

**ЗАБАЙКАЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**1
2011**



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Алексеев А.М.¹, Яковлев А.А.¹,
Швечкова М.В.², Сейлиев А.А.³,
Волчков В.А.³, Розенберг О.А.³

СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИЯ ПНЕВМОНИИ И ОРДС, АССОЦИИРОВАННЫХ С ВИРУСОМ А/Н1N1

Медицинский факультет СПб Университета и КИБ им. С.П.Боткина¹,

ОРИТ Перинатального центра г. Тюмени²,

Отдел медицинской биотехнологии РНЦРХТ МЗСР³

Ведение: Сурфактант-терапия синдрома острого повреждения легких (СОПЛ) и ОРДС изучается более 20 лет [Lachmann, 1987; Spragg, 2004; Rosenberg, 2006]. Предпосылками для разработки такой терапии являлись ее высокая эффективность при лечении РДС новорожденных, дефицит сурфактанта в лаважной жидкости больных ОРДС и высокий эффект сурфактант-терапии у экспериментальных животных с ОПЛ, вызванных различными химическими агентами или лаважом. Не рандомизированные и неконтролируемые исследования природных препаратов сурфактанта при ОРДС в клинике показали, что использование сурфактанта позволяло смягчать параметры ИВЛ, уменьшать время нахождения больных на ИВЛ и снижать смертность при ОРДС [Gregory, 1997; Walmrath, 2004; Willson, 1999, Розенберг О.А. и соавт., 1999, Баутин А.Е. и соавт., 2002].

Российский препарат сурфактант-БЛ (Санкт-Петербург) официально разрешен Национальным фармакологическим комитетом для лечения ОРДС в 2003 году. Многоцентровые клинические испытания показали, что при своевременном (раннем, первые-вторые сутки тяжелой дыхательной недостаточности) применении Сурфактанта-БЛ на фоне грамотной респираторной терапии и лечения основного заболевания выживаемость больных при прямом повреждении легких достигает 90%, а при непрямом -70-75% [Баутин А.Е. и соавт., 2002; Bautin et al., 2004; Ossovskikh et al.,

2003; Rosenberg, 2004-2010]. С 2003 года препарат был успешно использован у более 1200 больных при сепсисе, множественной травме, тяжелых ожогах дыхательных путей, массивном переливании крови, аспирации желудочного содержимого, осложнениях при операциях на открытом сердце и др. [Баутин А.Е. и соавт., 2002, Bautin et al., 2006; Власенко А.В. и соавт., 2005-2008; Rosenberg et al., 2001, 2006, Розенберг О.А. и соавт., 1999-2010]. Поэтому во время первой волны гриппа А/Н1N1 в России и Республике Беларусь (октябрь- 2009 - январь 2010 года) сурфактант-БЛ использовали при лечении ОРДС.

Цель: Оценить эффективность сурфактант-терапии в комплексном лечении тяжелой пневмонии и ордс, вызванных вирусом гриппа а/н1n1.

Методы: В исследование были включены 48 больных от 22 до 59 лет. (из них 21 беременная или только что родившая) с ОРДС находившихся на ИВЛ в ОРИТ клинической инфекционной больницы (КИБ им. С.П.Боткина) и 5 беременных в ОРИТ перинатального центра г. Тюмени. Все больные страдали тяжелой двусторонней пневмонией и ОРДС, вызванных вирусом гриппа А/Н1N1. Диагноз был подтвержден анамнестически, клинически, рентгенологически и с помощью серологических реакций и PCR. 9 больных (18,8%) имели ожирение III-IV степени.

Больные были разделены на две группы. Первая группа состояла из 23 больных, среди них 12 беременных и рожениц. Больные получали респираторную, противовирусную (осельтамивир, F.Hoffmann La-Rosh 150 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней) и сурфактант-терапию (сурфактант-БЛ, Биосурф, Россия) 150 мг 2 раза в сутки в течение 3 - 5 дней эндобронхиально с помощью фибробронхоскопии или ингаляционно. Вторая группа состояла из 25 больных, в том числе 9 беременных или рожениц, с той же степенью тяжести, получавших ту же самую терапию, за исключением сурфактанта-БЛ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ: Все больные были чрезвычайно тяжелыми. При госпитализации они сразу поступали в ОРИТ. Больные имели одышку 28-34 дыханий в минуту с участием вспомогательной мускулатуры и $\text{SatO}_2 < 92\%$ при подаче кислорода 7-10 литров/минуту. Если в течение 3 часов на этой респираторной терапии не удавалось улучшить состояние больного и от начала заболевания прошло 4-5 дней, его переводили на инвазивную вентиляцию легких (ВІРАР, СМV). Параметры ИВЛ в большинстве случаев были следующими: $\text{FiO}_2 = 0,8-1,0$; РЕЕР 14-20 см H_2O , $\text{P}_{\text{insp}}=30-35$ см H_2O . В течение первых двух суток из-за необходимости применения высокого уровня РЕЕР применяли седацию и миорелаксацию (оксибутират натрия, бензодиазепины, ардуан). Применяемые параметры ИВЛ не давали возможности удержания уровня оксигенации на уровне $\text{PaO}_2 > 60$ мм Hg. Адреномиметики использовали у 12 из 48 больных. В связи с необходимостью проведения ИВЛ в течение длительного времени у 40% больных выполняли трахеостомию. На 6-8 сутки пребывания в ОРИТ у большинства больных появлялись признаки присоединения вторичной бактериальной инфекции (гнойное отделяемое из бронхов и данные микробиологического исследования). В связи с этим применяли антибиотики широкого спектра действия. У больных отмечалась лейкопения и лимфопения. В большинстве случаев показатель статического комплайенса не уменьшался ниже 35-40 мл/см. H_2O . Рентгенологически у всех больных регистрировали двустороннюю пневмонию и ОРДС.

В первой группе больных исходное соотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ составляло $119+18,2$ мм Hg. Через 6 - 8 часов после первого введения сурфактанта-БЛ в дозе 150 мг (2,0 - 3,0 мг/кг на введение) отношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ повышалось до 220-240 мм Hg (увеличение на 100-130%) по отношению к исходному уровню, в среднем до $223+22,7$ мм Hg ($p < 0,001$). Улучшение

оксигенации крови позволяло снизить концентрацию кислорода (FiO_2) до 40-50% и РЕЕР до 10 см. H_2O в течение первых суток комплексной терапии. Поддержание такого уровня оксигенации требовало регулярного введения сурфактанта-БЛ каждые 12 часов в течение 3-5 суток. В большинстве случаев ко 2-3 суткам удавалось снизить РЕЕР до 8 см H_2O , к 5 суткам до 5 см H_2O . PaO_2 при этом удерживалось на уровне 100 мм Hg и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ на уровне 240 и выше ($\text{FiO}_2 0,4-0,5$). ИВЛ продолжали в течение 12-30 суток, так как в большинстве случаев присоединялась вторичная бактериальная нозокомиальная пневмония. В среднем у выживших первой группы длительность ИВЛ составила $16,0+0,89$ суток. Из 23 больных умерла одна больная (беременная+ ВИЧ, наркомания, шок-3), на 8 сутки после начала лечения (смертность 4,3%).

Введение сурфактанта-БЛ старались начинать как можно раньше в течение первых суток нахождения на ИВЛ, однако препарат давал четкий эффект и в случае его применения на 3-4 сутки ИВЛ.

Во второй группе среди больных, не получавших сурфактант, исходное отношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ при переводе на ИВЛ составило $123+20,8$ мм Hg и динамика показателя в течение первых суток нахождения на ИВЛ составила $151+24,3$ мм Hg, (увеличение на 22,7%) ($p > 0,05$) по отношению к исходной величине $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. В этой группе из 25 больных умерли 16 (64,0%) - достоверность показателя в сравнении с первой группой - $P < 0,001$. Время нахождения выживших больных на ИВЛ во второй группе составило $29,3+2,8$ суток ($P < 0,001$). Динамика отношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ в обеих группах больных в процессе лечения приведена на рис. 1.

В качестве иллюстрации приводим выписки из двух историй болезни больных первой группы.

1. Пациентка Ж., 43 года, переведена в стационар после обращения в женскую консультацию. Диагноз направления: острая респираторная вирусная инфекция;

беременность 36 недель, двойня (экстракорпоральное оплодотворение). В течение пяти дней жаловалась на боли в горле, слабость, боли в мышцах, повышение температуры тела. При поступлении температура тела $38,5^{\circ}\text{C}$, тахипноэ (30 дыханий в мин), гипоксемия ($\text{Sat O}_2 = 87\%$ на фоне ингаляции кислорода 7 л/мин). На рентгенограмме: очаговая и сливная инфильтрация, распространяющаяся на все поля лёгких. По лабораторным данным: лейкоциты $8,2 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные - 21%, лимфоциты - 8%, повышенный уровень С-реактивного белка - 222 мг/л (норма до 5 мг/л). Инициировали ИВЛ, по жизненным показаниям выполнили абдоминальное родоразрешение живыми доношенными плодами, начали введение осельтамивира. В первые сутки проводили респираторную поддержку в режиме ВІРАР с параметрами: РЕЕР = 18 см вод. ст., $\text{Pinsp} = 30$ см вод. ст., $\text{Tinsp} = 1,5$ с, $\text{FiO}_2 = 100\%$. При этом Sat O_2 не превышало 92%. В конце первых суток использовали сурфактант-БЛ (введён эндоскопически). Через 6 ч после введения отмечена положительная динамика, снижены уровень РЕЕР до 12 см вод. ст. и FiO_2 до 50%, прекращено введение релаксантов, Sat O_2 повысилось до 95-96%. Рентгенологически отмечено значительное увеличение воздушности легких (рис. 2). В последующем для поддержания эффекта сурфактант-БЛ вводили 5 дней 2 раза в сутки в общей дозе 1500 мг (4,0 мг/кг в сутки). Микробиологическое исследование крови, мочи и секрета из трахеобронхиального дерева не выявили бактериального роста. Методом ПЦР подтверждён диагноз вирусной пневмонии. Больная находилась на ИВЛ в течение 12 суток, переведена из ОРИТ в терапевтическое отделение на 18 сутки, выписана с выздоровлением на 26 сутки заболевания.

2. Пациентка Н., 23 года, переведена в инфекционный стационар из родильного дома с диагнозом: вирусная пневмония; беременность 37 недель; угрожающие

преждевременные роды; анемия I степени. При поступлении: тахипноэ (30 дыханий в мин.), гипоксемия (насыщение гемоглобина кислородом 93-95% на фоне ингаляции кислорода 7 л/мин), температура тела 39°C . На рентгенограмме лёгких: распространённая негетерогенная инфильтрация. По лабораторным данным: лейкоциты - $2,45 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные - 10%, лимфоциты - 6%, С-реактивный белок - 29 мг/л, ЛДГ- 547 ед./л. Сразу была назначена противовирусная терапия (осельтамивир). К концу первых суток пребывания в стационаре росли явления дыхательной недостаточности. При снижении Sat O_2 до 90% на фоне ингаляции кислорода через маску со скоростью 10 л/мин больная переведена на ИВЛ. По жизненным показаниям выполнено абдоминальное родоразрешение. Расстройства газообмена прогрессировали, в связи с чем, в первые сутки проводили респираторную поддержку в режиме ВІРАР с довольно "жёсткими" параметрами: РЕЕР = 20 см вод. ст., $\text{Pinsp} = 33$ см вод. ст., $\text{Tinsp} = 1,5$ с, $\text{FiO}_2 = 100\%$. Показатели газового состава крови: $\text{PaO}_2 = 41$ мм рт. ст., $\text{PaCO}_2 = 24$ мм рт. ст., $\text{Sat O}_2 = 80\%$. Через 2 ч проведения ИВЛ на этих параметрах ввели сурфактант-БЛ (150 мг эндоскопически). Через 6 ч после введения отмечена положительная динамика, снижены уровень РЕЕР до 10 см вод. ст., FiO_2 до 60%. Существенно улучшилась воздушность легочной ткани (рис 3). Повторно сурфактант (75 мг) ввели еще один раз, через 12 ч. и прекратили введение сурфактанта. Через сутки после второго введения показатели газового состава крови были приемлемыми: $\text{PaO}_2 = 92$ мм рт. ст., $\text{PaCO}_2 = 40$ мм рт. ст., $\text{Sat O}_2 = 95\%$. Однако еще через сутки вновь отмечено нарастание гипоксемии ($\text{PaO}_2 = 52$ мм рт. ст., $\text{PaCO}_2 = 34$ мм рт. ст., $\text{SatO}_2 = 85\%$), что потребовало повторно увеличить уровень РЕЕР, FiO_2 и возобновить введение сурфактанта. Был опять получен клинический эффект: улучшились показатели газообмена и механики

дыхания. Больная экстубирована на 18 сутки проведения ИВЛ, выписана на 26 сутки заболевания.

В ноябре-декабре 2009 года в разгар первой волны свиного гриппа в России к этой технологии присоединилось 14 клиник в различных регионах России и Республике Беларусь. Мы имеем информацию еще о 62 больных получавших противовирусную (осельтамивир) и сурфактант-терапию (сурфактант-БЛ). Из этих 62 больных 14 получали сурфактант-БЛ ингаляционно в ранней стадии заболевания. Пневмония у них была верифицирована клинически и рентгенологически, а диагноз гриппа А/Н1N1 подтвержден с помощью PCR. Больные получали сурфактант-БЛ в дозе 75 мг 2 раза в сутки, и обычно после 2-3 ингаляций и своевременной противовирусной терапии пневмония претерпевала обратное развитие. Среди этих 14 больных умерших не было. Всего из 62 больных этой группы умерло 10 больных (16,1 %). Первые результаты лечения 8 больных, получавших комплексную терапию осельтамивиром и сурфактантом-БЛ в КИБ им. С.П.Боткина, СПб были опубликованы ранее [А.М.Алексеев и соавт., 2009].

ВЫВОДЫ:

1. Сурфактант-терапия, наряду с противовирусной и респираторной терапией, в комплексном лечении пневмонии и ОРДС, вызванных вирусом гриппа А/Н1N1, является чрезвычайно эффективной и позволяет быстро (в течение 1-2 суток) смягчить параметры ИВЛ, уменьшить время нахождения больных на ИВЛ и существенно, в 10 раз снизить смертность от ОРДС.
2. Раннее (в первые сутки развития дыхательной недостаточности) ингаляционное использование сурфактанта-БЛ в дозе 75 мг на введение 2 раза в сутки на фоне противовирусной терапии приводит к быстрому разрешению пневмонии и предотвращает развитие ОРДС. Такая терапия позволяет обойтись без инвазивной ИВЛ.
3. Сурфактант-терапия в комплексном лечении пневмонии и ОРДС, вызванных гриппом А/Н1N1, эффективна и при позднем (3-4 сутки ИВЛ) включении сурфактанта-БЛ в лечение заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lachmann B, Surfactant replacement in acute respiratory failure: Animal studies and first clinical trials, In: Lachmann, B ed. Surfactant Replacement Therapy. New York: Springer-Verlag; 1987, 212-220.
2. Spragg R.G. Current status of surfactant treatment of ARDS/ALI. Appl. Cardiopulm. Pathophysiol. 2004; 13 (1): 88-90.
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. Gregory T.J., Gadek J.E., Weiland J.E. et al. Survanta supplementation in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). Am. J. Resp. Crit. Care Med. 1994; 49: 125-131.
5. Walmrath 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.
6. Willson D.F., Zaritsky A., Bauman L.A et al. Instillation of calf lung surfactant extract (Calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. Crit. Care Med. 1999; 27:188-195.
7. Цыбульский Э.К., Розенберг А.О., 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.
8. Шевченко Ю.Л., Розенберг О.А., Хубулава В.Г. и др.. Длительное ингаляционное введение сурфактанта-ВЛ для купирования респираторного дистресс-синдрома взрослых, развившегося после реконструктивного вмешательства на брюшной аорте. Вестник хирургии, 1999, Т.158, №3, С.72-75.
9. 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.
10. Osovskikh V., Seiliev, A., Rosenberg O. ARDSp and ARDSexp: different responses

to surfactant administration. Eur. Respir. J. 2003; 22: 551-551.

11. Tarasenko M., Shpakov Ig., 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).
12. Willson D.F., Thomas N.J., Markovitz B.B. et al. Effect of exogenic surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. JAMA 2005, 293:470-476
13. Баутин А.Е., Осовских В.В., Хубулава Г.Г., Розенберг О.А. и др. Многоцентровые клинические испытания сурфактанта-BL для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых. Клинические исследования лекарственных средств в России. 2002, №2, С.18-23.
14. Andrew Bautin, G. Chubulava, Igor Kozlov, Vitally Poptzov, Victor Osovskikh, Andrew Seiliev, Vladimir Volchkov and Oleg Rosenberg. Surfactant Therapy for Patients with ARDS after Cardiac Surgery J.Liposome Research, 2006, V.16, N3: 265-272.
15. Алексеев А.М., Шупинский О.В., Храпов К.Н. Интенсивная терапия больных с тяжелым течением гриппа (А/Н1N1), осложненного пневмонией. Вестник анестезиологии и реаниматологии, 2009., Т 6, №6, 35-39.

PaO₂/FiO₂ у больных ОРДС, развившимся вследствие А/Н1N1 пневмонии. Больные, получавшие осельтамивир и Сурфактант-БЛ (пунктирная линия); выжившие больные получавшие только осельтамивир (сплошная линия)

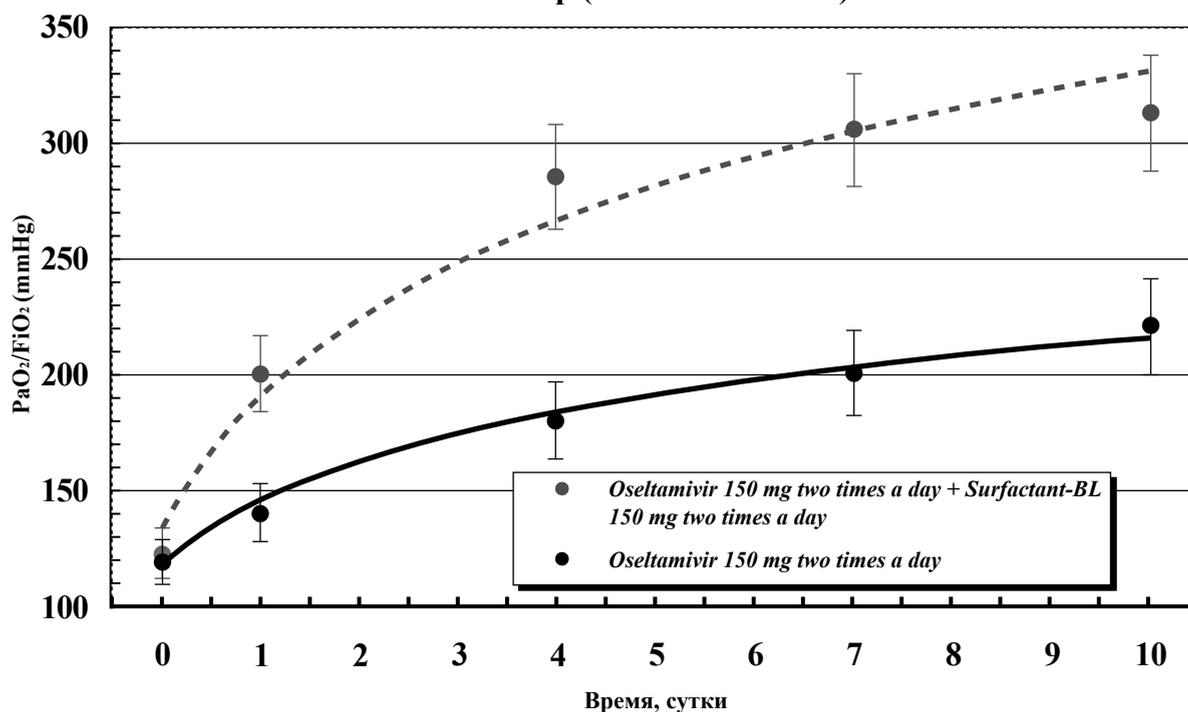


Рис. 1. Динамика индекса оксигенации (PaO₂/FiO₂) у больных ОРДС в процессе лечения А/Н1N1 пневмонии, получавших комплексное противовирусное лечение и сурфактант-терапию или только противовирусную терапию.