Ф.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург,

<sup>2</sup> НИИ хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, г. Москва.

**Резюме:** В статье изложены современные представления о сурфактант-терапии синдромов острого повреждения лёгких и ОРДС при ингаляционной травме. Представлены результаты собственных исследований по применению сурфактанта-БЛ («Биосурф», Россия) у 37 больных (19 больных основной и 18 контрольной группы) с тяжёлой ингаляционной травмой, сочетанной с ожогами не более 50% поверхности тела. Обнаружены достоверные различия по скорости выхода больного из критического состояния, нахождения на ИВЛ и в ОРИТ и летальности. Предлагается алгоритм лечения тяжёлой ингаляционной травмы, в комплекс которой входит сурфактант-БЛ.

**Ключевые слова:** ингаляционная травма, ОРДС, сурфактант-терапия.

**Введение.** Частота развития синдрома острого повреждения лёгких (СОПЛ) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при ингаляционной травме, ожогах поверхности тела и комбинации этих поражений в существенной степени зависит от степени тяжести поражения верхних и нижних дыхательных путей, площади и глубины поражения поверхности тела и своевременности оказания квалифицированной высокотехнологичной медицинской помощи. Поражение респираторной системы в структуре органической дисфункции при ожогах поверхности тела колеблется от 45% до 95% в зависимости от площади поражения. В то же время частота ОРДС достигает 75–90% в том случае, если помощь оказывается позже 24–48 часов от момента травмы. Пневмония и гнойный трахеобронхит развиваются в 100% случаев длительной ИВЛ при ингаляционной травме и её комбинации с ожогами поверхности тела [1]. Частота развития СОПЛ и ОРДС невелика при ингаляционной травме лёгкой степени тяжести и комбинации с ожогами поверхности тела до 10–15% и увеличивается до 60–90% при средней и тяжёлой ингаляционной травме [2].

Смертность при ОРДС различного генеза, несмотря на совершенствование респираторных и нереспираторных методов лечения, остаётся достаточно высокой, и в большинстве клиник, как в России, так и за рубежом превышает 50% [3, 4, 5].

В ряде неконтролируемых клинических исследований препаратов сурфактанта при СОПЛ/ОРДС различного генеза были получены положительные результаты в виде улучшения оксигенации, уменьшения времени нахождения на ИВЛ и уменьшения смертности. Было выяснено, что важнейшим условием эффективности сурфактант-терапии СОПЛ и ОРДС различного генеза является состав препарата и время начала терапии [6]. Наиболее эффективным является своевременное, в течение первых суток развития гипоксемии, введение препаратов [7, 8], в особенности с немедленным после эндобронхиального введения проведением манёвра «открытие» лёгких [9]. Для российского препарата сурфактант-БЛ показано, что раннее начало сурфактант-терапии позволяет снизить смертность при ОРДС при прямом и непрямом повреждении лёгких до 15–20% [8, 10].

Первая успешная попытка сурфактант-терапии ОРДС у четырех больных с ожогами поверхности тела от 40 до 70% в сочетании с ингаляционной травмой продуктами горения была принята Pulla et al в 1998 году [11]. Авторы использовали природный немецкий препарат сурфактанта – Альвеофакт.

На кафедре термических поражений ВМедА им. С.М. Кирова МО с 2002 г. проводятся исследования по оценке эффективности применения экзогенного сурфактанта-БЛ в комплексном

лечении тяжёло обожжённых и разработана эффективная технология сурфактант-терапии в комплексном лечении ингаляционной травмы [12].

В настоящей статье проводится оценка эффективности использования сурфактанта-БЛ в комплексе с общепринятыми способами терапии ингаляционной травмы и обобщается десяти-летний опыт использования этой технологии.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 37 пациентов (от 18 до 60 лет) с тяжёлыми термехимическими поражениями дыхательных путей продуктами горения без тяжёлой предсуществующей патологии. Площадь ожогов варьировала от 12% до 53% поверхности тела. Прогноз для жизни у всех пациентов оценивался как неблагоприятный.

Все пострадавшие были доставлены в клинику в течение 1–3 часов после поражения. При поступлении в ОРИТ во время проведения фибробронхоскопии у всех пациентов определялось субтотальное или тотальное покрытие слизистой оболочки трахеобронхиального дерева (ТБД) до устьев сегментарных бронхов практически несмываемой копотью. При попытке отмыть копоть оголялись участки белесоватой кровотоочивой слизистой. Степень тяжести повреждения слизистой определялась специальными методами: хромобронхоскопией (прижизненной окраской метиленовым – голубым) и гистологическим исследованием биоптатов. Цвет поражённой мукозной мембраны, полученный при помощи хромобронхоскопии, дает возможность оценить степень и глубину поражения ткани.

Основная группа составила 19 обожжённых, в программу лечения которых был включен препарат экзогенного сурфактанта. В контрольную группу вошли 18 пациентов, которым сурфактант-терапия не проводилась. Возраст пациентов, площадь и глубина ожогов кожи были сравнимы в обеих группах.

Всем пострадавшим проводилась стандартная инфузионно-трансфузионная терапия, иотропная поддержка, необходимая антибактериальная терапия, парентеральное питание. Уровень гемоглобина поддерживался не ниже 100 г/л. Все пациенты находились на ИВЛ с контролем по давлению аппаратами «Пуритан-Беннет-760». Параметры ИВЛ были следующими: ДО – 5–6 мл/кг, P<sub>peak</sub> – 28–30 см H<sub>2</sub>O, PEEP – 8–12 см H<sub>2</sub>O и FiO<sub>2</sub> – 0,5–0,6.

Пациентам основной группы первое введение сурфактанта-БЛ начинали в течение 16–56 часов после поражения (в среднем 32,5 часа). Использовали препарат природного лёгочного сурфактанта из лёгких крупного рогатого скота сурфактант-БЛ. Перед введением основной дозы препарата проводили бронхоальвеолярный лаваж 10 мл 0,1% ной эмульсии сурфактанта-БЛ (10 мг в 10 мл 0,9% NaCl). Основную дозу препарата (3 мг/кг) вводили поровну в правый и левый главные бронхи через бронхоскоп каждые 12 часов. Сурфактант-терапию прекращали при достижении отношения PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> > 300 мм Hg и возможности проведения ИВЛ с FiO<sub>2</sub> < 0,4.

**Результаты и обсуждение.** Несмотря на комплекс проводимых лечебных мероприятий, ко вторым суткам после травмы состояние пациентов ухудшалось с развитием дыхательной недостаточности: нарастала артериальная гипоксемия, у большинства пострадавших рентгенологически определялась двухсторонняя инфильтрация (табл. 1).

Таблица 1

Показатели газового состава артериальной крови в конце первых суток после поступления в ОРИТ (M ± m)		
Параметры	Контрольная группа (n = 18)	Основная группа (n = 19)
PaO <sub>2</sub> (мм Hg)	108,3 ± 27,9	85,9 ± 27,2
PaCO <sub>2</sub> (мм Hg)	39,8 ± 3,6	41,8 ± 5,7
SaO <sub>2</sub> (%)	95,4 ± 2,3	91,6 ± 3,5
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (мм Hg)	250,1 ± 32,4	232,1 ± 52,3

Так как исследование проводилось с 2002 по 2011 гг., диагноз СОПЛ/ОРДС основывался на критериях, предложенных Американско-Европейской согласительной комиссией в 1994 году. Уточнения, внесённые на конференции в Берлине (2010) в определения ОРДС и принятие деления ОРДС на три степени тяжести в зависимости от значения PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, в этой работе не учитывались [13].

У пострадавших контрольной группы, которым не проводилась сурфактант-терапия, на фоне развивающегося ОРДС нарастали явления дыхательной недостаточности.

Однако проводимые интенсивные лечебные мероприятия, вынужденное усиление агрессивной аппаратной поддержки (FiO<sub>2</sub> – до 0,7–0,8, P<sub>peak</sub> – до 35–38 см H<sub>2</sub>O, PEEP – до 10–12 см H<sub>2</sub>O) в подавляющем большинстве случаев не привели к положительному эффекту. 16 из 18 пострадавших этой группы погибли в течение первой недели после травмы (средний срок – 4,86 дня). Таким образом, летальность составила 89,9% (табл. 2).

Таблица 2

Динамика показателей газообмена в контрольной группе (M ± m, n = 18)				
Параметры	При поступлении	Через 24 часа	Через 48 часов	Через 72 часа
PaO <sub>2</sub> (мм Hg)	108,3 ± 27,9	95,3 ± 20,4	90,6 ± 7,8	82,6 ± 14,8
SaO <sub>2</sub> (%)	95,4 ± 2,3	94,7 ± 4,1	93,4 ± 6,1	91,7 ± 3,7
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (мм Hg)	250,1 ± 32,4	192,8 ± 63,5	184,6 ± 71,7	158,1 ± 36,7

Динамика параметров газов крови, ИВЛ и клинического состояния у больных основной группы кардинально менялась с началом сурфактант-терапии. Было отмечено существенное увеличение парциального давления кислорода, сатурации, а также индекса оксигенации уже в течение первых суток после начала сурфактант-терапии (табл. 3). Различий в PCO<sub>2</sub> в основной и контрольной группах не было.

Таблица 3

Динамика газообмена у больных, получавших сурфактант-БЛ (M ± m, n = 19)				
Параметры	До введения сурфактанта-БЛ	Через 3 часа	Через 24 часов	Через 48 часов
PaO <sub>2</sub> (мм Hg)	86,2 ± 4,7	93,4 ± 8,4	93,5 ± 9,2	112,6 ± 13,9
SaO <sub>2</sub> (%)	93,6 ± 3,6	96,3 ± 1,7	96,8 ± 1,4	98,2 ± 0,7
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (мм Hg)	168,1 ± 20,7	186,8 ± 16,8	229,2 ± 22,3	286,6 ± 24,2

В таблице 4 представлены данные по респираторной поддержке больных, получавших сурфактант-БЛ. Через 3 часа после первого введения препарата удалось снизить инвазивность ИВЛ, а через 24 часа существенно снизить ПДКВ. При этом фракция кислорода в подаваемой газовой смеси была снижена до FiO<sub>2</sub> = 0,4.

Таблица 4

Основные параметры ИВЛ после введения сурфактанта-БЛ больным основной группы (n = 7)				
Параметры	До введения сурфактанта-БЛ	Через 3 часа	Через 24 часов	Через 48 часов
FiO <sub>2</sub> , %	0,59	0,50	0,41	0,39
P <sub>peak</sub> (см H <sub>2</sub> O)	29,6	25,4	11,2	10,2
PEEP (см H <sub>2</sub> O)	10,8	9,2	4,0	3,0

После восстановления газообмена в лёгких и стабилизации гемодинамики пострадавшие основной группы были экстубированы на 4–15-ые сутки после начала введения сурфактанта-БЛ. Из 19 пациентов основной группы выжили 16, несмотря на начальный неблагоприятный прогноз! Летальность в этой группе составила около 18,8%.

Положительные результаты сурфактант-терапии ингаляционной травмы были также получены в Республике Беларусь с российским препаратом сурфактант-БЛ [14]. Недавно (2010) были опубликованы данные об успешном применении украинского препарата сурфактанта – суза-крим – для лечения термомингаляционной травмы [15].

Базируясь на опыте и результатах лечения поражённых с ингаляционной травмой, сочетанной с ожогом поверхности тела, представленных выше, мы предлагаем следующий алгоритм сурфактант-терапии тяжёлой ингаляционной травмы:

- 1) своевременное начало – не позднее 12–24 ч с момента снижения индекса оксигенации  $PaO_2/FiO_2 < 200-250$  мм Hg;
- 2) бронхоальвеолярный лаваж посредством 0,1% ного раствора сурфактанта-БЛ;
- 3) разовая доза – 3–5 мг/кг;
- 4) кратность введения – каждые 12 часов;
- 5) критерии прекращения сурфактант-терапии:
  - $FiO_2 < 0,4$ ;
  - $PaO_2/FiO_2 > 300$  мм Hg.

Следует еще раз подчеркнуть, что сурфактант-терапия не альтернатива существующим подходам к лечению тяжёлых ингаляционных поражений, а является точно выверенной (по времени, точке приложения, оптимальной дозировке воздействия) и патогенетически обоснованной частью комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на улучшение результатов лечения этого тяжёлого контингента больных и поражённых.

#### Литература

1. Звягин А.А., Казеннов В.В., Ларионов И.Ю. и соавт. Проблемы длительной вентиляции лёгких у больных в критическом состоянии. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2008. – № 12. – С. 27–34.
2. Шлык И.В., Крылов К.М., Зуева Л.П. и соавт. Н.Б. Эпидемиологический мониторинг в отделении ожоговой реанимации // Инфекции в хирургии. – 2008. – № 3, С. 23–28.
3. Erickson SE, Martin GS, Davis JL, et al; for the NIH NHLBI ARDS Network: Recent trends in acute lung injury mortality: 1996–2005. *Crit Care Med* 2009; 37:1574–1579.
4. Li G, Yilmaz M, Kojic M, et al: Outcome of critically ill patients with influenza virus infection. *J Clin Virol*. 2009; 46:275–278.
5. Spragg R.G. Current status of surfactant treatment of ARDS/ALI. // *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* – 2004. – Vol. 13. – P. 88–90.
6. Rosenberg O., Seiliev A., Zhukov A. Lung surfactants: Correlation between biophysical characteristics, composition and therapeutic efficacy. // In: Gregory Gregoriadis, ed., *Liposome Technology*, Informa Healthcare. – 2006. – 3rd ed. – Vol. III. – Ch. 17. – P. 317–346.
7. Rosenberg O.A., Bautin A.E., Osovskikh V.V., et al. When to start surfactant therapy of acute lung injury. // *European Respiratory J.* – 2001. – Vol. 18, Suppl. 33. – P.153.
8. Баутин А.Е., Осовских В.В., Хубулава Г.Г. и соавт. Многоцентровое клиническое испытание сурфактанта-БЛ для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых. // *Клинические исследования лекарственных средств в России.* – 2002. – № 2. – С. 18–23.
9. Власенко А.В., Остапченко Д.А., Павлюхин И.Н., Розенберг О.А. Опыт сочетанного применения препарата сурфактанта и манёвра «открытия» лёгких при лечении ОРДС. *Общая реаниматология.* – 2007. – III; 3, с. 118–123.
10. Власенко А.В. Дифференциальная диагностика и лечение вариантов острого респираторного дистресс-синдрома. Автореферат дисс. д.м.н., НИИ Общей реаниматологии. – 2012, 40 стр.
11. Pallua N., Warbanow K., Noah E. M., et al. Intrabronchial surfactant application in cases of inhalation injury: First results from patients with severe burns and ARDS. // *Burns.* – 1998. – Vol. 24. – P. 197–206.
12. Тарасенко М.Ю., Шпаков И.Ф., Акулинов Е.Е. и соавт. Способ лечения ингаляционных поражений. Патентообладатели: ООО «Биосурф», ЦНИРРИ. Патент № 2238757, приоритет от 24.06.2003. Зарегистрирован 27.10.2004 г.

13. Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: the Berlin Definition ARDS Definition Task Force, *JAMA.* – 2012; 307: 2526–2533.

14. Почепень О.Н., Кошельков О.Н., Галиновский М.М. Клинический протокол диагностики, лечения и реабилитации детского и взрослого населения с термическими поражениями и их последствиями: утв. приказом МЗ Республики Беларусь от 07.08.2009 г. № 781./ – Минск. – 2009. – 79 с.

15. Пылаев А.В., Бабанин А.А. Применение заместительной сурфактантной терапии в комплексном лечении синдрома острого лёгочного повреждения при термомингаляционном поражении. // *Таврический медико-биологический вестник.* – 2010. – Т. 13. – № 4. – С. 150–154.

## СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СОПЛ/ОРДС В АКУШЕРСТВЕ

Швечкова М.В., Валицкий М.Ю., Денисов А.Г., Алексеев А.Л., Ласек Т.В.

ГБУЗ ТО «Перинатальный центр», г. Тюмень.

**Актуальность.** Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) у беременных и у родильниц диагностируется сравнительно редко (в 0,016–0,035% ко всем родам), но может быть непосредственной и сопутствующей причиной смерти женщин (20–98%) и их детей (20–50%) [6].

Синдром острого повреждения лёгких (СОПЛ) и острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) очень часто присутствует в структуре синдрома полиорганной недостаточности в критических состояниях у акушерских больных. Самые разнообразные патологические процессы, на фоне гипергидратации, дисфункции эндотелия сосудов, воспалительного материнского ответа (MSIR – Maternal systemic inflammatory response) приводят к повреждению альвеолярно-капиллярной мембраны с последующим нарушением системы сурфактанта и очень быстрому прогрессированию дыхательной недостаточности (ДН) с тяжёлой гипоксемией, тканевой гипоксией, что еще более увеличивает степень органических нарушений.

Основные потенциальные факторы развития ОРДС у беременных включают в себя аспирацию желудочным содержимым, воздействие токолитиков, преэклампсию/эклампсию, пиелонефрит, хориоамнионит, эндометрит, септический аборт, тромбоэмболию, эмболию околоплодными водами, бактериальную вирусную пневмонию, массивные кровотечения и гемотрансфузии [2]. Кроме того, во время беременности большое значение имеет оценка состояния плода и метод родоразрешения у больных с тяжёлой дыхательной недостаточностью [1].

**Цель исследования.** Принимая во внимание наличие вторичного дефицита лёгочного сурфактанта в патогенезе ОРДС, целью настоящего исследования явилось изучение эффективности применения сурфактант-терапии у акушерских больных с СОПЛ и ОРДС различного генеза.

**Материалы и методы исследования.** В исследование включили 62 акушерские больные, у которых в комплексной терапии СОПЛ/ОРДС был использован российский препарат сурфактанта – сурфактант-БЛ («Биосурф», Россия). Исследование проводили в период с 2005 по 2012 гг. Диагноз СОПЛ/ОРДС ставили на основании общепринятых диагностических критериев Американско-Европейской Согласительной Конференции 1994 г.

Среди этих больных прямое повреждение лёгких зарегистрировано при внебольничной пневмонии на фоне ОРВИ и гриппа А/Н1N1 – 12 случаев (19,4%). Все они были досрочно родоразрешены в связи с нарастанием дыхательной недостаточности и при аспирации желудочным содержимым (АЖС) – 5 больных (8,1%), причём две родильницы были переведены из других стационаров области, а у одной – аспирация произошла дома на фоне эклампсических судорог. Непрямое повреждение лёгких произошло при тяжёлой преэклампсии у 12 больных (19,4%), массивной кровопотере, геморрагическом шоке и массивной гемотрансфузии – 18 случаев (29,0%), сепсисе – 10 (16,1%), эмболии околоплодными водами – 2 (3,2%) и тяжёлой экстрагенитальной патологии – 3 (4,8%).

Введение препарата осуществляли тремя способами: 1) эндобронхиально с помощью фиброbronхоскопа (по 150 мг в каждый бронх с интервалом 12 часов) – 3 случая (4,8%); 2) эндотрахеально болюсно через катетер в положении больной на боку, остававшейся в этом положении 60–120 мин, а затем процедура повторялась на другом боку – 52 случая (83,9%), из них у 11 больных – в сочетании с манёвром «открытия лёгких»; 3) ингаляционно через небулайзер по 75 мг через 12 часов – 7 больных (11,3%). При ИВЛ предварительно проводили тщательную санацию трахеобронхиального дерева и введение миорелаксантов.

Эмульсию сурфактанта-БЛ готовили строго в соответствии с рекомендациями производителя.

Искусственная вентиляция лёгких проводилась аппаратами Puritan Bennett NPВ 840, NPВ 7200, Servo I, Gamilton G5 с параметрами: ДО 6–8 мл/кг, FiO<sub>2</sub> = 0,5–0,6–0,8–1,0, PEEP 10–14–16 cm H<sub>2</sub>O, Pinsp = 28–35 cm H<sub>2</sub>O.

Важнейшим условием для проявления эффективности сурфактант-терапии является время начала применения препарата [4]. В нашем исследовании сроки первого введения сурфактанта-БЛ от момента проявлений тяжёлой гипоксемии были следующими: в течение 3–4 часов – 17 случаев (27,4%), 12 часов – 23 (37,1%), 24 часов – 19,6 (30,6%) и 48 часов – 3 случая (4,8%).

Критериями назначения сурфактант-терапии были: некупируемые с помощью ИВЛ расстройства газообмена, необходимость применения ПДКВ > 10 см вод.ст., фракция O<sub>2</sub> в дыхательной смеси выше 50%, а при АЖС в двух случаях профилактическое использование экзогенного сурфактанта до начала клинических проявлений дыхательной недостаточности. Критерии отмены – стойкое улучшение газообмена в лёгких и достижение PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≥ 300 мм рт.ст. В процессе постоянного мониторинга регистрировали динамику индекса оксигенации (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), фракцию шунтирования (FShunt, %), сатурации крови (SpO<sub>2</sub>), фракции кислорода в дыхательной смеси (FiO<sub>2</sub>), PIP insp., PEEP.

**Результаты и обсуждение.** Во всех случаях сразу после введения препарата, в среднем через 30 минут, в течение двух часов отмечалось ухудшение показателей газообмена и биомеханических свойств лёгких. Отмечалось снижение индекса оксигенации (рис. 1), зарегистрирован рост фракции внутрилёгочного шунтирования крови (рис. 2) и пикового инспираторного давления (PIP) по сравнению с исходными значениями.

Рис. 1. Изменение PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>.

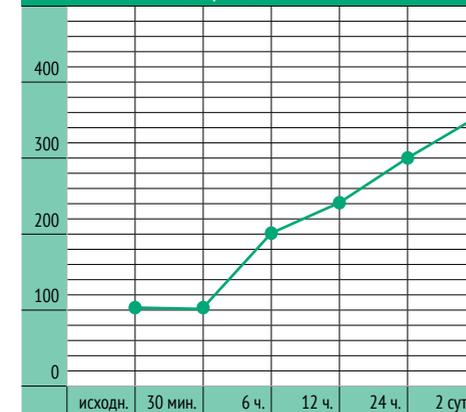


Рис. 2. Изменение FShunt, %.



В последующем показатели газообмена в лёгких постепенно улучшались, и в среднем через 6 часов после эндобронхиального введения сурфактанта-БЛ индекс оксигенации и сатурация крови достоверно превышали исходные значения (рис. 3). Отношение PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> повышалось до 220–240 mm Hg (увеличение на 80–100%) по отношению к исходному уровню.

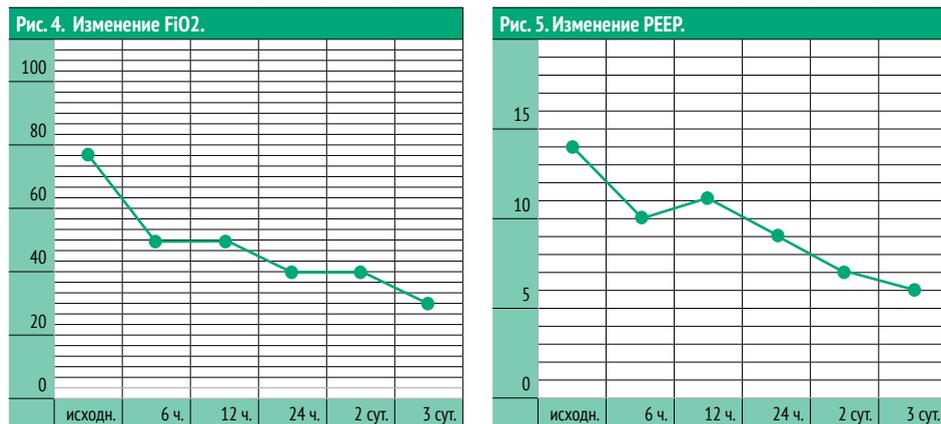
Рис. 3. Изменение SpO<sub>2</sub>.



Эти немедленные положительные эффекты можно объяснить увеличением объёма функционирующей паренхимы лёгких в результате вовлечения в газообмен нестабильных альвеол, улучшением биомеханических свойств лёгких и вентиляционно-перфузионных отношений, уменьшением гипоксической лёгочной вазоконстрикции.

В среднем через 12 часов после введения сурфактанта-БЛ у 39 больных из 62 (63%), которым проводилась сурфактант-терапия, вновь отмечалось ухудшение основных показателей газообмена, но они оставались существенно выше начальных значений. Уже в течение первых суток комплексной терапии удавалось снизить концентрацию подаваемого кислорода ( $FiO_2$ ) до 40–50% (рис. 4) и положительного давления в конце выдоха (РЕЕР) до 8–10 см вод.ст. (рис. 5).

Поддержание необходимого уровня оксигенации требовало введения сурфактанта-БЛ каждые 12 часов в течение двух – трёх суток со стабильным улучшением показателей газообмена в лёгких.



Приведем клинический случай. Больная М., поступила в тяжёлом состоянии с диагнозом: «Начавшийся криминальный инфицированный выкидыш в 22–23 нед. Хорионамнионит. Сепсис. Септический шок. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты». В экстренном порядке была выполнена экстирпация матки по Порро. В послеоперационном периоде состояние терминальное: сатурация крови 62%, тахикардия до 156–158 уд/мин, АД – 70/40 мм рт.ст на высоких дозах вазопрессоров (допамин + адреналин). ИВЛ аппаратом Puritan Bennett 7200 в режиме жёсткой гипервентиляции РЕЕР + 14 + 16 см вод.ст., PIP – 35–36 см вод.ст.,  $FiO_2$  – 100%, PaO<sub>2</sub> (в артериальной крови) – 64,8 мм рт.ст. На R-грамме органов грудной клетки – шоковое лёгкое. Оценка по шкале SOFA – 17 баллов. На фоне комплексной инфузионной, респираторной, антибактериальной терапии состояние больной оставалось крайне тяжёлым, прогрессировали признаки тяжёлой гипоксемии, интоксикации и катаболизма. К концу первых суток, после относительной стабилизации гемодинамики и снижения дозы вазопрессоров, эндотрахеально введён сурфактант-БЛ по 150 мг в каждый бронх. Через 6 часов удалось уйти от повреждающих режимов ИВЛ и уменьшить  $FiO_2$  до 50%, поднять SpO<sub>2</sub> до 92%. Через 12 часов проведено повторное введение сурфактанта, что значительно улучшило показатели газообмена. На третьи сутки выполнена превентивная трахеотомия. В последующем – состояние больной с постепенной положительной динамикой. На 12 е сутки респираторная поддержка прекращена. Дальнейшее течение заболевания – гладкое, выздоровление.

**Выводы.** Своевременное использование сурфактанта-БЛ в дозе 3–6 мг/кг при СОПЛ/ОРДС (первые – вторые сутки тяжёлой дыхательной недостаточности) при прямом и непрямом повреждении лёгких у акушерских больных на фоне грамотной респираторной терапии и лечения основного заболевания, позволяет достаточно быстро добиться уменьшения проявлений острого респираторного дистресс-синдрома и уйти от повреждающих режимов ИВЛ, уменьшить сроки респираторной поддержки и значительно сократить показатели материнской смертности.

Введение сурфактанта-БЛ необходимо продолжать до стойкого улучшения показателей газообмена и биомеханики лёгких, т.к. преждевременная отмена сурфактант-терапии при достижении кратковременного положительного эффекта может привести к повторному прогрессирующему гипоксемии и, как следствие, развитию синдрома полиорганной недостаточности.

За время использования сурфактант-терапии в комплексном лечении СОПЛ и ОРДС с 2005 по 2012 гг. из 62 больных умерли три родильницы (летальность 4,8%), от причин, не связанных с лёгочным повреждением.

#### Литература

1. Daniel E. Cole, MD; Tara L. Taylor, MD с соавт. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy. Crit Care Med. – 2005. – Vol. 33. – № 1.
2. Gary A. Dildy MD Michael A. Belfort, MBBS, MD, Brian A. Mason. Critical Care Obstetrics, Fourth Edition. – 2004.
3. Rosenberg O., Seiliev A., Zhuikov A. Lung surfactants: Correlation between biophysical characteristics, composition and therapeutic efficacy. In: Gregory Gregoriadis, ed., Liposome Technology, Informa Healthcare. – 2006. – 3rd ed. – Vol. III. – Ch. 17:317–346.
4. Власенко А.В. Этиология и патогенез острого паренхиматозного поражения лёгких у больных в критическом состоянии. В кн.: Фундаментальные проблемы реаниматологии. Тр. ГУ НИИ Общей реаниматологии РАМН. – М. – 2003. – Т. 3. – С. 36–58.
5. Гранов А.М., Розенберг О.А., Цыбульский Э.К. и др. Медицина критических состояний. Сурфактант-терапия респираторного дистресс-синдрома взрослых (Результаты многоцентровых испытаний). Вестник РАМН. – 2001. – Т. 5. – С. 34–38.
6. Серов В.Н., Ветров В.В., Войнов В.А. Преэклампсия. СПб. – 2011.

## РАННЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУРФАКТАНТА-БЛ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЁГКИХ

М.Ш. Хубутия, А.А. Романов, О.А. Курилова, В.Х. Тимербаев, Э.И. Первакова, И.В. Поплавский, Н.Н. Левицкая, А.М. Гасанов, С.В. Галайко, Д.Х. Цурова, С.В. Головинский, Е.А. Тарабрин

БГУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

**Резюме.** В статье представлены результаты клинического исследования раннего введения сурфактанта-БЛ («Биосурф», Санкт-Петербург) на показатели оксигенирующей функции и биомеханики лёгких у пациентов в ранние сроки после трансплантации лёгких (ТЛ).

Показаниями к введению сурфактанта-БЛ являлись профилактика и лечение первичной дисфункции лёгочного трансплантата (ПДЛТ).

Раннее эндобронхиальное применение сурфактанта-БЛ по схеме 0–24–48 часов сопровождалось прогрессивным увеличением отношения парциального давления кислорода в артериальной крови к его фракции в дыхательной смеси (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) к 48 часам после операции в среднем на 94 мм рт.ст. ( $p < 0,05$ ) и динамической торакопульмональной податливости в среднем в 1,2 раза, что характеризовалось снижением степени выраженности ПДЛТ. Эндобронхиальное введение сурфактанта-БЛ по предложенной схеме способствовало оптимизации биомеханических свойств и оксигенирующей функции лёгких. На основании полученных результатов есть веские причины полагать, что раннее введение сурфактанта-БЛ после ТЛ должно занять прочную позицию в комплексной профилактике и лечении ПДЛТ, осложняющей течение раннего послеоперационного периода после ТЛ.

**Ключевые слова.** Трансплантация лёгких, первичная дисфункция лёгочного трансплантата, сурфактантная система лёгких, сурфактант-БЛ, искусственная вентиляция лёгких, нарушение оксигенирующей функции лёгких, экстракорпоральная мембранная оксигенация.

**Введение.** На сегодняшний день важнейшей клинической задачей после проведения трансплантации лёгких (ТЛ) у пациентов с терминальной стадией хронических лёгочных заболеваний, является профилактика и эффективное лечение первичной дисфункции лёгочного трансплантата (ПДЛТ). Возникновение ПДЛТ является причиной 30% периоперационной смертности пациентов по данным Международной ассоциации трансплантации сердца и лёгких (International Society for Heart & Lung Transplantation ISHLT) [1, 2, 3]. По некоторым сообщениям, смертность достигает 50% в первый месяц после трансплантации [4, 5, 6].

Клиническая картина ПДЛТ во многом схожа с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), который является частным случаем синдрома острого повреждения лёгких (СОПЛ). В последнее время всё более прочную позицию среди методов лечения СОПЛ/ОРДС занимает сурфактант-терапия, поскольку у больных с СОПЛ/ОРДС доказано нарушение продукции и уменьшение количества эндогенного сурфактанта, а также нарушение его функции [7, 8, 9]. Вместе с тем, как показали исследования, посвящённые изучению периоперационного ателектазирования лёгочной ткани, альвеоло-капиллярная мембрана, располагающаяся около коллабированных альвеол, является источником биологически активных веществ (цитокинов и др.), способствующих развитию СОПЛ [10, 32, 33]. In-vitro обнаружена способность эластазы нейтрофилов расщеплять сурфактант специфические протеины и нарушать функцию сурфактанта [11]. Таким образом, уже не вызывает сомнений важность максимально ранней коррекции ателектазирования лёгочной ткани [12, 32, 33]. Однако до настоящего времени эффективность раннего применения сурфактанта-БЛ для профилактики развития ПДЛТ в ранний послеоперационный период после ТЛ не изучена.

В этой связи целью настоящего исследования было изучение влияния эндобронхиального введения сурфактанта-БЛ на развитие ПДЛТ в ранний период после ТЛ, а также оценка клинической эффективности данного методического приёма.

**Материалы и методы.** Обследовали 7 больных (6 женщин и 1 мужчина) в возрасте от 24 до 55 (36,3 ± 4,0 лет) после выполнения ТЛ. Операции выполнялись по поводу лимфангиолейомиоматоза в 1-ом наблюдении, первичной лёгочной гипертензии – 1, саркоидоза – 1, муковисцидоза – 2, идиопатического лёгочного фиброза – 2.

Всех больных оперировали в условиях многокомпонентной общей анестезии на основе севофлюрана, фентанила, мидазолама, пропофола и рокурония. Интраоперационно и в ранний послеоперационный период все пациенты получали умеренную симпатомиметическую кардиотоническую и вазопрессорную терапию. ИВЛ проводили аппаратами Primus (в операционной) и EvitaXL (в отделении реанимации) (Dräger) в режиме с регуляцией по давлению и индивидуально подобранными параметрами. На этапах пневмонэктомии и пересадки донорского лёгкого проводилась поочерёдная однолёгочная ИВЛ. Параметры ИВЛ и биомеханики лёгких регистрировали в режиме реального времени с помощью мониторинговой системы выше указанных аппаратов.

Показаниями к введению сурфактанта-БЛ явились профилактика и лечение ПДЛТ. Сухой препарат эмульгировали в 0,9% ном растворе натрия хлорида (75 мг в 5 мл). В конце операции после замены двухпросветной интубационной трубки на однопросветную и санационной бронхоскопии (видеобронхоскоп Olympus BFMP160F № 5,3 с каналом 2,0 мм) сурфактант-БЛ вводили в долевы, сегментарные и доступные субсегментарные бронхи пересаженных обоих лёгких. Доза препарата составляла 300 мг (5,3 ± 0,3 мг/кг) – по 150 мг в каждое лёгкое. Катетерную санацию трахеобронхиального дерева осуществляли не ранее 6 ч после введения сурфактанта-БЛ. Через 10–15 минут после инстилляции сурфактанта-БЛ выполняли МА в режиме ИВЛ с регуляцией по давлению с использованием пошаговой методики (stepwise) под контролем динамической податливости (C<sub>dyn</sub>) лёгких в условиях общей анестезии [13]. Данную терапию выполняли непосредственно после операции и через 24 и 48 часов.

Тяжесть ПДЛТ оценивали в баллах по классификации, принятой Рабочей группой исследователей первичной дисфункции лёгочного трансплантата в 2005 году [14] (табл. 1). Анализировали наличие и интенсивность отёка трансплантированных лёгких, а также наличие диффузных инфильтратов по рентгеновским снимкам, индекс отношения парциального давления кислорода в артериальной крови к его фракции в дыхательной смеси (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), а также динамическую податливость лёгких (C<sub>dyn</sub>).

Мониторинг центральной гемодинамики осуществляли с помощью модульных систем Infinity Delta (Dräger), сердечный выброс и внесосудистую воду лёгких определяли при помощи транспульмональной термодилуции (Picco, Pulsion).

Содержание газов в артериальной и венозной крови, уровень гемоглобина и лактата определяли с помощью анализатора ABL 800 Flex (Radiometer).

Данные проанализировали на этапах: 1 – конец операции; 2 – через 24 часа после операции; 3 – через 48 часов после операции.

Статистическую обработку данных выполнили с помощью программы Microsoft Excel. Рассчитывали средние величины (M) и ошибки средних (m). Достоверность отличий оценивали методами непараметрической статистики. Различия значений считали достоверными при уровне вероятности более 95% ( $p < 0,05$ ).

**Результаты.** По окончании оперативного вмешательства среднее значение PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> перед выполнением МА составило – 220,0 ± 36,2 (рис. 1), при этом значение C<sub>dyn</sub> составляло 27,9 ± 4,2 мл/см вод.ст. (рис. 2). После введения сурфактанта-БЛ с последующей МА больной переводился на транспортном ИВЛ (Oxylog 2000, Dräger) в отделение реанимации, где выполнялась рентгенография грудной клетки, что позволяло оценить тяжесть ПДЛТ в баллах. В среднем она составляла 1,7 ± 0,5 (рис. 3).

Через сутки отмечалась тенденция к приросту индекса PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> и увеличению C<sub>дуп</sub> (p > 0,05). По данным рентгенографии лёгких через 24 часа после ТЛ отмечалась положительная динамика – снижение интенсивности интерстициальной инфильтрации и уменьшение площади участков гиповентиляции. ПДЛТ через 24 часа после операции оценивался в среднем в 1,4 ± 0,5 балла.

Через 48 часов отмечено увеличение (p < 0,05) индекса PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> в среднем на 42,7% (рис. 1), при повышении C<sub>дуп</sub> (p > 0,05) более чем на 50% (рис. 2), по сравнению с этапом 1. ПДЛТ на этом этапе оценивался в 1,1 ± 0,5 балла.

Нормализация оксигенирующей функции лёгких позволила в 4 х (80,0%) наблюдениях выполнить экстубацию трахеи в течение первых 5 суток после ТЛ.

В двух наблюдениях после реперфузии первого лёгочного транспланта было отмечено возникновение тотального отёка и несостоятельность его оксигенирующей функции. Больным в экстренном порядке была налажена экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). В дальнейшем пациентку А., 24 х лет на фоне описанного нами методического приёма и интенсивной респираторной терапии удалось «отлучить» от ЭКМО на вторые сутки, а ещё через 24 часа экстубировать. В другом наблюдении (пациентка П., 55 лет), где также было использовано ЭКМО, отмечено отсутствие эффекта от терапии. Необходимо отметить, что из-за несоответствия антропометрических характеристик донора и реципиента ТЛ у данной пациентки сопровождалась предварительной редукцией объёма трансплантата путем резекции нижних долей обоих трансплантируемых лёгких. Несмотря на интенсивный комплекс терапии, у больной уровень ПДЛТ оценивался в 3 балла и оставался без улучшения в течение исследуемого периода времени. В дальнейшем у данной больной потребовалось проведение ЭКМО в течение трёх недель. Ввиду нестандартного объёма операции и послеоперационного течения больная была исключена из исследования.

**Обсуждение.** Повышение ранней и отдалённой выживаемости пациентов после ТЛ является целью профилактики и эффективного лечения ПДЛТ. Нами отмечено, что при рентгенографии грудной клетки, выполненной через 24 часа после ТЛ, при ПДЛТ в 0–1 балла часто выявляется интерстициальный отёк, снижение прозрачности за счёт гиповентиляции, а в некоторых случаях дисковидные ателектазы. Это свидетельствует о нестабильности альвеол в результате вымывания и инактивации белков и фосфолипидов сурфактанта. Вместе с этим, исследования бронхоальвеолярного лаважа животных и человека, выполненные через 6–38 часов после трансплантации лёгких, показали увеличение доли малых агрегатов сурфактанта со сниженной функциональной активностью [15, 16]. Формированию малых агрегатов сурфактанта способствует отсутствие циклических движений альвеол во время консервации и самой трансплантации [17]. Очевидно, что донорские лёгкие неизбежно колабируются на этапах консервации и наложения анастомозов [18]. Несомненно, имеет место биотравма разной степени выраженности. Существенный вклад в развитие биотравмы, а впоследствии и ПДЛТ, вносит холодовая и тепловая ишемия трансплантата и его реперфузия [19]. Также необходимо учитывать, что нарушение гомеостаза в результате смерти мозга донора лёгких, ИВЛ, переливание компонентов крови во время операции – всё это в сочетании с интраоперационной гемодинамической нестабильностью способствует повреждению трансплантируемых лёгких. К тому же для повреждения сурфактанта при ТЛ имеется ряд существенных биофизических причин: пуск кровотока по лёгочной артерии наносит гидравлический и тепловой удар по трансплантату [20, 21]. Следствием подобного воздействия является повреждение альвеоло-капиллярной мембраны, что приводит к повышению в плазме крови концентрации сурфактант-ассоциированного белка SP-D. Следует заметить, что сурфактант-ассоциированные белки, особенно SP A, SP B и SP D, в организме человека продуцируются только альвеолоцитами II, и у здоровых людей за преде-

лами лёгких в физиологических условиях не определяются. Сравнительно недавно было предложено использовать определение концентрации SP D в плазме в качестве прогностического критерия у лиц с СОПЛ/ОРДС [22, 23]. Их появление в крови может использоваться как маркер повреждения лёгочной ткани при достаточно разнообразной патологии нижних дыхательных путей [24, 25].

Несомненно, указанные нарушения в сурфактантной системе донорских лёгких являются достаточным основанием для применения препаратов сурфактанта. Но не все препараты одинаковы, они отличаются по свойствам и составу. В последнее время предпочтение отдают природным препаратам сурфактанта, которые по своим свойствам и составу приближены к естественному сурфактанту лёгких [26]. Это и определило наш выбор в пользу сурфактанта-БЛ. Важными свойствами сурфактанта-БЛ в данной клинической ситуации являются уменьшение секреции агрессивных цитокинов лейкоцитами и подавление активности эозинофилов, уменьшение внутриальвеолярного и интерстициального отёка, содействие репарации различных повреждений лёгочной паренхимы. Кроме того, препараты сурфактанта способны уменьшить риск развития нозокомиальной пневмонии в виду наличия у них антибактериальных свойств в отношении сапрофитной флоры, выступая в качестве барьера для микроорганизмов и вирусов [27, 28, 29]. В исследованиях, выполненных в последнее десятилетие, показано, что назначение препаратов сурфактанта, обогащённых SP A, в ранние сроки ПДЛТ повышает соотношение PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> [30, 31, 32].

Завершая обсуждение результатов исследования, отметим, что инстиляция сурфактанта-БЛ в сочетании с применением вспомогательных режимов ИВЛ, позволяет добиться регрессии клинических и рентгенологических признаков гиповентиляции и отёка лёгких. Полученная в настоящем исследовании положительная динамика показателей биомеханики и оксигенирующей функции пересаженных лёгких, а также снижение степени выраженности ПДЛТ, свидетельствует об эффективности проводимой нами комплексной терапии, позволившей уже к третьим суткам после ТЛ в 50% наблюдений перейти к неинвазивным методам вентиляции. Несомненно, целесообразны дальнейшие исследования эффективности и безопасности сурфактанта, поскольку до сих пор не разработано чётких схем его введения. Не исключено, что более оптимальными сроками начала терапии сурфактант-содержащими препаратами будут не первые часы и сутки после трансплантации, а период консервации донорских лёгких. Полагаем, что внедрение в повседневную практику патогенетически обоснованных лечебных мер и оптимальных вариантов комплексной респираторной терапии позволит избежать неоправданного удлинения послеоперационной ИВЛ и возможных осложнений.

Заключение. Таким образом, терапия сурфактантом-БЛ при ТЛ патогенетически обоснована. Она способствует нормализации биомеханических свойств и оксигенирующей функции лёгких.

**Таблица 1.**

Классификация тяжести первичной дисфункции лёгочного трансплантата (ПДЛТ).				
	Степень ПДЛТ			
	0	1	2	3
Рентгенография лёгких	Отсутствие рентгенологических признаков	Рентгенологические признаки инфильтрации и гиповентиляции		
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	> 300	> 300	от 200 до 300	< 200

Рис. 1. Динамика индекса PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> после трансплантации лёгких (n = 6).Рис. 2. Динамика динамической податливости (C<sub>dyn</sub>) после трансплантации лёгких.

\* – p &lt; 0,05 при сравнении с этапом 1.

Рис. 3. Изменение степени первичной дисфункции лёгочного трансплантата (n = 6).



## Литература

- Thabut G., Vinatier I., Stern J.B., Lesèche G., Loirat P., Fournier M., Mal H. Primary graft failure following lung transplantation: predictive factors of mortality. *Chest*. – 2002. – 121:1876–1882.
- Christie J.D., Van Raemdonck D., de Perrot M., Barr M., Keshavjee S., Arcasoy S., Orens J. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part I: introduction and methods. *J. Heart Lung Transplant*. – 2005. – 24:1451–1413.
- Arcasoy S.M., Fisher A., Hachem R.R., Scavuzzo M., Ware L.B. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Dysfunction part V: predictors and outcomes. *J. Heart Lung Transplant*. – 2005. – 24:1483–1488.
- Lee J.C., Christie J.D., Keshavjee S. Primary graft dysfunction: definition, risk, factors, short-and long-term outcomes. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. – 2010. – 31: 161–171.
- Christie J.D., Kotloff R.M., Pochettino A., Arcasoy S.M., Rosengard B.R., Landis J.R., Kimmel S.E. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. *Chest*. – 2003. – 124: 1232–1241.
- King R.C., Binns O.A., Rodriguez F., Kanithanon R.C., Daniel T.M., Spotnitz W.D., Tribble C.G., Kron I.L. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. *Ann.Thorac. Surg*. – 2000. – 69: 1681–1685.
- Knudsen L., Boxler L., Mühlfeld C., Schaefer I.M., Becker L., Bussinger C., von Stietencron I., Madershahian N., Richter J., Wahlers T., Wittwer T., Ochs M. Lung preservation in experimental ischemia/reperfusion injury and lung transplantation: a comparison of natural and synthetic surfactants. *J. Heart Lung Transplant*. – 2012. – 31(1): 85–93.

- Spragg R. Abnormalities of lung surfactant function in patients with acute lung injury // *Adult respiratory distress syndrome / eds. Zapol W., Lemaire F.* – New York: Marcel Dekker. – 1991. – P. 381–395.
- Hallman M., Spragg R., Harrell J.H., Moser K.M., Gluck L. Evidence of lung surfactant abnormality in respiratory failure. Study of bronchoalveolar lavage phospholipids, surface activity, phospholipase activity, and plasma myoinositol. *J. Clin. Invest.* – 1982. – 70: 673–683.
- Duggan M., Kavanagh B.P. Pulmonary Atelectasis: A Pathogenic Perioperative Entity. *Anesthesiology*. – 2005. – 102 (4): 838–854.
- Baker C.S., Evans T.W., Randle B.J., Haslam P.L. Damage to surfactant-specific protein in acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. – 1999. – 353 (9160): 1232–1237.
- Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med*. – 1992. – 18(6): 319–321.
- Козлов И.А., Романов А.А. Манёвр открытия («мобилизация») альвеол при интраоперационном нарушении оксигенирующей функции лёгких у кардиохирургических больных. *Анест. реаниматол.* – 2007. – 2: 27–30.
- Christie J.D., Carby M., Bag R., Corris P., Hertz M., Weill D. Report of the ISHLT Working group on primary lung graft dysfunction part II: Definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. – 2005. – 24: 1454–1459.
- Verbrugge S.J., Böhm S.H., Gommers D., Zimmerman L.J., Lachmann B. Surfactant impairment after mechanical ventilation with large alveolar surface area changes and effects of positive end-expiratory pressure. *Brit. J. Anesth.* – 1998. – 80 (3): 360–364.
- Hohlfeld J.M., Tiryaki E., Hamm H., Hoymann H.G., Krug N., Haverich A., Fabel H. Pulmonary surfactant activity is impaired in lung transplant recipients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 1998. – 158: 706–712.
- Ochs M., Nenadic I., Fehrenbach A., Albes J.M., Wahlers T., Richter J., Fehrenbach H. Ultrastructural alterations in intraalveolar surfactant subtypes after experimental ischemia and reperfusion. *J.Respir. Crit. Care Med*. – 1999. – 160(2): 718–724.
- Miñambres E., González-Castro A., Rabanal J.M., Suberviola B., Ortega F.J., Zurbano F., Díaz-Regañón G., Llorca J. Comparative study of two preservation solutions in the initial function after bilateral human lung transplantation. *Med. Intensiva*. – 2007. – 31: 1–5.
- Suárez López V.J., Minambres E., Robles Arista J.C., Ballesteros M.A. Primary graft dysfunction after lung transplantation. *Med. Intensiva*. – 2012. – 36(7): 506–512.
- Strüber M., Hirt S.W., Cremer J., Harringer W., Haverich A.I. Surfactant replacement injury after clinical lung transplantation. *Intensive Care Med*. – 1999. – 25: 862–864.
- Friedrich I., Splittgerber F.H., Gunther A. Influence of transbronchial surfactant administration on lung function and surfactant attributes after single lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. – 1997. – 16: 113.
- Eisner M.D., Parsons P., Matthay M.A., Greene K. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax*. – 2003. – 58(11): 983–988.
- Cheng I.W., Ware L.B., Greene K.E., Nuckton T.J., Eisner M.D., Matthay M.A. Prognostic value of surfactant proteins A and D in patients with acute lung injury. *Crit. Care Med*. – 2003. – 31(1): 20–27.
- Shah R.J., Bellamy S.L., Localio A.R., Wickersham N., Diamond J.M., Weinacker A., Lama V.N., Borade S., Belperio J.A., Crespo M., Demissie E., Kawut S.M., Wille K.M., Lederer D.J., Lee J.C., Palmer S.M., Orens J., Reynolds J., Shah A., Wilkes D.S., Ware L.B., Christie J.D. A panel of lung injury biomarkers enhances the definition of primary graft dysfunction (PGD) after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. – 2012. – 31(9): 942–949.
- Розенберг О.А. Лёгочный сурфактант и его применение при заболеваниях лёгких. *Общая реаниматология*. – 2007. – 1: 66–77.
- Veldhuizen R.A., Marcou J., Yao L.J., McCaig L., Ito Y., Lewis J.F. Alveolar surfactant aggregate conversion in ventilated normal and injured rabbits. *Am. J. Physiol.* – 1996. – 270(1 Pt 1): L152–158.
- Van Iwaarden F.J., van Golde L. Pulmonary surfactant and lung defense // *Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease / eds. B. Robertson, H.W. Taeusch. N.Y.: Marcel Dekker Inc.* – 1995. – 84: 75–84.
- Козлов И.А., Выжигина М.А., Мещеряков Г.А. Сурфактантная система лёгких. *Анест. реаниматол.* – 1984. – 2: 68–73.
- Erasmus M.E., Hofstede G.J., Petersen A.H., Batenburg J.J., Haagsman H.P., Oetomo S.B., Prop J. SP A enriched surfactant for treatment of rat lung transplants with SP A deficiency after storage and reperfusion. *Transplantation*. – 2002. – 73: 348–352.
- Strüber M., Fischer S., Niedermeyer J., Warnecke G., Gohrbandt B., Görler A., Simon A.R., Haverich A., Hohlfeld J.M. Effects of exogenous surfactant instillation in clinical lung transplantation; a prospective, randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. – 2007. – 133: 1620–1625.
- Amital A., Shitrit D., Raviv Y., Saute M., Medalion B., Bakal L., Kramer M.R. The use of surfactant in lung transplantation. *Transplantation*. – 2008.
- Власенко А.В., Мороз В.В., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г., Булатов Н.Н. Выбор способа оптимизации ПДКВ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом. *Общ. реаниматология*. 2012 – 1: 13–21.
- Мороз В.В., Власенко А.В., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г. Оптимизация ПДКВ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом, вызванным прямыми и непрямыми повреждающими факторами. *Общ. реаниматология*. – 2012. – 3: 5–13.

## ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИИ

Шаповалов К.Г.

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», г. Чита, Россия

В практике врача анестезиолога-реаниматолога одной из трудноразрешимых задач остаётся интенсивная терапия синдрома острого повреждения лёгких (СОПЛ) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Данные состояния встречаются при самой разнообразной патологии: все виды шока, сепсис, острые отравления, деструктивный панкреатит, пневмонии, утопление, синдром Мендельсона, синдром TRALI, синдром массивных гемотрансфузий и пр. По сути, ОРДС проявляется как компонент полиорганной недостаточности при критических расстройствах гомеостаза любого генеза [4]. Весомую роль в патогенезе лёгочного повреждения занимает поражение и нарушение функции альвеолоцитов II типа, продуцирующих сурфактант, а также нарушения локальных механизмов резистентности и саногенеза.

Лёгочный сурфактант представляет собой уникальный природный комплекс фосфолипидов и специфических сурфактант-ассоциированных белков. Он выстилает поверхность альвеолы, обращённой к воздуху. Важнейшим, но не единственным, свойством лёгочного сурфактанта является способность снижать поверхностное натяжение, что обеспечивает дыхательной мускулатуре возможность выполнения цикла вдох-выдох [3]. Кроме того, естественные препараты сурфактанта обладают неспецифическим влиянием на локальную резистентность.

Проблема интенсивной терапии ОРДС резко обострялась в период пандемии гриппа А/Н1N1 и при массовом поражении респираторного тракта продуктами горения. Несмотря на все усилия, множество исследований и затрат, сохраняются разногласия в отношении терминологии, стадийности, диагностики и подходов к лечению ОРДС, а результаты терапии часто весьма неудовлетворительные [7].

В мире используется несколько препаратов сурфактанта, как рекомбинантных, так и полученных из лёгочной ткани животных. Несмотря на многочисленные попытки, не удается выполнить исследование с безупречной доказательностью. Это связано со сложностями подбора групп больных, идентичных по стадии процесса, крайним полиморфизмом патологии, ведущей к развитию СОПЛ/ОРДС, как правило, критическими расстройствами гомеостаза у этих пациентов и т.д.

Наряду с относительной дороговизной препаратов сурфактанта, указанные факторы являются препятствием к широкому внедрению данного интересного направления интенсивной терапии в практическом здравоохранении. К сожалению, выделяемые страховыми компаниями материальные ресурсы в РФ не способны обеспечить даже минимальной потребности обычных многопрофильных стационаров препаратами сурфактанта. Тем не менее, в настоящее время стоимость курсовой дозы антибактериального препарата последнего поколения и отечественного препарата сурфактанта сопоставимы.

Исключением является терапия ОРДС новорожденных, так как перинатальные центры и родспомогательные учреждения обладают приоритетным финансированием [10].

Тем не менее, представляется перспективным применение препаратов сурфактанта у взрослых пациентов с термоингаляционной травмой, тяжёлой вирусной пневмонией, синдромом Мендельсона, туберкулёзом.

Накоплен опыт использования различных препаратов сурфактанта у больных с ожогами и тяжёлым поражением респираторного тракта. Так, в клинике термо-химических поражений ВМедА (Санкт-Петербург) проведено лечение 7 пациентов с термоингаляционной травмой. Уже через 12–18 часов после начала сурфактант-терапии (сурфактант-БЛ, «Биосурф», Россия) удалось уменьшить респираторную поддержку на фоне устойчивого повышения PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> со 160–180 до 240–250 мм рт.ст. Время нахождения на ИВЛ составило 6–10 суток. Летальность, по данным авторов, снизилась с 93% до 0% [11]. В республике Беларусь при лечении 22-х пациентов

с термоингаляционной травмой и повреждением лёгких на фоне тяжёлого сепсиса препаратом сурфактант-БЛ также удалось получить стойкий клинический эффект [8]. Применение сурфактанта-БЛ у всех пациентов, вне зависимости от исхода патологии, сопровождалось улучшением респираторной функции и положительным клиническим и рентгенологическим эффектом [8]. Аналогичные результаты получены при использовании препарата сузакрим в Украине у 41-го пострадавшего с тяжёлым термоингаляционным поражением респираторного тракта. Дополнение традиционной терапии препаратом сурфактанта приводило к улучшению оксигенации артериальной крови, эластических свойств лёгочной ткани, что позволяло снизить содержание кислорода в дыхательной смеси и уменьшить пиковое давление вдоха при проведении ИВЛ [9].

В конце 2009 года многие страны мира столкнулись с проблемой пандемии «свиного гриппа». В течение короткого периода времени резко возросла нагрузка на все звенья системы здравоохранения: поликлиники, бригады скорой медицинской помощи, стационары и, в том числе, на отделения анестезиологии-реанимации. Тяжесть течения гриппа А/Н1N1 ассоциировалась с развитием у пациентов ОРДС. Особую тревогу вызывало частое развитие тяжёлых форм вирусной инфекции у беременных с летальными исходами. Стационары регионов столкнулись с проблемой недостатка современного оборудования для проведения респираторной терапии, отсутствием достаточной методической базы, необходимостью оказания помощи значительному числу больных. Своевременное включение в комплексную схему интенсивной терапии тяжёлых форм гриппа А/Н1N1 противовирусных препаратов (осельтамивир) и сурфактанта-БЛ позволило во многих случаях уменьшить летальность [2].

Так, после введения сурфактанта-БЛ по 150 мг с помощью фибробронхоскопии пациентам с тяжёлой двусторонней пневмонией и ОРДС на фоне тяжёлого течения гриппа через 6 ч отмечалась положительная динамика, снижение уровня ПДКВ, фракции инспираторного кислорода. Позитивный эффект сохранялся в течение суток [1]. Раннее применение сурфактанта-БЛ при СОПЛ/ОРДС (первые – вторые сутки тяжёлой дыхательной недостаточности) у 17 акушерских больных на фоне адекватной респираторной терапии и лечения основного заболевания, позволяло достаточно быстро улучшить биомеханические свойства лёгких, увеличить оксигенацию крови, уменьшить сроки респираторной поддержки и значительно сократить показатели материнской смертности от ОРДС [6].

Возможность применения препарата сурфактант-БЛ в качестве средства патогенетической терапии при лечении острого респираторного дистресс-синдрома у больных гриппом А/Н1N1, осложнённого острой вирусной пневмонией, рассмотрена на совещании при участии специалистов ведущих научно-исследовательских институтов РАМН и главных внештатных специалистов Минздрава России. По итогам состоявшегося обсуждения и с учетом поступивших рекомендаций из Главного военного-медицинского управления Минобороны России, ГУЗ «КИБ им. С.П. Боткина» Комитета здравоохранения Правительства г. Санкт-Петербурга и ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы принято решение о включении указанного препарата в информационное письмо Минздравсоцразвития России от 28 ноября 2009 года «Грипп А/Н1N1 и вызванная им пневмония у беременных. Этиотропная и респираторная терапия» [4].

Важнейшим фактором эффективности применения сурфактантов при СОПЛ и ОРДС является время начала их введения. Препараты необходимо использовать на фоне полного комплекса интенсивной терапии, до развития глубокой рефрактерности к терапии кислородом [12].

Расчёт минимальной потребности стационаров для обеспечения препаратами приведённого выше контингента пациентов, по всей видимости, не должен вызывать значительных, в том числе финансовых, затруднений. Попытаться решить проблему приобретения дорогостоящих лекарственных средств в регионах страны, вероятно, возможно за счёт использования ресурсов центров медицины катастроф.

Одновременно следует стремиться к ограничению применения препаратов сурфактанта в качестве средства «терапии отчаяния» у пациентов с критическими расстройствами гомеостаза, на поздних стадиях ОРДС, с рефрактерным септическим шоком. Такое использование, безусловно, приводит не только к неоправданным материальным затратам, но и к дискредитации перспективного метода.

Таким образом, представляется оправданным применение препаратов сурфактанта, в первую очередь, у больных с термоингаляционным поражением дыхательных путей, вирусными и аспирационными пневмониями, т.е. при прямом повреждении легких. Особое внимание следует обращать на своевременность использования препаратов данной группы.

#### Литература

1. Алексеев А.М., Шупинский О.В., Храпов К.Н. Интенсивная терапия больных с тяжёлым течением гриппа А/(H1N1), осложнённого пневмонией / Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2009. – Т. 6. – № 6. – С. 35–39.
2. Алексеев А.М. и соавт. Сурфактант-терапия пневмонии и ОРДС, ассоциированных с вирусом А/H1N1 / Забайкальский медицинский журнал. – 2011. – 1. – С. 23–27.
3. Баутин А.Е. и соавт. Многоцентровые клинические испытания сурфактанта-BL для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых. Клинические исследования лекарственных средств в России. – 2002. – № 2. – С. 18–21.
4. Зильбер А.П. Этюды критической медицины. МЕДпресс-информ. – 2006. – 568 с.
5. Информационное письмо № 24-0/10/1-5039 от 25 августа 2009 г. (в редакции от 03 ноября 2009 г.) – «Временные методические рекомендации «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного вирусом типа А/H1N1».
6. Кукарская М.И. и соавт. Опыт применения Сурфактанта-БЛ при СОПЛ/ОРДС у акушерских больных / Медицинская наука и образование Урала. 2012. – № 1(69). – Т. 13. – С. 60–62.
7. Острый респираторный дистресс-синдром: Практическое руководство. Под ред. Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля. – М. – Литтерра. – 2007. – 232 с.
8. Почепень О.Н. и соавт. Опыт применения Сурфактанта-БЛ при прямом и непрямом повреждении лёгких у пациентов с обширными ожогами в республике Беларусь / Скорая медицинская помощь. – 2011. – Т. 12. – № 3. – С. 44–47.
9. Пылаев А.В., Бабанин А.А. Применение заместительной сурфактантной терапии в комплексном лечении синдрома острого лёгочного повреждения при термоингаляционном поражении / Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т. 13. – № 4, С. 52.
10. Русанов С.Ю., Черданцева Г.А. Применение отечественного препарата Сурфактант-БЛ в комплексной терапии респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных / Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2002. – № 3. – С. 52.
11. Tarasenko M., Shpakov Ig., Kallistov D. et al. Surfactant therapy – the real chance to survive for the patients with severe inhalation injury. Eur. Respir. J 2004. – 24. – Suppl. 48. – P 4127 (677 s).
12. O.A.Rosenberg, A.E.Bautin, V.V.Osovskich et al. When to start surfactant therapy (ST-therapy) of acute lung injury? European Respiratory Journal. – 2001. – V. 18. – Suppl. 38. – P 153, 7 s. (11th ERS Annual Congress, Berlin).

**Exogenous surfactant may improve oxygenation but has not been shown to improve mortality. Currently, exogenous surfactant cannot be considered an effective adjunctive therapy in acute respiratory distress syndrome.**

Exogenous Pulmonary Surfactant for the Treatment of Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: Results of a Meta-Analysis  
Warren J Davidson, et. Al.  
Crit Care. 2006;10 (2):R41

## ПРЕПАРАТЫ ЛЁГОЧНОГО СУРФАКТАНТА. ПОЧЕМУ ИХ НЕ ИСПОЛЬЗУЮТ ЗА РУБЕЖОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОРДС?

**Розенберг О.А.**

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург

**Введение.** Лёгочный сурфактант представляет собой липопротеидный комплекс, покрывающий поверхность альвеолярного эпителия и располагающийся на границе раздела фаз воздух – гликокалекс [1]. В 1956 году Clements подробно изучил и описал состав веществ, уменьшающих силы поверхностного натяжения в альвеолах, которые и получили название лёгочный сурфактант. ЛС синтезируется альвеолоцитами второго типа (А-II), хранится в ламеллярных тельцах и секретируется в альвеолярное пространство. Важнейшим свойством ЛС является его способность снижать поверхностное натяжение на границе воздух-вода с 72 мН/м до 20–25 мН/м. Такое снижение силы поверхностного натяжения существенно уменьшает усилие мышц грудной клетки, необходимое для осуществления вдоха. Это снижение обеспечивается, прежде всего, фосфолипидами лёгочного сурфактанта. Он содержит семь классов фосфолипидов, причем важнейший из них – дипальмитоилфосфатидилхолин (ДПФХ) содержит две насыщенные пальмитиновые кислоты и характеризуется температурой фазового перехода (твёрдый – жидкий кристалл), равной 41,5°C, благодаря чему в лёгких млекопитающих ДПФХ находится в твёрдо-кристаллическом состоянии.

Дефицит и/или качественные изменения состава ЛС описаны при РДС новорождённых [2], синдроме острого повреждения лёгких (СОПЛ) и остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) [3-5], пневмонии, кистозной фиброзе поджелудочной железы, идиопатическом фиброзирующем альвеолите, ателектазах, лучевом повреждении лёгких, бронхиальной астме, хронических обструктивных болезнях лёгких (ХОБЛ), саркоидозе, туберкулезе и других заболеваниях [6, 7].

В 1980 г. Т. Fujiwara и соавт. [8] впервые продемонстрировали терапевтическую эффективность фосфолипидного экстракта лёгкого крупного рогатого скота с добавлением ДПФХ и пальмитиновой кислоты при лечении РДС новорождённых. Успех сурфактант-терапии РДС новорождённых индуцировал исследования по изучению эффективности препаратов лёгочного сурфактанта в лечении СОПЛ и ОРДС, а также других заболеваний лёгких. Первая попытка применения препарата лёгочного сурфактанта для лечения ОРДС у взрослого больного была сделана в 1987 г. В. Lachmann [9]. Впоследствии при клинических испытаниях различных препаратов сурфактантов были получены противоречивые результаты: наряду с существенной эффективностью сурфактант-терапии ОРДС в одних исследованиях, в других не было обнаружено ни улучшения оксигенации, ни увеличения выживаемости [10].

В 90-е годы в Санкт-Петербурге был разработан природный препарат лёгочного сурфактанта сурфактант-БЛ («Биосурф», Россия). Препарат прошёл доклинические и многоцентровые рандомизированные клинические испытания и в 2000 г. был разрешён для лечения РДС новорождённых. С 1998 по 2001 годы в 6 клиниках Москвы и Санкт-Петербурга были проведены многоцентровые клинические испытания препарата при лечении ОРДС и СОПЛ у взрослых. По

результатам этих испытаний препарат в 2003 г. был разрешен для лечения ОРДС у взрослых.

В этой статье приводятся краткие характеристики различных препаратов лёгочного сурфактанта и обсуждаются причины отрицательных результатов третьей фазы многоцентровых клинических испытаний ряда препаратов при лечении ОРДС за рубежом. Эти результаты вызвали устойчивое недоверие к возможностям сурфактант-терапии ОРДС.

### ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТОВ ЛЁГОЧНОГО СУРФАКТАНТА

P. Boncuk-Dayanikli и W.H. Taeusch, а также и van Iwaarden [11, 12] сформулировали требования к идеальному препарату ЛС. Такой препарат *in vitro* должен максимально имитировать свойства ЛС: эффективно снижать поверхностное натяжение, быть резистентным к ингибированию белками плазмы крови, обладать оптимальными характеристиками адсорбции и распределения и эффективным механизмом клиренса фосфолипидов. *In vivo* на моделях поражения лёгких у экспериментальных животных препарат должен улучшать лёгочную механику и газообмен, увеличивать функциональную остаточную ёмкость лёгких, обладать минимальной токсичностью, не обладать аллергенными свойствами, защищать лёгочную ткань от повреждений эндогенными и экзогенными факторами и обеспечивать локальный и адаптивный иммунитет [11, 12].

Препараты лёгочного сурфактанта могут быть разделены на синтетические и природные.

#### СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ЛЁГОЧНОГО СУРФАКТАНТА.

Эти препараты конструируют из конкретных фосфолипидов, которые могут быть синтетическими или выделенными из природных источников, например, ДПФХ или фосфатидилглицерин в препаратах Exosurf и ALEC. Другие препараты сурфактанта (препараты нового поколения) содержат те же фосфолипиды и генно-инженерные (синтетические) сурфактант-ассоциированные белки человека группы «В» или «С» (Venticute и Surfaxin).

Известны четыре синтетических препарата сурфактанта: Exosurf, ALEC, Surfaxin и Venticute.

**Exosurf** (Glaxo-Wellcome, Inc., Research Triangle Park, NC, USA) не содержит белков или пептидов. Препарат состоит из ДПФХ (85%), длинноцепочечного спирта гексадеканола (9%) и эмульгатора тилаксопола (6%). Exosurf в настоящее время практически не используется.

**ALEC** (Artificial Lung Expanding Compound), (Pumactant, Britannia Pharmaceutical, Redhill, Surrey, UK) состоит только из ДПФХ и фосфатидилглицерина в весовом соотношении 7:3 и не содержит белка. В настоящее время не используется из-за низкой эффективности.

**Surfaxin** (KL4, Discovery Laboratories, Doylestown, PA, USA) представляет собой суспензию ДПФХ и пальмитоил-олеоил-фосфатидилглицерин в соотношении 3:1 с добавлением 15% пальмитиновой кислоты (по отношению к содержанию фосфолипидов) и 3% синтетического SP B-подобного пептида – (синапультид) в 0,9% -ном физиологическом растворе NaCl. В настоящее время закончены МРКИ для лечения РДС новорождённых и аспирации мекония, тогда как у взрослых при ОРДС не закончены. Существуют проблемы в воспроизводимости технологии производства препарата.

**Venticute** (Byk Gulden, Kinslum; Atlanta Pharma, Konstanz, Germany) содержит 1,8% рекомбинантного SP C пептида (rSP C), 63% ДПФХ, 28% пальмитоил-олеоил-фосфатидилглицерина, 4,5% пальмитиновой кислоты и 2,5% CaCl<sub>2</sub> в виде суспензии в физиологическом растворе 0,9% ного NaCl.

Следует отметить, что все синтетические препараты сурфактанта содержат ДПФХ и еще один фосфолипид из класса фосфатидилхолинов. Такие смеси фосфолипидов характеризуются высокой температурой фазового перехода, и при физиологических температурах имеют кристаллическую структуру. Они плохо взаимодействуют с водной поверхностью гликокалекса альвеолярного эпителия, характеризуются худшими характеристиками адсорбции и распределения, а также клиренса с поверхности. В отличие от нативных препаратов сурфактанта они не обеспе-

чивают восстановление локального иммунитета, эффективного мукоцилиарного клиренса и других защитных функций.

#### ПРИРОДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЛЁГОЧНОГО СУРФАКТАНТА.

Эти препараты могут быть разделены на две группы: модифицированные и немодифицированные. К модифицированным относят Surfacten, Survanta, Curosurf и Surfactant HL 10. Их получают путем добавления тех или иных компонентов к очищенным липидным экстрактам лаважной жидкости или ткани лёгкого. Так, при получении препарата Curosurf модификация состоит в частичном удалении нейтральных липидов и холестерина с помощью гельхроматографии. Немодифицированные препараты Alveofact, Infasurf и сурфактант-БЛ получают из лёгкого крупного рогатого скота или свиней, а сурфактант-HL из амниотической жидкости рожениц. Эти препараты содержат SP B и SP C и все классы фосфолипидов сурфактанта.

#### МОДИФИЦИРОВАННЫЕ ПРИРОДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЛЁГОЧНОГО СУРФАКТАНТА.

**Surfacten** (Surfactant TA, Tokyo Tanabe, Japan) является первым коммерческим препаратом ЛС. Он разработан Т. Fujiwara и соавт. в 1980 году [8]. Для его получения лёгкое телят мелко нарезают и экстрагируют органическими растворителями; балластные белки, нейтральные липиды и нелипидные примеси удаляют. К полученному очищенному экстракту добавляют ДПФХ, пальмитиновую кислоту и триглицериды. Конечный лиофилизированный продукт содержит 48% ДПФХ, 16% ненасыщенных фосфатидилхолинов, 4% сфингомиелина, 4% триглицеридов, 8% свободных ЖК, 7% холестерина и около 1% В и SP C (суммарно). Препарат используют для лечения РДС новорождённых в Японии и в Юго-Восточной Азии.

**Survanta** (Survanta, Beractant, Abbot Ltd, Ross Laboratories, Columbus, OH, USA) представляет собой модифицированный Surfacten. Модифицирование заключается в добавлении в липидный экстракт ДПФХ, пальмитиновой кислоты и трипальмитина, что, как полагают, улучшает способность снижать поверхностное натяжение и позволяет стандартизировать конечный продукт. Survanta широко используется для лечения РДС новорождённых в США.

**Curosurf** (Curosurf, Poractant-alfa, Chiesi Farmaceutichi S.p.A., Parma, Italy) – единственный коммерческий препарат из лёгкого свиньи. Curosurf содержит около 99% полярных липидов (30–35% ДПФХ) и около 1% SP B и SP C в соотношении 1:2. Большинство нейтральных липидов и холестерин из препарата удалены [13]. Curosurf выпускается в виде эмульсии в дозировке 1,5 и 3,0 мл, содержит 80 мг ФЛ в 1 мл. 90% частиц эмульсии препарата имеют величину менее 5 мкм. Препарат используется в дозе 120–200 мг/кг массы тела для лечения РДС новорождённых.

#### НЕМОДИФИЦИРОВАННЫЕ ПРИРОДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЛЁГОЧНОГО СУРФАКТАНТА.

Сурфактант человека из амниотической жидкости рожениц впервые был изучен в США и Финляндии [14]. Он содержал все компоненты сурфактанта, в том числе и большие гидрофильные белки SP A и SP D, а также нуклеиновые кислоты и балластные белки. Препарат прошел пилотные клинические испытания и не получил разрешения Агентства по пищевым и лекарственным препаратам США (FDA) на применение его в клинике.

**Сурфактант-HL** также получали из амниотической жидкости рожениц («Биосурф», Россия) [15], он близок по составу к сурфактанту человека *in situ*. Сурфактант-HL содержит все классы фосфолипидов и гидрофобные SP B и SP C в количестве 2–2,5%, не содержит нуклеиновых кислот и балластных белков. Препарат по результатам многоцентровых РКИ при лечении РДС новорождённых оказался эффективным и был разрешен для медицинского применения. Его терапевтическая доза 50 мг фосфолипидов на кг массы тела. В настоящее время не производится в связи с трудностями получения сырья.

**Alveofact** (Alveofact, SF-RI 1, Thomae GmbH, Biberach/Riss, Germany) получают как хлороформ-метанольный экстракт жидкости бронхо-альвеолярного лаваж (БАЛ) лёгкого крупного рогатого скота. Конечный препарат содержит 88% ФЛ, 4% холестерина, 8% других липидов и около 1% SP B и SP C (суммарно), причем содержание SP B существенно больше [36]. Препарат

используется в Германии, Республике Беларусь, Украине и Молдавии для лечения РДС новорождённых.

**Infasurf** (Infasurf, Calfactant, Forrest Labs, St.Louis, MO, USA) получают как хлороформ-метанольный экстракт жидкости БАЛ новорождённых телят. Препарат содержит 35 мг ФЛ в 1 мл, 55–70% которых представлены насыщенными фосфатидилхолинами, а также SP В и SP С [11]. Используется для лечения РДС новорождённых в США.

**Сурфактант-БЛ** («Биосурф», Санкт-Петербург, Россия) получают из лёгких крупного рогатого скота. Конечный продукт содержит 75–82% фосфолипидов, 5–6% нейтральных липидов, 9–11% свободного холестерина и его эфиров, 1,8–2,5% SP В и SP С (суммарно). Препарат содержит все классы фосфолипидов, включая 62–70% фосфатидилхолинов, 63–66% ДПФХ и 5–6% нейтральных липидов. При электронной микроскопии эмульсии препарата обнаруживаются везикулярные структуры величиной 0,2–0,5 мкм, образующие агрегаты величиной 1,6–1,8 мкм. Препарат не содержит кристаллических структур. Конечные агрегаты эмульсии являются важной качественной характеристикой препарата и, по-видимому, являются аналогами больших агрегатов лёгочного сурфактанта, обладающих наибольшей активностью как в отношении способности снижать поверхностное натяжение, так и в проявлении защитных и иммуномодулирующих свойств ЛС [15].

При разработке технологий получения большинства препаратов сурфактанта во главу угла ставится цель получить препарат, обладающий как можно большей способностью снижать поверхностное натяжение. Кроме того, из-за опасности иммунологических реакций удаляют нуклеиновые кислоты, балластные белки и большие гидрофильные сурфактант-ассоциированные белки, что приводит к потере ряда минорных компонентов, отвечающих за защитные и иммуномодифицирующие свойства [12]. Полагают, что сложные по составу и содержащие сурфактант-ассоциированные белки препараты эффективнее простых [16].

Описанные выше различия в составе и свойствах препаратов сурфактанта коррелируют с различиями в их терапевтической активности. В следующем разделе статьи будет представлен анализ этого аспекта на основании результатов клинических испытаний различных препаратов при лечении критических состояний.

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ЛЁГОЧНОГО СУРФАКТАНТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ СОПЛ И ОРДС

Терапевтическая эффективность препаратов лёгочного сурфактанта при лечении РДС новорождённых не требует доказательств. Широкое применение препаратов в США, Канаде, Европе, Японии, России и других странах, наряду с совершенствованием аппаратуры для проведения ИВЛ и способов респираторной поддержки, привело к существенному снижению ранней неонатальной смертности.

### СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИЯ СИНДРОМА СОПЛ И ОРДС.

Патофизиология ОРДС достаточно сложна, в её основе лежат молекулярные механизмы развития системной воспалительной реакции. В результате вазоконстрикции лёгочных капилляров и выброса эндотелинов и других агрессивных цитокинов, залипания лейкоцитов на стенках капилляров лёгких и повышения проницаемости альвеоло-капиллярной мембраны, выхода лейкоцитов и белков плазмы крови в альвеолярное пространство происходит ингибирование лёгочного сурфактанта, повреждение А II, нарушение синтеза сурфактанта de novo и его реутилизации.

Несмотря на совершенствование способов респираторной поддержки, следование принципам «безопасной» ИВЛ и концепции «открытого лёгкого», использование положения больного на животе и т.д., смертность при ОРДС остаётся очень высокой. По последним данным, смертность в большинстве стран Европы и Америки от ОРДС составляет 40–50% [17, 18].

Высокая эффективность сурфактант-терапии новорождённых, существенная роль вторично-го дефицита лёгочного сурфактанта в патогенезе ОРДС и полифункциональные свойства этого природного комплекса побудили исследователей к интенсивному изучению эффективности сурфактант-терапии ОРДС.

Первая попытка применения препарата ЛС для лечения ОРДС была сделана в 1987 году [9]. С тех пор в этой области накоплены достаточно противоречивые данные. В большинстве работ получены достоверные позитивные сдвиги в оксигенации артериальной крови и растяжимости лёгких [19, 20]. Такие препараты сурфактанта как Exosurf, Venticute, Surfactant-HL-10, Surfaxin и сурфактант-БЛ проходили многоцентровые клинические испытания в соответствии с протоколами, принятыми соответствующими разрешительными органами.

Результаты третьей фазы МРКИ препаратов Exosurf, Venticute и Surfactant-HL-10 оказались отрицательными, так как не было получено снижения смертности при лечении ОРДС [10]. МРКИ препаратов Surfaxin и Infasurf продолжаются. Surfaxin проходит третью фазу МРКИ. Infasurf показал достоверное снижение смертности у детей (в США дети считаются в возрасте от 3 до 21 года) с ОРДС при прямом повреждении лёгких в не слепых исследованиях [21]. В настоящее время имеются сведения только о двух препаратах сурфактанта, разрешенных для лечения ОРДС у взрослых: сурфактант-БЛ (Россия) и сукрим (Украина).

Представляется целесообразным подробно остановиться на анализе многолетних МРКИ препарата Venticute, как примере исследования препаратов сурфактанта за рубежом. В 2000 г. в результате изучения эффективности препарата в гетерогенной группе больных с ОРДС при прямом и непрямом повреждении лёгких были получены отрицательные результаты в отношении смертности больных. Однако, дополнительный анализ (post-hoc) этих результатов показал снижение смертности у больных при прямом повреждении лёгких (пневмония и аспирация желудочного содержимого) [10]. Авторы исследования провели подробный анализ отрицательных результатов и предположили, что негативные результаты могут быть обусловлены многими причинами. Среди них может быть несостоятельность идеи сурфактант-терапии, плохой препарат сурфактанта, позднее начало введения, недостаточная длительность курса сурфактант-терапии, неправильный способ введения, недостаточная доза, неправильный отбор больных, предвзятость исследователей, токсичность препарата, неправильная оценка исходов и недостаточные реанимационные мероприятия.

Авторы посчитали, что важнейшими из перечисленных факторов являются позднее начало введения препарата, недостаточная продолжительность курса терапии и гетерогенность группы больных. Согласно протоколу МРКИ 2000 г. для препарата Venticute время начала введения препарата составляло 48–72 часа после перевода больного на ИВЛ. Продолжительность курса составляла одни сутки (50 мг/кг каждые 6 часов). Объектом исследования являлись больные с ОРДС на фоне сепсиса, множественной травмы, массивной кровопотери и гемотрансфузии, пневмонии, аспирации желудочного содержимого и др.

Противоречивость результатов клинических испытаний препаратов сурфактанта при лечении ОРДС и отрицательные результаты третьей фазы РКИ нескольких препаратов побудили нас уже в 2001 г. проанализировать возможные причины этих неудач [7, 23]. С нашей точки зрения эти причины следующие:

- Позднее начало сурфактант-терапии ОРДС.
- Неправильно выбранные терапевтические дозы и способы введения препаратов.
- Организационные проблемы, затрудняющие проведение МРКИ у больных в критических состояниях.
- Существенные различия в составе и свойствах различных препаратов лёгочного сурфактанта.

Рассмотрим эти причины детально.

### КОГДА НАЧИНАТЬ СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИЮ СОПЛ И ОРДС?

В подавляющем большинстве исследований введение препаратов ЛС начинают в течение 48–72 часов нахождения пациента на «жестких» параметрах ИВЛ [10, 22–25]. Высокая эффективность раннего начала сурфактант-терапии СОПЛ и ОРДС у взрослых впервые была показана при проведении многоцентровых неконтролируемых клинических испытаний сурфактанта-БЛ в 1998–2002 гг. [23–25]. В эти исследования были включены 58 больных, соответствовавших критериям Американско-Европейской Согласительной Комиссии по ОРДС 1994 года. Исследования проводили в шести клиниках Москвы и Санкт-Петербурга.

Перед первым введением сурфактанта-БЛ индекс оксигенации (ИО – отношение  $PO_2/FiO_2$ ) у этих больных был равен  $119,4 \pm 5,7$  мм рт. ст., а индекс повреждения лёгких (ИПЛ) по Murray =  $3,04 \pm 0,25$ . Анализ результатов лечения больных позволил разделить их на две группы: больные, ответившие позитивными сдвигами оксигенации на первое введение препарата, что позволило смягчить параметры ИВЛ у 81,03% пациентов, и больные, не ответившие на введение препарата (18,87%). В первой группе в течение 24 часов после первого введения препарата ИО увеличился на 78,4%, а ИПЛ уменьшился на 57,9%. Среднее время экстубации у больных первой группы составило  $6,4 \pm 1,2$  дня, и смертность была равна 14,9%. У больных, не ответивших на введение препарата, смертность составила 90%. Основным различием в проведении сурфактант-терапии между этими группами было время первого введения сурфактанта-БЛ. Это время для больных I группы (время от момента падения ИО ниже 200 мм Hg до первого введения препарата) составило  $18,7 \pm 2,72$  часа, а для II группы –  $31,9 \pm 5,6$  часа [24]. Таким образом, время начала сурфактант-терапии СОПЛ и ОРДС является решающим для исхода ОРДС.

**Терапевтические дозы.** В большинстве исследований для лечения ОРДС используют очень высокие дозы препаратов, вплоть до 400 и 800 мг/кг массы тела [20, 26]. Вопрос о выборе дозы препаратов сурфактанта для лечения ОРДС чрезвычайно сложен. Во-первых, препараты отличаются по их терапевтической эффективности. Во-вторых, применяемые в большинстве исследований дозы рассчитываются на основе ошибочных, с нашей точки зрения, представлений о высоких концентрациях ингибиторов лёгочного сурфактанта (белков плазмы крови) в БАЛ больных ОРДС. В ряде работ содержание белков плазмы крови измеряли в суммарном объёме жидкости (200 мл) БАЛ больных ОРДС, полученной при объединении 10 последовательных порций жидкости лаважа [27]. Многократные последовательные процедуры промывки лёгкого способствуют поступлению всё новых количеств белков плазмы крови, включая фрагменты фибриногена, из крови в альвеолярное пространство через альвеолокапиллярную мембрану, повреждённую при ОРДС. Нам удалось проверить это положение. Оказалось, что содержание белка в последовательных промывках меняется: с порций с большим количеством белка на минимальное, а затем опять на большее. Т.е. происходит вытекание белков плазмы крови в альвеолярное пространство по градиенту концентрации [7].

В качестве дополнительного аргумента использования меньших доз препаратов сурфактанта свидетельствуют сведения о его содержании в лёгких млекопитающих. У здорового взрослого человека содержание сурфактанта составляет 3–15 мг/кг массы тела. В процессе доклинических и клинических испытаний нами было показано, что эффективная терапевтическая доза сурфактанта-БЛ составляет 6 мг/кг. Принимая во внимание то обстоятельство, что время полувыведения сурфактанта-БЛ составляет 10–12 часов [15], было рекомендовано вводить препарат 2 раза в сутки. Результаты клинических испытаний подтвердили необходимость введения сурфактанта-БЛ каждые 12 часов до достижения индекса оксигенации 300 мм рт.ст. [24].

Как было отмечено выше, при исследовании препарата Venticute препарат вводили по 50 мг/кг 4 раза в сутки и на этом обрывали курс сурфактант-терапии [10]. Таким образом, мы считаем, что курс сурфактант-терапии был недостаточно продолжительным.

**Способы введения препаратов.** Согласно экспериментальным данным, при ингаляционном способе введения только около 4,5%–10% препарата попадает в альвеолярное пространство. В клинике показано, что ингаляционный способ введения препаратов сурфактанта менее эффективен в сравнении с микроструйным или болюсным как у новорождённых [28], так и у взрослых [29]. Применение препаратов в большом объёме эмульсии в эксперименте более эффективно, так как приводит к более равномерному их распределению в лёгких. В любом случае частицы препарата достигают альвеолярного пространства в сегментах лёгких, вовлечённых в дыхание, т.е. наименее повреждённых. В настоящее время наиболее эффективным считают посегментное эндобронхиальное болюсное введение препаратов сурфактанта в комбинации с манёвром открытия лёгких, что предполагает доставку препарата в невентилируемые участки лёгких [30]. Разработчики препарата Surfaxin рекомендуют использовать его в виде лаважа в большом объёме эмульсии (400–600 мл). Сначала препарат вводят в малой концентрации 2,5 мг/мл, а затем в том же объёме (по 30 мл в каждый сегмент) с концентрацией 10 мг/мл. Суммарная доза препарата в сутки составляет 120 мг/кг [31]. Мы полагаем, что введение такого большого объёма жидкости критическому больному с тяжёлой гипоксемией совершенно не оправдано и чрезвычайно опасно. При проведении лаважа около 40–60% вводимого объёма жидкости остаётся в лёгких, и требуется большое количество времени для её всасывания. Само введение такого объёма жидкости приводит к длительному падению оксигенации крови и требует немедленно ужесточения параметров ИВЛ. Необходимо еще раз подчеркнуть, что большие отличия терапевтических доз разных препаратов сурфактанта обусловлены различиями состава препаратов.

**Организационные проблемы, затрудняющие проведение МРКИ у больных в критических состояниях.** Не вызывает сомнения, что сведения об эффективности тех или иных препаратов или методов, полученные в МРКИ в соответствии с принципами доказательной медицины, для очень многих заболеваний являются наиболее убедительными. Однако организация МРКИ у больных в критических состояниях сталкивается с определёнными проблемами. Например, терапия больного в критическом состоянии должна начинаться немедленно, а возможность получения информированного согласия отсутствует, так как сам больной находится без сознания, а близкие родственники и адвокат семьи недоступны. В этом случае должна действовать другая норма принятия решения, но это противоречит правилам FDA. Кроме того, согласования (8 стадий), необходимые для рандомизации и определения больного в контрольную или основную группу, требуют большого количества времени. Например, при организации МРКИ препарата Venticute (исследование 448 больных), только 10% больных получили препарат своевременно, т.е. в течение 15 часов после интубации, остальные 90% больных получили препарат в среднем через 57 часов. Таким образом, большинство больных, введённых в исследование по Протоколу, получили препарат поздно, что могло быть причиной неэффективности терапии. Аналогичные протоколы были использованы при исследовании препаратов Surfactant-HL-10 и Surfaxin. В случае препарата Venticute впоследствии выяснилось, что он неэффективен и при своевременном введении. Причины этого обсуждаются ниже.

Следует также отметить, что принципы доказательной медицины на уровне МРКИ игнорируют индивидуальность течения заболевания, отсутствие одинакового ответа на метод или препарат, личный опыт врача, традиции данного отделения реанимации в лечении больных с той или иной патологией, и всё чаще подвергаются критике [32–35]. Принципы доказательной медицины не отвергают возможности использования в клинике результатов исследований, характеризующихся степенью доказательности более низких уровней: экспертного, неконтролируемого и контролируемого нерандомизированного исследования. Они лишь утверждают, что результаты МРКИ и мета-анализа более доказательны [32].

До настоящего времени смертность при ОРДС в большинстве ОРИТ разных стран, в том чис-

ле в Европе, превышает 50% [17, 18], что позволяет отнести эти состояния к фатальным, при которых можно проводить не контролируемые испытания методов лечения или препаратов [32]. Требование проведения двойных слепых МРКИ с использованием плацебо представляется практически невыполнимым у таких крайне тяжёлых больных, какими являются критические пациенты с ОРДС, в том числе и в случае проведения исследований препаратов сурфактанта. Введение плацебо, например, физиологического раствора в объёме 400–600 мл в дыхательные пути больному с тяжёлой дыхательной недостаточностью, как это требуется по Протоколу для РКИ препарата Surfaxin, настолько опасно, что вряд ли требует обсуждения.

Полагают, что если в эксперименте или по данным физиологии и биохимии имеются очевидные предпосылки к эффективности метода или препарата, испытания препаратов при фатальных состояниях проводят без контрольной группы. При анализе результатов сравнение проводится с историческим контролем, расчётными или литературными данными и по анализу результатов в группах больных, ответивших и не ответивших на терапию [24, 32].

Неоднозначной также является интерпретация результатов РКИ препаратов при лечении СОПЛ и ОРДС, так как больные, включаемые в одну и ту же группу обследования, характеризуются значительной гетерогенностью. Анализ результатов проведения клинических испытаний препаратов сурфактанта в гомогенных по этиологии ОРДС группах больных даёт более корректные результаты. Так, эффективность сурфактанта-БЛ в группах пациентов с ОРДС при прямом повреждении лёгких (аспирация желудочного содержимого, ожоги дыхательных путей, тяжёлая пневмония, контузия лёгких и т.д.) оказалась существенно выше [36] в сравнении с системным повреждением (ОРДС после операций на открытом сердце) [37].

Еще одной важной причиной негативных результатов МРКИ препаратов сурфактанта являются особенности планирования их проведения. Например, «распыление» больных по множеству клиник, чтобы ускорить проведение МРКИ. Так, препарат Venticute во время третьей фазы МРКИ изучался у 448 пациентов с ОРДС в 109 клиниках, т.е. в среднем по 4 больных в одном ОРИТ (2 получали препарат и 2 были в группе контроля), что делает невозможным накопление опыта использования препарата, а сами результаты сомнительными.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЛЕГОЧНОГО СУРФАКТАНТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ СОПЛ И ОРДС.

Препараты ЛС представляют собой гетерогенную по составу и свойствам группу лекарственных средств. В настоящее время природные препараты считают более эффективными и предпочтительными для использования в клинике. Так, III фаза МРКИ препарата Вентикут при лечении ОРДС выявила достоверные различия во времени экстубации и количестве экстубированных больных между опытной группой и контролем. Однако уровень смертности в этих группах не различался (29 и 33%, соответственно) [10]. Ограниченные клинические испытания препаратов Curosurf и Survanta при ОРДС продемонстрировали улучшение оксигенации, а в случае Survanta и тенденцию к уменьшению смертности [19, 21].

Наиболее многообещающие результаты при лечении СОПЛ и ОРДС получены при проведении клинических испытаний немодифицированных природных препаратов: Alveofact [20, 26], Infasurf [21] и сурфактант-БЛ [24]. Бронхоскопическое введение препарата Alveofact в высоких дозах больным с ОРДС при сепсисе и септическом шоке привело к выраженному улучшению газообмена и неполному восстановлению биохимических и биофизических свойств сурфактанта, выделенного из жидкости БАЛ [20, 26]. Всего было обследовано 15 больных, летальность у получавших Alveofact составила 44,4% против 74% в контрольной группе (расчётная смертность) [20]. При изучении препарата Infasurf у 153 детей с ОРДС было показано достоверное улучшение оксигенации и уменьшение времени нахождения на ИВЛ и в ОРИТ, а также снижение смертности в группе больных с прямым повреждением лёгких и в общей группе. Однако в

группе с непрямым повреждением лёгких снижения смертности не обнаружено [21].

Пострегистрационные неконтролируемые клинические испытания сурфактанта-БЛ были выполнены у 183 больных с СОПЛ и ОРДС различной этиологии. Сурфактант-БЛ вводили бронхоскопически посегментно в дозе 6 мг/кг 2 раза в сутки, обычно не более 2–3 х раз. Такой курс препарата быстро (6–24 часа) приводил к улучшению оксигенации, уменьшению времени нахождения больных на ИВЛ и снижению 28-суточной летальности с 70% до 23,2%. В этой группе было 10 поражённых с тяжёлыми термо-химическими ингаляционными поражениями (ожоги дыхательных путей). Все они выжили, тогда как в контрольной группе из 7 больных не выжил ни один, а в группе исторического контроля за предыдущие 3 года выжил 1 больной из 15 поражённых [36, 38].

Использование сурфактанта-БЛ при лечении ОРДС предотвращает развитие вентилятор-индуцированных и нозокомиальных пневмоний, т.е. предотвращает развитие гнойно-септических осложнений при ИВЛ [30]. Сочетанное применение ингаляций оксида азота и сурфактанта-БЛ позволяет снизить дозу препарата с 12 мг/кг до 3 мг/кг в сутки [39].

Высокая эффективность сурфактант-терапии ОРДС, развившегося на фоне тяжёлой двусторонней пневмонии при гриппе А/Н1N1 во время эпидемии 2009 г., была подтверждена при лечении более 200 больных [40, 41]. Смертность больных, находившихся на ИВЛ и получавших наряду с противовирусной терапией сурфактант-БЛ в дозе 3 мг/кг два раза в сутки, составляла 8–10%, тогда как в группе, не получавшей сурфактант, смертность превышала 60%. Во всем мире смертность от ОРДС при гриппе А/Н1N1 2009–2010 гг. превышала 50% [18]. Известно, что за рубежом сурфактант-терапия не использовалась для лечения этих больных в связи с отсутствием разрешённых для взрослых препаратов.

Анализ приведенных выше данных позволяет сделать общий вывод, что природные препараты, более сложные по составу и близкие по структуре и свойствам к лёгочному сурфактанту *in situ*, обладают наибольшим терапевтическим эффектом в сравнении с синтетическими.

Отрицательные результаты МРКИ, полученные при изучении указанных выше препаратов сурфактанта, выполненных согласно требованиям доказательной медицины, привели к пессимистическому взгляду на перспективы сурфактант-терапии ОРДС и прекращению дальнейших исследований за рубежом. Отрицательное отношение к сурфактант-терапии за рубежом, основанное на ошибочных результатах МРКИ, оказывает негативное влияние на сообщество анестезиологов и реаниматологов, несмотря на очевидные положительные результаты сурфактант-терапии в России.

Многолетний опыт сурфактант-терапии ОРДС во многих клиниках РФ (за 10 лет использования сурфактанта-БЛ получили лечение более 4000 больных и пострадавших в чрезвычайных ситуациях) убеждает в эффективности и перспективности использования препаратов сурфактанта для лечения этих больных.

### Литература

1. King R.J. and Clements J.A. Surface active materials from dog lung: composition and physiological correlations. *Am. J. Physiol.* 1972; 223: 715–726.
2. Avery M.E. and Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am. J. Dis. Child* 1959; 97: 517–523.
3. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319–323.
4. Lewis J.F., Jobe A.H. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 218–233.
5. Lewis J. and Veldhuizen R. The role of surfactant in pneumonia and sepsis. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 55–57.
6. Devendra G. and Spragg R.G. Lung surfactant in subacute pulmonary disease. *Respiratory Research* 2002; 3: 19–30.
7. Розенберг О.А. Лёгочный сурфактант и его применение при заболевании лёгких. *Общая реаниматология.* 2007. – III; 1, с. 66–77.

8. Fujiwara T., Maeta H., Chida S., et al. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; 1: 55–59.
9. Lachmann B. Surfactant replacement in acute respiratory failure: Animal studies and first clinical trials, In: *Surfactant Replacement Therapy*. New York: Springer-Verlag; Lachmann B., ed., 1987, 212–220.
10. Spragg R.G. Current status of surfactant treatment of ARDS/ALI. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 88–90.
11. Bončuk-Dayanički P. and Tausch W.H. Essential and nonessential constituents of exogenous surfactants. In: *Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease*, v. 84. New York: Marcel Dekker, Inc; Robertson B. and Tausch H.W., eds. 1995, 217–238.
12. van Iwaarden F.J. and van Golde L.M.J. Pulmonary surfactant and lung defense. In: Robertson B., Tausch H.W., eds. *Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease*. New York: Marcel Dekker Inc.; 1995. vol. 84, 75–84.
13. Curstedt T., Jorvall H., Berggren P., et al. Artificial surfactant based on different hydrophobic low-molecular – weight proteins. In: Lachmann B., ed. *Surfactant replacement therapy in neonatal and adult respiratory distress syndrome*. Berlin: Springer-Verlag; 1988, 332–337.
14. Hallman M., Meritt T.A., Schneider H., et al. Isolation of human surfactant from amniotic fluid and pilot study of its efficacy in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1983; 71: 473–482.
15. Розенберг О.А., Данилов Л.Н., Волчков В.А. и соавт. Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов лёгочного сурфактанта. *Бюлл. эксперим. биол. и мед.* 1998; 126 (10): 455–458.
16. Tausch H.W., Karen L.U., Ramirez-Schremp D. Improving pulmonary surfactants. *Acta Pharmacol. Sin.* 2002; 11: 15–18.
17. Erickson S.E., Martin G.S., Davis J.L., et al; for the NIH NHLBI ARDS Network: Recent trends in acute lung injury mortality: 1996–2005. *Crit Care Med* 2009; 37: 1574–1579.
18. Li G., Yilmaz M., Kojicic M., et al: Outcome of critically ill patients with influenza virus infection. *J Clin Virol.* 2009; 46: 275–278.
19. Gregory T.J., Gadek J.E., Weiland J.E., et al. Surfactant supplementation in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1994; 49: 125–131.
20. Walrath D., Grimminger F., Pappert D., et al. Bronchoscopic administration of bovine natural surfactant in ARDS and septic shock: impact on gas exchange and haemodynamics. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 805–810.
21. Douglas F., Willson, MD; Neal J. Thomas, MD; Barry P. Markovitz. Effect of Exogenous Surfactant (Calfactant) in Pediatric Acute Lung Injury A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2005; 293(4): 470–476.
22. Walrath D., Gunter A., Ghofrani H.A., et al. Bronchoscopic surfactant administration in patients with severe adult respiratory distress syndrome and sepsis. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1996; 154: 57–62.
23. Rosenberg O.A., Bautin A.E., Osovskikh V.V., et al. When to start surfactant therapy (ST-therapy) of acute lung injury? *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (Suppl. 38): 153, 7s.
24. Баутин А.Е., Осовских В.В., Хубулава Г.Г. и соавт. Многоцентровые клинические испытания сурфактанта-ВЛ для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых. *Клинические исследования лекарственных средств в России.* 2002; (2): 18–23.
25. Цыбулькин Э.К., Розенберг О.А., Сейлиев А.А. и др. Опыт применения отечественного препарата лёгочного сурфактанта для лечения синдрома дыхательных расстройств взрослых и тяжёлых пневмоний у детей. *Анестезиология и реаниматология.* 1999; (2): 26–32.
26. Günter A., Schmidt R., Harold J., et al. Bronchoscopic administration of bovine natural surfactant in ARDS and septic shock: impact of biophysical and biochemical surfactant properties. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 797–804.
27. Seeger W., Grube C., Gunter A., et al. Surfactant inhibition by plasma proteins: differential sensitivity of various surfactant preparations. *Eur. Respir. J.* 1993; 6: 971–977.
28. Русанов С.Ю., Черданцева Г.А., Антонов А.Г. и др. Сравнительная эффективность эндотрахеального ингаляционного и микроструйного введения сурфактанта-ВЛ в комплексном лечении тяжёлого РДС у недоношенных новорождённых. *Росс. вест. перинатологии и педиатрии.* 2003; (1) 26–31.
29. Anzueto A., et al. Aerosolized surfactant in adults with septic-induced acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1417–1421.
30. Власенко А.В., Остапченко Д.А., Павлюхин И.Н., Розенберг О.А. Опыт сочетанного применения препарата сурфактанта и манёвра «открытия» лёгких при лечении ОРДС. *Общая реаниматология*, 2007, III; 3, с. 118–123.
31. Wiswell T.E., Smith R.M., Katz L.B., et al. Bronchopulmonary segmental lavage with Surfaxin (KL4-Surfactant) for acute respiratory

- distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 1188–1195.
32. Greenhalgh T. How to read a paper: The basics of evidence based medicine. 2nd ed., London: BMJ Books; 2001.
33. Liolios A. Evidence-based medicine in intensive care unit. In: *A debate 23rd International Symposium of Intensive Care and Emergency Medicine. Program and abstracts.* Brussels: 2003. 18–21.
34. Marini J.J. Evidence-based medicine in intensive Care Unit. In: *A debate 23rd International Symposium of Intensive Care and Emergency Medicine. Program and abstracts.* Brussels: 2003. 18–21.
35. Marini J.J. Advances in the understanding of acute respiratory distress syndrome: summarizing a decade of progress. *Curr. Opin. Crit. Care* 2004; 10 (4): 265–271.
36. Tarasenko M., Shpakov I., Kallistov D., et al. Surfactant therapy – the real chance to survive for patients with severe inhalation injury. *Eur. Respir. J.* 2004; 24, Suppl 48: P 4127 (677 s).
37. Osovskikh V., Seiliev A., Rosenberg O. ARDSp and ARDSexp: different responses to surfactant administration. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 551–551.
38. Розенберг О.А., Баутин А.Е., Осовских В.В. и др. Сурфактант-терапия синдрома острого повреждения лёгких. II Международный конгресс по респираторной поддержке. Красноярск: 2005. – С. 97–98.
39. Козлов И.А., Попцов В.Н. Сочетанная терапия оксидом азота и Сурфактантом-ВЛ при остром респираторном дистресс-синдроме после операций с искусственным кровообращением. *Общая реаниматология.* 2005; 1:15–19.
40. Алексеев А.М., Шупинский О.В., Храпов К.Н. Интенсивная терапия больных с тяжёлым течением гриппа А (H1N1), осложнённого пневмонией. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2009. – Т. 6. – № 6. – С. 35–39.
41. Алексеев А.М., Яковлев А.А., Швечкова М.В. и др. Сурфактант-терапия пневмонии и ОРДС, ассоциированных с вирусом А/Н1N. *Забайкальский медицинский вестник.* – 2011. – № 1. – С. 23–27.

# Сурфактант-БЛ

---

- Рефераты некоторых опубликованных статей



ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ, 2005, 1; 6, стр. 21–29. (реферат)

## ПРИМЕНЕНИЕ СУРФАКТАНТА-ВЛ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

А.В. Власенко, Д.А. Остапченко, В.В. Мороз, О.А. Розенберг, И.О. Зак, Д.В. Линева

В работе представлены результаты клинического применения Сурфактанта-ВЛ у 14 взрослых больных ОРДС различного генеза (10 больных в контрольной группе). Представлен подробный протокол исследования, где отмечается, что препарат сурфактанта готовили и применяли строго в соответствии с инструкцией по клиническому применению. Регистрировали показатели респираторного паттерна, биомеханических характеристик лёгких, газового состава артериальной и смешанной венозной крови, кардиогемодинамики, индекс повреждения лёгких в течение всего периода проведения контролируемой ИВЛ. Через 30 минут после эндобронхиального введения Сурфактанта-ВЛ происходило некоторое ухудшение показателей газообмена и биофизических свойств лёгких, связанных с выполнением самой процедуры введения препарата. В среднем через 40–60 минут после введения Сурфактанта-ВЛ показатели газообмена и кардиогемодинамики возвращались к исходным значениям. В последующем показатели газообмена в лёгких постепенно улучшались, и в среднем через 2 часа после введения превышали исходный уровень. Максимальное увеличение торакопульмональной податливости и оксигенации крови в лёгких у больных отмечали в среднем через 6 часов после эндобронхиального введения Сурфактанта-ВЛ (прирост Стат. и PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> в среднем на 16 и 35,8% по сравнению с исходными значениями, соответственно). Отмечалось достоверное, по сравнению с исходными значениями, увеличение SaO<sub>2</sub>, снижение Qs/Qt, PaCO<sub>2</sub> ( $p < 0,01$ ), тенденция к снижению Rпик. В результате существенного улучшения биомеханических свойств лёгких и оксигенации крови в лёгких на этом этапе исследования улучшались показатели легочной кардиогемодинамики. Эти немедленные положительные эффекты применения экзогенных сурфактантов объясняют увеличением объёма функционирующей паренхимы лёгких за счёт вовлечения в газообмен нестабильных альвеол, улучшением биомеханических свойств лёгких и вентиляционно-перфузионных отношений, уменьшением гипоксической лёгочной вазоконстрикции и системных отрицательных эффектов гипоксемии, а также проявлением локальных цитопротекторных свойств сурфактанта. В дальнейшем (в среднем через 8–10 часов после введения Сурфактанта-ВЛ) у большинства больных оксигенация крови в лёгких начинала снижаться. Следует отметить достаточно продолжительную эффективность Сурфактанта-ВЛ. Даже через 12 часов после введения Сурфактанта-ВЛ торакопульмональная податливость, индекс оксигенации, сатурация артериальной крови оставались достоверно выше, а фракция внутрিলёгочного венозного примешивания и PaCO<sub>2</sub> достоверно ниже исходных значений этих показателей ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ , соответственно). Последующие введения Сурфактанта-ВЛ также сопровождалось стабильным улучшением показателей газообмена в лёгких.

Согласно протоколу исследования, Сурфактант-ВЛ вводили до увеличения индекса оксигенации более 300 (в среднем в течение 3-х суток). Следует отметить, что у всех больных после прекращения введения Сурфактанта-ВЛ не отмечали снижения индекса оксигенации. На протяжении всех этапов исследования у больных, которые получали сурфактант-терапию, показатели легочной биомеханики, газообмена в лёгких, кардиогемодинамики, кислородного баланса были «лучше» этих показателей у больных контрольной группы. Продолжительность контролируемой ИВЛ у больных основной группы была достоверно меньше, чем у больных контрольной группы ( $p < 0,05$ ) (10,4 и 19,2 суток, соответственно), что в свою очередь привело к достоверному ( $p < 0,05$ ) уменьшению сроков пребывания в ОРИТ этих больных (17,4 и 24,6 суток, соответственно). У больных, получавших сурфактант, не были зарегистрированы случаи развития **нозокомиальной и/или респиратор-ассоциированной пневмонии**, тогда как

у трёх больных контрольной группы (30%) в среднем на 3–5-е сутки исследования появились клинико-лабораторные признаки трахеобронхита III степени тяжести и двусторонней пневмонии. Таким образом, результаты исследования показывают, что применение Сурфактанта-ВЛ не только улучшает газообмен в лёгких, но и позволяет уменьшить «агрессивность» респираторной поддержки, что способствует более эффективному восстановлению функций лёгких, а также снижению риска развития лёгочных гнойно-септических осложнений и, соответственно, затрат на их лечение.

В исследовании не получено достоверных различий летальности больных в группах (28,6 и 30%, соответственно). Следует отметить, что у всех погибших больных не было критической гипоксемии, а причинами летальных исходов стали сепсис, полиорганная недостаточность с доминированием сердечно-сосудистой и печеночно-почечной.

Применение экзогенных сурфактантов на ранних стадиях ОПЛ и ОРДС позволяет более эффективно улучшать газообмен, контролировать неспецифическую воспалительную реакцию в лёгких, уменьшать агрессивность ИВЛ. Следует подчеркнуть, что эффективность любых лекарственных препаратов и методов лечения (особенно интенсивной терапии у больных в критическом состоянии) в большой степени зависит от правильности их применения (показания, противопоказания, возможные осложнения, своевременное начало, протокол и пр.), а также от квалификации и опыта медперсонала. И зачастую неаргументированное и непрофессиональное использование препаратов и методов может не только не улучшить состояние больного, но и привести к противоположному результату.

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ, 2005, 1; 6, стр. 21–29. (реферат)

## ПРИМЕНЕНИЕ СУРФАКТАНТА-БЛ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

А.В. Власенко<sup>1,2</sup>, Д.А. Остапченко<sup>2</sup>, И.Н. Павлюхин<sup>2</sup>, О.А. Розенберг<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГKB им. С.П. Боткина, г. Москва, <sup>2</sup> ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, г. Москва,

<sup>3</sup> ФГУ ЦНИРИ Росздрава, г. Санкт-Петербург

Сочетанное использование манёвра «открытия» лёгких и эндобронхиального введения препаратов лёгочного сурфактанта при лечении больных с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) различного генеза было предложено проф. В. Lachmann с целью доставить сурфактант в невентилируемые участки лёгких и одновременно предотвратить быстрое схлопывание этих участков после проведения манёвра «открытия» лёгких.

Изложены данные по раздельному применению обоих методов, а также представлены результаты успешного лечения больного с тяжёлой сочетанной травмой и посттравматическим ОРДС при комбинации манёвра «открытия» лёгких и Сурфактанта-БЛ.

Больной П., 24-х лет, поступил в ОРИТ с тяжёлой сочетанной травмой (автотравма): закрытая черепно-мозговая травма, сотрясение головного мозга, тупая травма груди, ушиб лёгких, ушиб сердца, тупая травма живота, разрыв селезенки, разрыв печени, внутрибрюшное кровотечение, перелом дна левой вертлужной впадины, открытый перелом средней трети левого бедра, внутрисуставной перелом левой большеберцовой кости, массивная кровопотеря, шок III (по классификации ВОЗ 2001 г.).

Были осуществлены все возможные и необходимые на момент поступления больного хирургические вмешательства. Однако, несмотря на проводимое лечение, на третьи сутки после политравмы развилось ОПЛ, а на 4-е сутки пребывания в ОРИТ – ОРДС. На протяжении сочетанной терапии больному П. выполняли манёвр «открытия» 6–8 раз в сутки (2 раза — непосредственно сразу после введения Сурфактанта-БЛ и 4–6 раз без введения препарата). На фоне сочетанного применения Сурфактанта-БЛ и манёвра «открытия» лёгких отмечали более эффективное улучшение показателей газообмена по сравнению с изолированным применением этих методов. У больного П. отсутствовал период ухудшения газообмена, как это нередко происходит после эндобронхиального введения препарата сурфактанта, что является существенным преимуществом сочетанного применения данных способов терапии.

Делается вывод, что на фоне проводимой интенсивной терапии сочетание эндобронхиального введения сурфактанта-БЛ с последующим выполнением манёвра «открытия» лёгких является более эффективным способом улучшения газообмена по сравнению с отдельным использованием каждого из этих методов у данного контингента больных. Комбинация этих двух методов является патофизиологически обоснованным способом лечения острого респираторного дистресс-синдрома и позволяет в большей степени реализовать их терапевтический потенциал.

ВЕСТНИК АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ. 2009. – Т. 6. – № 6. – С. 35–39. (реферат)

## ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГРИППА А (H1N1), ОСЛОЖНЁННОГО ПНЕВМОНИЕЙ

А. М.Алексеев<sup>1</sup>, О.В. Шупинский<sup>1</sup>, К.Н. Храпов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Городская инфекционная больница № 30 им. С.П. Боткина, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия, г. Санкт-Петербург

Приводятся результаты интенсивной терапии восьми больных с тяжёлым течением гриппа А/ (H1N1), осложнённого быстро прогрессирующей первичной вирусной пневмонией с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и тяжелейшей дыхательной недостаточностью. Прогрессирование дыхательной недостаточности при данном заболевании происходило очень быстро, в том числе и на фоне специфического противовирусного лечения. Полученный опыт показал, что следует чётко придерживаться традиционных показаний к ИВЛ и использовать режимы вентиляции с высоким уровнем среднего давления в дыхательных путях и ПДКВ. Нарушения газообмена сохранялись длительное время, средний срок ИВЛ превышал 14 суток. Применение сурфактанта-БЛ приводило к улучшению показателей газообмена и механики дыхания.

В связи с тяжестью дыхательной недостаточности всем больным после поступления в отделение проводили интубацию трахеи с инициацией искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ). При этом подключение ИВЛ даже с использованием высоких концентраций кислорода во вдыхаемой смеси к кардинальному улучшению газообмена обычно не приводило. У большинства больных к тому же наблюдали клинические проявления некардиогенного отёка лёгких: влажные хрипы, выделение пенистого секрета из интубационной трубки при санации дыхательных путей. Кроме респираторной терапии, к ключевым направлениям лечения относили специфическую противовирусную терапию (осельтамивир 75 мг 2 раза в сутки), которую начинали сразу после поступления больного в стационар и продолжали в течение 5–7 дней, а также терапию сурфактантом-БЛ. Применение сурфактанта сопровождалось чётким клиническим эффектом. Препарат вводили с помощью эндоскопической техники без разгерметизации дыхательного контура по 150 мг (по 75 мг в каждый главный бронх). Первоначально его использовали как меру отчаяния при невозможности стабилизации газообмена даже при весьма агрессивных и предельно допустимых параметрах ИВЛ. Эффект, улучшение состояния лёгких и показателей оксигенации, проявлялся через 3–6 ч. и держался до 12 ч. В последующем сурфактант-БЛ стали применять чаще и как можно раньше после перевода пациента на ИВЛ. Критериями для начала введения сурфактанта были необходимость применения ПДКВ выше 10 см вод.ст. и фракции кислорода в дыхательной смеси выше 50%. Как правило, для достижения устойчивого клинического эффекта требовалось повторное введение сурфактанта в течение двух-трёх дней каждые 12 ч. В статье приводятся 2 клинических наблюдения, детально демонстрирующие тактику ведения больных с гриппом А (H1N1), осложнённым пневмонией. Авторы делают вывод, что при лечении подобных больных следует учесть возможность применения сурфактанта для облегчения расправления лёгких и улучшения оксигенации, особенно при не купируемых с помощью ИВЛ расстройствах газообмена.

СКОРАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПОМОЩЬ. – 2011. – т. 12. – № 3. – с. 44–47. (реферат)

УДК 617-001.17-08

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СУРФАКТАНТА-БЛ ПРИ ПРЯМОМ И НЕПРЯМОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ЛЁГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С ОБШИРНЫМИ ОЖОГАМИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

О.Н. Почепень, Л.В. Золотухина, Е.А. Земец, Е.С. Трояновский

Белорусская медицинская академия последипломного образования,

Республиканский ожоговый центр на базе УЗ «Больница скорой медицинской помощи», г. Минск, Беларусь

У пациентов с обширными ожогами острое повреждение лёгких / острый респираторный дистресс-синдром (ОПЛ/ОРДС) может иметь место как вследствие прямого (термоингаляционная травма), так и на фоне непрямого повреждения лёгких (сепсис, септический шок).

Изучен опыт применения Сурфактанта-БЛ у 22 пациентов: у 14 пациентов показанием для назначения препарата было прямое повреждение лёгких, у 8 пациентов – развитие ОРДС на фоне тяжёлого сепсиса и септического шока на фоне прямого и непрямого повреждения лёгких. Препарат позволил улучшить оксигенацию у 93% больных. На фоне прямого повреждения лёгких необходимая курсовая доза препарата ( $17,2 \pm 4,2$  мг/кг) была более чем в 2 раза меньше, чем на фоне непрямого повреждения лёгких ( $36,4 \pm 3,3$  мг/кг) ( $p < 0,05$ ). Использование сурфактанта-БЛ позволило уже к концу первых суток после введения снизить уровень РЕЕР, P<sub>ip</sub>, FiO<sub>2</sub> до безопасного уровня. В ответ на введение препарата не было аллергических реакций, неблагоприятных реакций со стороны сердечно-сосудистой, нервной и других систем организма. Таким образом, получен стойкий клинический эффект от применения препарата Сурфактант-БЛ. У всех пациентов, как выздоровевших, так и умерших, отмечалось улучшение респираторной функции и положительный клинический и рентгенологический эффект. Даже у 6 погибших пациентов на фоне взрывной травмы причиной смерти была не дыхательная недостаточность, а тяжёлый диэнцефальный синдром с несовместимыми с жизнью нарушениями водно-электролитного баланса.

# Сурфактант-БЛ

## • Клинические примеры

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СУРФАКТАНТА-БЛ ПРИ «ТРУДНЫХ» ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЯХ

Е.В. Орешников, С.Ф. Орешникова, О.Н. Кольцова

Больница скорой медицинской помощи, г. Чебоксары, Чувашская Республика

Больная Н., 34 лет, была осмотрена анестезиологом перед плановой лапароскопической операцией. Объективный статус: жалобы отсутствуют, анамнез не отягощён. Лекарственную непереносимость не отмечает. Общее состояние: удовлетворительное. Подвижность в шейном отделе позвоночника: сохранена в полном объёме. Зубы: шаткие, коронки, мосты: нет. Нижние резцы могут быть выдвинуты впереди верхних. Язык большой, при открывании рта видны мягкое нёбо и передние нёбные дужки. Максимальная ширина открытия рта 4 см, расстояние от подбородка до щитовидного хряща 6 см, длина нижней челюсти 7 см, расстояние от подбородка до яремной вырезки грудины 11 см.

Дыхание: самостоятельное адекватное, везикулярное. Перкуторные границы относительной тупости сердца не расширены, тоны сердца ясные, ритмичные, АД 120/80 мм Hg, ЧСС 72 в 1 мин, пульс удовлетворительных качеств. Замечаний по предоперационному статусу нет. Планируется плановая общая анестезия (эндотрахеальный наркоз).

Статус пациентки – ASA I. Рекомендовано воздержание от пищи и питья, курения с 21:00, эластические чулки на нижние конечности до уровня верхней трети бедра.

Утром следующего дня в операционной (в 10:00).

Премедикация: 0,3 мг атропина, 1,25 мг дроперидола, 5 мг мидазолама. Индукция – 400 мг тиопентала, 50 мг рокурония, 0,2 мг фентанила. При прямой ларингоскопии с трудом визуализируется кончик надгортанника, две попытки оротрахеальной интубации безуспешны, вентиляция 100% O<sub>2</sub> лицевой маской (Draeger Fabius Plus) выполняема, но умеренно затруднена, SpO<sub>2</sub> 93–95%. Все манипуляции проводятся под контролем SpO<sub>2</sub> и side-stream EtCO<sub>2</sub>. Установлен надгортанный воздуховод I-gel № 4, вентиляция по которому затруднена, попытки интубации трахеи через I-gel безуспешны, интубирован, затем немедленно экстубирован пищевод, проводится вентиляция лицевой маской. Дыхание при аускультации в ходе вентиляции лицевой маской жёсткое, над всеми лёгочными полями – разнокалиберные сухие хрипы, SpO<sub>2</sub> 85–90%. С первой попытки выполнена успешная оротрахеальная интубация с помощью набора LMA Fastrach Kit № 4. Аускультативная картина в ходе вентиляции прежняя, отмечается прогрессивное снижение SpO<sub>2</sub> до 75–81%. Высказано предположение о развитии острого повреждения лёгких вследствие аспирационного синдрома в ходе многократных попыток интубации трахеи, интубации пищевода с последующим повышением внутрижелудочного давления и забросом желудочного содержимого в дыхательные пути, принято решение о немедленной сурфактант-терапии. С помощью длинного тонкого аспирационного катетера эндотрахеально введено 300 мг (4 флакона) Сурфактанта-БЛ в 20 мл 0,9% ного NaCl. Отмечено постепенное увеличение SpO<sub>2</sub> до 85–90–93% в течение часа. Плановое оперативное вмешательство отменено, вызван эндоскопист-бронхолог, пациентка переведена в палату интенсивной терапии отделения анестезиологии-реанимации, продолжена искусственная вентиляция лёгких 100% O<sub>2</sub> (апп. ИВЛ Фаза-21), SpO<sub>2</sub> 94–97%. При фибробронхоскопии – картина катарального эндобронхита I-II ст. К 18:00 пациентка экстубирована, на следующее утро переведена в терапевтическое отделение, откуда выписана с выздоровлением через 10 сут.

Через 2 месяца пациентка вновь поступила в гинекологическое отделение на плановое оперативное лечение под эндотрахеальным наркозом. В предоперационном периоде и утром в день операции больной был назначен омепразол. При прямой ларингоскопии вновь с трудом визуализировался кончик надгортанника, с первой попытки была выполнена успешная оротрахеальная интубация с помощью набора LMA Fastrach Kit № 4, под эндотрахеальным наркозом выполнено лапароскопическое удаление кисты яичника.

С этого времени в нашей больнице 4 флакона Сурфактанта-БЛ входят в обязательный набор инструментов и лекарств для «трудных» дыхательных путей. Включение Сурфактанта-БЛ в набор инструментов и лекарств для «трудных» дыхательных путей рекомендовано отделениям анестезиологии-реанимации всех больниц г. Чебоксары.

## СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ КИСЛОТНО-АСПИРАЦИОННОГО СИНДРОМА У РОДИЛЬНИЦЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭКЗОГЕННОГО СУРФАКТАНТА

Кукарская И.И., Швечкова М.В., Валицкий М.Ю., Страхов Э.В.

ГБУЗ ТО Перинатальный центр, г. Тюмень

Аспирация желудочного содержимого (кислотно-аспирационный синдром) относится к разряду грозных осложнений общей анестезии, характеризующимся тяжёлым течением, высокой летальностью и нередко – юридическими последствиями. Смертность при тяжёлом кислотно-аспирационном синдроме (КАС), по данным разных авторов, составляет 33–82%. В акушерской анестезиологии при проведении кесарева сечения под общей анестезией риск аспирации более чем в два раза выше по сравнению с общехирургической практикой. В структуре материнской смертности КАС занимает около 2%.

**Клиническое наблюдение.** Беременная Ш., в сроке беременности 37–38 недель, доставлена бригадой ССП с жалобами на обильные кровянистые выделения из половых путей, боли внизу живота. Диагностирована преждевременная отслойка низко расположенной плаценты. В экстренном порядке больная подана в операционную для родоразрешения путем операции кесарева сечения. Последний приём пищи со слов больной за 5 часов до поступления в стационар (всплывший из беседы с мужем выяснилось, что беременная, непосредственно перед приездом бригады ССП, выпила около 0,5 л молочнокислого продукта с хлебом).

Учитывая высокий риск развития массивной кровопотери, вид обезболивания – тотальная внутривенная анестезия с ИВЛ.

Премедикация: атропин 0,5 мг, метоклопрамид 10 мг, фентанил 0,1 мг. Индукция: 1%-ный раствор тиопентала натрия – 400 мг. Во время интубации трахеи, несмотря на предпринятые меры (приём Селика), произошла обильная регургитация и массивная аспирация желудочного содержимого в трахеобронхиальное дерево. Интубация осуществлена с первой попытки, проведена активная аспирация желудочного содержимого, лаваж 0,9% ным раствором хлорида натрия. Внутривенно введён эуфиллин. В послеоперационном периоде нарастание признаков гипоксемии. Индекс оксигенации FiO<sub>2</sub>/PaO<sub>2</sub> – 132 мм рт.ст. (при норме > 300), фракция шунтирования FShunt,e (процент венозной крови, которая не оксигенируется в процессе протекания по лёгочным капиллярам) – 25,8% (норма до 10%), SpO<sub>2</sub> – 95%, PEEP – 10 см вод.ст., FiO<sub>2</sub> – 60%, Com(din) – 21 мл/мбар.

Выполнена фибробронхоскопия, позволившая диагностировать признаки химического ожога дыхательных путей. В дистальных отделах бронхов обнаружено желудочное содержимое белого цвета. Слизистая на всём протяжении ярко гиперемирована, рыхлая. Сосудистый рисунок смазан. После тщательной санации трахеобронхиального дерева введён Сурфактант-БЛ по 150 мг в каждый бронх. Через 6 часов отмечалось улучшение показателей оксигенации – FiO<sub>2</sub> – 50%, SpO<sub>2</sub> – 92%, FiO<sub>2</sub>/PaO<sub>2</sub> – 206 мм рт.ст., FShunt,e – 14,9%. На R-грамме органов грудной клетки – справа лёгочная ткань негетерогенно пониженной прозрачности, за счёт множественных сливных фокусов инфильтрации. Единичные очаговые тени слева в нижней доле. Дз: двухсторонняя пневмония.

Параклинически: лейкоцитоз 16,6 × 10<sup>9</sup>/л, со сдвигом влево до П – 38%.

Через 12 часов произведено повторное введение Сурфактанта-БЛ эндотрахеально (по 150 мг в каждый бронх).

Через 24 часа – отчетливая положительная динамика: индекс оксигенации 345 мм рт.ст., FShunt,e – 6,8%, Com.din – 42 мл/мбар, SpO2 – 98%. От дальнейшего проведения сурфактант-терапии решено воздержаться.

Продолжена искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ), инфузионная терапия в объеме 1500 мл, эмпирическая антибактериальная терапия (АБТ) карбопенемами с учётом их высокой активности против аэробов и анаэробов, ингаляции с муколитиками и беродуалом, профилактика тромбогеморрагических осложнений низкомолекулярными гепаринами, нутритивная поддержка, блокаторы протонной помпы и H2-рецепторов, стимуляция кишечника, симптоматическая терапия.

На третьи сутки, несмотря на проводимое лечение, состояние больной ухудшилось за счёт нарастания дыхательной недостаточности, синдрома системного воспалительного ответа, интестинальной недостаточности, водно-электролитных нарушений, синдрома нарушения гемостаза. На контрольной рентгенограмме – усиление очагов инфильтрации справа и слева, корень лёгкого не дифференцируется. Для поддержания необходимого уровня оксигенации повторно увеличены РЕЕР до 11–12 см. вод.ст., FiO2 до 50%, FiO2/PaO2 снизился до 201 мм рт.ст., фракция шунтирования увеличилась до 12%. Сохранились высокие цифры лейкоцитоза, температура тела повышалась до фебрильных цифр. Гемодинамические показатели устойчивые, ЦВД – 16 см вод.ст.

По предварительным результатам бактериологического исследования смывов из трахеи обнаружены: streptococcus hemolyticus и Staphylococcus aureus.

Недостаточная эффективность монотерапии карбопенемами и высокая вероятность полирезистентности возбудителей побудило нас ввести в схему АБТ гликопептиды (ванкомицин 2 г/сут).

Возобновлено эндотрахеальное введение сурфактанта-БЛ с интервалом 12 часов. Для попадания препарата предпочтительно в правый или левый бронх, использовали положения больной на боку с поочередной сменой позиции, соответственно.

На четвертые сутки уменьшение степени выраженности дыхательных нарушений и гипоксемии, что позволило уйти от повреждающих параметров вентиляции. С превентивной целью выполнена дилатационная трахеостомия. Продолжена сурфактант-терапия.

На пятые сутки показатели оксигенации крови и биомеханики лёгких значительно улучшились: FiO2 – 30%, PaO2/FiO2 – 430 мм рт.ст., Fshunt,e – 4,1%, SpO2 – 100%, РЕЕР – 5 см вод.ст., Com.din – 52 мл/мбар. В дальнейшем – постепенная положительная динамика. На 11 е сутки деканулирована, на рентгенограмме органов грудной клетки: лёгочная ткань прозрачна, корни чёткие, инфильтративных изменений не отмечается. На 14 е сутки переведена в профильное отделение.

Данное клиническое наблюдение, на наш взгляд, интересно следующими моментами:

- Клиническая эффективность сурфактант-терапии при кислотно-аспирационном синдроме подтверждает, что повреждение альвеолярного эпителия кислым желудочным содержимым неизбежно происходит с разрушением системы сурфактанта, приводящее к спаданию альвеол и ателектазированию лёгких. Введение экзогенного сурфактанта является патогенетически обоснованным.
- Раннее введение экзогенного сурфактанта позволяет достаточно быстро добиться регрессирования проявлений острого респираторного дистресс синдрома.
- Прекращение сурфактант-терапии при достижении кратковременной положительной динамики способствует повторному прогрессированию гипоксемии с развитием синдрома полиорганной недостаточности.
- Проведение сурфактант-терапии необходимо продолжать до стойкого улучшения показателей газообмена и биомеханики лёгких.

## СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОРДС НА ФОНЕ СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

Швечкова М.В., Валицкий М.Ю., Страхов Э.В.

ГБУЗ ТО Перинатальный центр, г. Тюмень

**Клинический случай.** Больная М, поступила в тяжелом состоянии.

**Диагноз:** Начавшийся криминальный инфицированный выкидыш в 22–23 недели, хориоамнионит. Сепсис. Септический шок. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты. В экстренном порядке была выполнена экстирпация матки по Порро.

В послеоперационном периоде состояние терминальное: сатурация крови 62%, тахикардия до 156–158, АД70/40 мм рт.ст. на высоких дозах вазопрессоров (допамин + адреналин). ИВЛ аппаратом Puritan Bennett 7200 в режиме жёсткой гипервентиляции РЕЕР + 14 + 16 см вод.ст., PIP – 35–36 см вод.ст., FiO2 – 100%. PaO2 (в артериальной крови) – 64,8 мм рт.ст. На R-грамме органов грудной клетки – шоковое лёгкое. Оценка по шкале SOFA – 17 баллов. На фоне комплексной инфузионной, респираторной, антибактериальной терапии состояние больной оставалось крайне тяжёлым, прогрессировали признаки тяжёлой гипоксемии, интоксикации и катаболизма. К концу первых суток, после относительной стабилизации гемодинамики и снижения дозы вазопрессоров, эндотрахеально введён сурфактант-БЛ по 150 мг в каждый бронх. Через 6 часов удалось уйти от повреждающих режимов ИВЛ и уменьшить FiO2 до 50%, поднять SpO2 до 92%. Через 12 часов проведено повторное введение сурфактанта-БЛ, что значительно улучшило показатели газообмена. На третьи сутки выполнена превентивная трахеостомия. В последующем состояние больной менялось с постепенной положительной динамикой. На 12 е сутки респираторная поддержка прекращена. Дальнейшее течение гладкое, выздоровление.

Семилетний опыт использования Сурфактанта-БЛ позволяет заключить, что своевременное (раннее, первые-вторые сутки тяжелой дыхательной недостаточности) применение препарата на фоне грамотной респираторной терапии и лечения основного заболевания позволяет достаточно быстро смягчить параметры ИВЛ, уменьшить время нахождения больных на вентиляции и существенно снизить летальность.

**А.Е. Баутин**, ФГБУ «Центр крови, сердца и эндокринологии им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

Пациент Т., 73 лет, поступил в ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» с диагнозом: ИБС, стенокардия II функционального класса. 6.02.2013 г. выполнено аорто-коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения в бассейнах правой коронарной артерии, огибающей и диагональной ветвей левой коронарной артерии. Через 14 часов после оперативного вмешательства развились тяжёлые нарушения газообмена, потребовавшие продолжения ИВЛ в режиме контроля по давлению с P<sub>insp</sub> 18 см вод.ст., ПДКВ 8 см вод.ст., ЧД 12/мин, FiO<sub>2</sub> 100%. На фоне указанных параметров вентиляции PaO<sub>2</sub> составляло 62 мм рт.ст. (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 62 мм рт.ст.), PaCO<sub>2</sub> – 38 мм рт.ст. У пациента были признаки левожелудочковой сердечной недостаточности, требовавшие применения инотропной поддержки дофамином в дозе 8 мкг/кг/мин и адреналином в дозе 0,03 мкг/кг/мин. На фоне проводимой терапии сердечный индекс поддерживался на уровне 2,6 л/мин/м<sup>2</sup>, давление в лёгочной артерии 38/17 мм рт.ст. Учитывая отсутствие выраженной левопредсердной гипертензии (ДЗЛК – 15 мм рт.ст.), тяжёлые нарушения газообмена и рентгенологическая картина (рис. 1) трактовались как проявления ОРДС. Острая сердечная недостаточность затрудняла выполнение манёвра мобилизации альвеол, увеличение P<sub>insp</sub> и ПДКВ сопровождалось выраженным снижением артериального давления. С целью улучшения оксигенации и снижения агрессивности параметров респираторной поддержки была назначена ингаляция оксида азота (NO) в концентрации 20 ppm, на фоне которой удалось добиться повышения PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> до 110 мм рт.ст. и снизить FiO<sub>2</sub> до 80%. На протяжении последующих 12 часов терапия NO не сопровождалась дальнейшим улучшением газообмена, попытки снижения концентрации NO приводили к усугублению гипоксемии.

Через 18 часов после верификации диагноза ОРДС было осуществлено эндобронхиальное введение 300 мг Сурфактанта-БЛ (по 150 мг в каждый главный бронх). Отмечалось прогрессивное улучшение оксигенации с увеличением PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> со 120 до 180 мм рт.ст. и положительными изменениями рентгенологической картины, в то же время сохранялась зависимость от ингаляции NO, попытки снижения концентрации газа вызывали ухудшение оксигенации. Через 12 часов было осуществлено повторное эндобронхиальное введение 300 мг Сурфактанта-БЛ, после которого отмечено дальнейшее улучшение оксигенации, появление возможности прекращения ингаляции оксида азота, повышение воздушности лёгочных полей на рентгенограмме. Через 66 часов от момента развития развернутой клинической картины ОРДС пациент был экстубирован, спустя двое суток переведен из ОАРИТ.

**А.Е. Баутин**, ФГБУ «Центр крови, сердца и эндокринологии им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург

Пациентка А., 25 лет, поступила в Специализированный перинатальный центр ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» 5 мая 2012 года переводом из городского родильного дома №N на вторые сутки после выполненного кесарева сечения, осложнившегося тяжёлой кровопотерей (около 2600,0), потребовавшей массивной трансфузионной терапии (4 дозы эритроцитарной взвеси и 8 доз свежемороженой плазмы). Ранний послеоперационный период осложнился развитием СОПЛ с типичной рентгенологической картиной и снижением PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> до 210 мм рт.ст., на фоне респираторной поддержки с P<sub>insp</sub> 17 см вод.ст. и ПДКВ 12 см вод.ст. Через 22 часа от момента постановки диагноза СОПЛ больной был выполнен манёвр мобилизации альвеол, уровень ПДКВ увеличен до 14 см вод.ст., после чего осуществлено эндобронхиальное введение 300 мг Сурфактанта-БЛ (по 150 мг в каждый главный бронх). Проведённая терапия позволила добиться улучшения газообмена с ростом PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> до 260 мм рт.ст. Однако попытки снижения уровня ПДКВ менее 12 см вод.ст. приводили к дерекрутированию и усугублению гипоксемии. Через 12 часов было выполнено повторное эндобронхиальное введение 300 мг Сурфактанта-БЛ, после которого появилась возможность последовательного снижения уровня ПДКВ вплоть до 5 см вод. ст. к 22 ому часу от начала сурфактант-терапии (44 часа после верификации диагноза СОПЛ). Больна была переведена на респираторную поддержку в режиме СРАР 5 см вод.ст. с FiO<sub>2</sub> 35%, через 4 часа экстубирована.

## ВНЕДРЕНИЕ СУРФАКТАНТА-БЛ В ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

- Препарат легочного сурфактанта – Сурфактант-БЛ зарегистрирован в качестве лекарственного средства в Российской Федерации (2000 г.), Республике Беларусь (2007 г.), Молдавии (2008 г.) и Узбекистане (2011 г.).
- Всего с 2000 г. по 2012 г. получили лечение более 12 500 новорожденных с РДС, врожденными и постнатальными пневмониями, аспирацией мекония, бронхо-легочной дисплазией.
- С 2003 по 2012 г.г. более 4000 взрослых и детей младшего и старшего возраста получали препарат при лечении ОРДС, возникшего вследствие заболеваний или ЧС (пожаров, террористических актов, ДТП).
- С 2008 по 2012 г.г. препарат использовали при лечении более 1500 больных с тяжелыми распространенными формами туберкулеза легких, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью и казеозной пневмонией.
- На 30 сентября 2012 года Сурфактант-БЛ использовали учреждения здравоохранения в 96 городах и населенных пунктах Российской Федерации.

### ПРЕПАРАТ ВКЛЮЧЕН:

1. в стандарт лечения РДС новорожденных: Приказ Минздравсоцразвития РФ от 13 марта 2006 г. № 147 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным при расстройствах, связанных с укорочением срока беременности и малой массой тела при рождении, замедленном росте и недостаточности питания плода»;
2. в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств», утверждаемый Правительством РФ с 2005 г.;
3. в «Региональный стандарт оказания специализированной медицинской помощи в Тюменской области при родах у женщин группы высокого риска по материнской смертности», приказ Депт. здравоохранения Тюменской обл. № 693 от 02.12.2008;
4. в рекомендации по лечению тяжелых больных пневмонией, информационное письмо Минздравсоцразвития РФ № 24-5/10/2-9533 от 28.11.2009 «Грипп А/Н1N1 и вызванная им пневмония у беременных. Этиотропная и респираторная терапия»;
5. в методические рекомендации по лечению гриппа А/Н1N1/2009 Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (Вестник анестезиологии и реаниматологии, 2011, Т. 8, № 1, 41);
6. в новую медицинскую технологию: «Способ сочетанного применения маневра мобилизации альвеол и сурфактант-терапии для лечения синдрома острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома после кардиохирургических вмешательств» (Разрешение ФС № 2009/189 от 17.06.2009 выдано ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» Минздравсоцразвития РФ);
7. в клинический протокол диагностики, лечения и реабилитации детского и взрослого населения с термическими поражениями и их последствиями, утвержденный приказом МЗ Республики Беларусь от 07.08.2009 г. № 781 / Минск, 2009. – 79 с.;
8. в «Формуляр лекарственных средств медицинской службы ВС РФ», 2010 г.;
9. в методические рекомендации ЦНИИТ РАМН «Комплексное лечение деструктивного туберкулеза легких с использованием препарата нативного сурфактанта «Сурфактант-БЛ», 2010 г.;
10. в методически-информационное письмо «Применение препаратов сурфактанта при лечении острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС)», утвержденное главным врачом ГУЗ «Краевая клиническая больница Забайкальского края» 12.07.2011.

## СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СУРФАКТАНТ-БЛ ДЛЯ ТЕРАПИИ СОПЛ И ОРДС ПРИ ПРЯМОМ И НЕПРЯМОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ЛЕГКИХ

1. Розенберг О.А., Данилов Л.Н., Волчков В.А. и др. Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов легочного сурфактанта // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 1998. – Т. 126. – № 10. – С. 455–458.
2. Цыбульский Э.К., Розенберг О.А., Сейлиев А.А. и др. Опыт применения отечественного препарата легочного сурфактанта для лечения синдрома дыхательных расстройств взрослых и тяжелых пневмоний у детей // Анестезиология и реаниматология. – 1999. – № 2. – С. 26–32.
3. Гранов А.М., Розенберг О.А., Цыбульский Э.К., и др. Медицина критических состояний. Сурфактант-терапия респираторно дистресс-синдрома взрослых (Результаты многоцентровых испытаний). Вестник РАМН, 2001, №5, С.34-37.
4. O.A.Rosenberg, A.E.Bautin, V.V.Osovskich et al. When to start surfactant therapy (ST-therapy) of acute lung injury? European Respiratory Journal. 2001.V.18, Suppl.38, P153, 7s. (11th ERS Annual Congress, Berlin)
5. Баутин А.Е., Осовских В.В., Хубулава Г.Г., и др. Многоцентровые клинические испытания сурфактанта-БЛ для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых. Клинические исследования лекарственных средств в России., 2002, №2, С.18-23.
6. Victor V.Osovskikh, Andrew A.Seiliev, Oleg A. Rosenberg. ARDSp and ARDSexp: different responses to surfactant administration. EUR.Resp.J., 13th ERS Annual Congress, Vienna, Austria, September 27 – October 1, 2003, V.22, Suppl.45, September 2003, P551, 72s.
7. А.Е. Баутин, Г.Г.Хубулава, В.В.Осовских, О.А.Розенберг Результаты применения природного легочного сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме после операций на открытом сердце. Анестезиология и реаниматология, 2003, №4, с. 55-57.
8. А.В. Власенко, Д.А. Остапченко, В.В. Мороз, О.А. Розенберг, И.О. Зак, Д.В. Лиев. Применение сурфактанта-БЛ у взрослых больных с острым респираторным дистресс-синдромом различного генеза. Общая реаниматология, 2005, Т.1, № 6, С.21-29.
9. Rosenberg O., Seiliev A., Zhuikov A. Lung Surfactant: Correlation between biophysical characteristic, composition, and therapeutic efficacy // In: Gregory Gregoriadis, ed. Liposome Technology. Informa Healthcare. – 2006. – 3ed. – III. – Ch. 17. – P. 317-345.
10. Власенко В.А., Розенберг О.А., Остапченко Д.А. и др. Опыт сочетанного применения препарата Сурфактант-БЛ и маневра открытия легких при лечении ОРДС // Общая реаниматология. – 2007. – 3: № 3. – С. 118–123.
11. Розенберг О.А. Легочный сурфактант и его применение при лечении заболеваний легких // Общая реаниматология. – 2007. – Т. 3. – № 1. – С. 66–77.
12. О.А.Розенберг, А.Е.Баутин, А.В.Власенко, М.Ю.Тарасенко. Применение препаратов сурфактанта. В кн. «Острый респираторный дистресс-синдром» под ред. Б.Р.Гельфанда, В.Л.Кассиля. 2007, Москва, изд-во «Литтерра». Гл.21, С.204-211.
13. Алексеев А.М., Шупинский О.В., Храпов К.Н. Интенсивная терапия больных с тяжёлым течением гриппа А (H1N1), осложнённого пневмонией. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2009. – Т. 6. – № 6. – С. 35–39.
14. Алексеев А.М., Яковлев А.А., Швечкова М.В. и др. Сурфактант-терапия пневмонии и ОРДС, ассоциированных с вирусом А/Н1N1 // Забайкальский медицинский журнал. 2011. – № 1. – С. 23–27.
15. Rosenberg O, Alekseev A., Iakovlev A. et al. Surfactant therapy of A/H1N1 severe pneumonia and ARDS is a chance for survival // European Respiratory Journal. – Vol. 56. – Suppl. 54, [P4261]. – 772 s. Abstract 20th Annual Congress Barcelona, Spain, 18–22 September 2010.
16. Гранов А.М., Розенберг О.А. Молекулярные механизмы защиты системы дыхания // Физиология и медицина XXI века. – VI Петербургская встреча лауреатов Нобелевской премии. – СПб. – 19–23 сентября 2011 г. – Тезисы пленарных докладов. – С. 23–24.
17. Почепень О.Н., Золотухина Л.В., Земец Е.А., Трояновский Е.С. Опыт применения Сурфактанта-БЛ при прямом и непрямом повреждении легких у пациентов с обширными ожогами в республике Беларусь // Скорая медицинская помощь. – 2011. – Т. 12. – № 3. – С. 44–47.
18. Кукарская И.И., Швечкова М.В., Кураченко И.И., Савва К.Н. Опыт применения Сурфактанта-БЛ при СОПЛ/ОРДС у акушерских больных / Медицинская наука и образование Урала. 2012. – № 1(69). – Т. 13. – С. 60–62.