

ПЕРФТОРАН И КУРОСУРФ В ЛЕЧЕНИИ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

Н. В. Шаповалова, А. А. Лаврентьев, С. В. Ермоленко, Ю. В. Струк, В. В. Пешков

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко
Воронежская областная клиническая больница №1

Perftorane and Curosurf in the Treatment of the Patients with Respiratory Distress Syndrome

N. V. Shapovalova, A. A. Lavrentyev, S. V. Yermolenko, Yu. V. Struk, V. V. Peshkov

N. N. Burdenko Voronezh State Medical Academy
Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1

Статья посвящена клиническому изучению влияния перфторана и естественного сурфактанта на течение респираторного дистресс-синдрома взрослых. Особое внимание уделено способам эндобронхиального введения препаратов, их раздельной эффективности и совместному синергизму.

The article deals with the clinical investigation of the impact of perftorane and natural surfactant on the course of Adult Respiratory Distress Syndrome. The special attention was paid to the methods of endobronchial administration of these medicines, their partial efficiency and joint synergism.

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) характеризуется острыми и выраженными изменениями структуры и функции легких, сопровождается тяжелой гипоксемией, снижением комплайенса дыхательной системы и падением функциональной остаточной емкости легких. Прочие признаки включают формирование диффузных рентгенологических инфильтратов и повышение проницаемости альвеолярного и эндотелиального барьеров [1–3]. В настоящий момент, несмотря на значительные успехи в лечении ОРДС, процент неудовлетворительных исходов данного состояния остается высоким и по данным различных авторов превышает 40% [4].

Существующее понятие острого повреждения легких (ОПЛ) как начальной фазы ОРДС, способствует более ранней диагностике и эффективному лечению нарушений функции легких [5, 6].

В настоящий момент существует два, не исключаящие друг друга, направления в лечении ОПЛ/ОРДС. Одно основано на применении аппаратов для механической вентиляции легких, позволяющих минимизировать гипоканию. Несмотря на большой объем экспериментальных данных, общих рекомендаций по использованию различных паттернов ИВЛ, разных величин давления в дыхательных путях и их влияния на сурфактантную систему, в течение длительного времени не выработано. Другое направление можно охарактеризовать как нерес-

пираторные методы лечения ОПЛ/ОРДС. Существующие данные об использовании реактиваторов сурфактанта, а также его заменителях чаще встречаются в литературе, посвященной респираторному дистресс-синдрому новорожденных. В то же время частота ОРДС (13 на 100000 человек) и тяжесть данного состояния определяют актуальность проблемы и требуют поисков решения этой задачи [7–13].

Цель исследования: изучение клинической эффективности эндобронхиального введения перфторана и куросура у больных с острым респираторным дистресс-синдромом различного генеза.

Материалы и методы

Клинические и лабораторные данные проанализированы у 33 больных (в возрасте от 26 до 56 лет). В структуре причин, вызвавших развитие ОРДС, в основной группе представлены следующие нозологии: аспирационный синдром на фоне 24-недельной беременности (n-1), флегмона челюстно-лицевой области с контактным одонтогенным медиастинитом (n-5), распространенный перитонит (n-2), политравма: черепно-мозговая, торакальная и множественная скелетная травма (n-5), протезирование митрального клапана с периодом искусственного и вспомогательного кровообращения более 3,5 часов (n-1).

Из 19 больных, составивших контрольную группу, панкреонекроз отмечен у 3 пациентов, флегмона челюстно-лицевой области с контактным одонтогенным медиастинитом в 4 случаях, распространенный перитонит — 6 наблюдений, политравма: черепно-мозговая, торакальная и скелетная — 5 больных, протезирование митрального клапана с периодом искусственного и вспомогательного кровообращения более 3,5 часов — 1 пациент.

Динамика некоторых респираторных показателей и результатов лечения ОРДС

		P _a O ₂ /FiO ₂		Рпик см вод. ст.		P _a O ₂ мм рт. ст.		SO ₂ , %		Сроки на ИВЛ	Сроки в ОРИТ	Летальность общая	Летальность в подгруппах
		a	b	a	b	a	b	a	b	дни	дни		
Стандартная терапия	1)	206±18	246±12**	30±4	26±3	67±3	77±3	83±3	90±2	5–7	12–14	47%	18%
	2)	112±14*	230±17**	36±4	26±3	57±4	76±3**	48±7	84±3**	8–13	17–18		88%
Стандартная терапия +П +К	1)	202±19	276±9**#	30±5	22±2	65±2	88±4**#	86±3	94±2	4–6	9–11	29%#	0
	2)	104±16*	288±11**#	37±4	22±4**	53±5*	88±3**#	37±6*	91±2**#	8–11	15–16		44%#

Примечание. П — перфторан, К — куросурф; а — при поступлении, б — через 96 часов; * — достоверное отличие между подгруппами в контрольной и основной группах ($p < 0,05$); ** — достоверное отличие данных при поступлении и спустя 96 часов ($p < 0,05$); # — достоверное отличие результатов терапии основной и контрольной групп ($p < 0,05$).

У 14 (42%) пациентов в схемы комплексной терапии включали эндобронхиальное введение перфторана [13]. Перфторан вводили с помощью небулайзера на всем протяжении искусственной вентиляции легких пациента и в последующие 2–3 суток через трахеальную маску. Доза перфторана составляла 4–5 мл от 6 до 8 раз/сут.

У 5 из 14 больных (39%) был использован высокоактивный препарат сурфактанта, обладающий высокими концентрациями сурфактантных белков (SP-B и SP-C). Этим требованиям в настоящий момент соответствуют лишь натуральные сурфактанты, в частности, куросурф (Nusomed). Данный выбор определяли самым высоким содержанием главного действующего вещества — фосфолипидов среди натуральных сурфактантов — 99%, высокой концентрацией — 80 мг/мл, вирусологической и бактериостатической чистотой, что доказано в эксперименте *in vivo* и *in vitro*, и достоверным улучшением оксигенации и растяжимости легких в первые 5 минут после в/в введения.

Препарат вводили с помощью бронхоскопа после предварительной санационной фибробронхоскопии, не встряхивая и разведя в 8–10 мл физиологического раствора. Сразу после введения проводилась ручная вентиляция мешком АМБУ в течение 1–2 мин с последующим переводом на аппаратное дыхание (Фаза 5, Puritan Bennet Nelcor 740).

Диагностика ОРДС осуществлялась на основе общепринятых критериев. Мониторинг газов крови (P_aO₂, P_aCO₂) и кислотно-основное состояние осуществляли на австрийском газоанализаторе AVL Compalet 2, а FiO₂ и FeO₂ на отечественном аппарате ГКМ-10 ИНСОВТ. Капнография проводилась на прикроватных мониторах Hewlett Packard Virida совместно с показателями числа сердечных сокращений (ЧСС), пульса (Ps), артериального давления (АД), сатурации гемоглобина крови (SatO₂).

Измерения проводили перед и после эндобронхиального введения препаратов, через 12, 24, 48 и 96 часов.

У всех больных отмечалась полиорганная недостаточность, где наиболее часто, кроме дыхательных расстройств, встречались: острая почечная недостаточность (24 больных — 73%), нарушение системного кровообращения, требующее инотропной поддержки (18–55%), дисметаболическая энцефалопатия (21–64%). Показатели летальности при органических поражениях по шкале SOFA при дыхательной дисфункции варьировали от 46% до 64%, сердечно-сосудистой — находились в зоне 55%, центральной нервной системы — в рамках от 46% до 56%. Тяжесть по шкале АРАСНЕ II варьировала от 22 до 31 балла, что предполагало вероятность развития летального исхода в 60% случаев.

Результаты и обсуждение

Критерии ОРДС позволяют четко очертить круг пациентов. Однако, несмотря на острое начало у некоторых больных отмечается менее выраженная гипоксемия. Шкала тяжести поражения лег-

ких, предложенная J. F. Murray et al. (1988), отражает этапы развития ОРДС или его регресса [14].

Ориентируясь исходно на балльные данные шкалы, каждую группу разделили на две подгруппы. В первую были включены больные с начальными проявлениями ОРДС (2,3±0,2 баллов по J. F. Murray — 11 пациентов, получавших стандартную терапию и 5 больных на фоне применения перфторана). Вторую составили пациенты с выраженными явлениями ОРДС (3,3±0,1 баллов по J. F. Murray — соответственно, 8 и 9 больных, получавших эндобронхиальное использование обоих препаратов). Показатели, отражающие динамику развития ОРДС, представлены в таблице.

Необходимо отметить, что септическим больным чаще требовалось два — три введения куросурфа по 120 мг с интервалом в 12 часов для стабилизации состояния и отлучения от аппарата ИВЛ в течение 2 суток. Пациентам с травмой грудной клетки, с постперфузионным синдромом после длительного искусственного кровообращения, с аспирацией желудочного содержимого на фоне беременности, введение куросурфа по 120 мг осуществляли в течение трех суток. Нужно обратить внимание на то, что клинический эффект при введении препарата наблюдался через 5–10 мин с максимальным проявлением до 3–4 часов, постепенно затухая к 12 часам. Клиническая картина состояния пациентов опережала рентгенологические данные на 1–2 суток. Небулизацию перфторана возобновляли через 12 часов после первого введения.

В своих исследованиях некоторые авторы показали, что для преодоления ингибирующего влияния 1 мг белков плазмы необходим приблизительно 1 мг сурфактанта [15]. По их данным, количество экзогенного сурфактанта, необходимого для восполнения его эндогенных запасов, возрастает до 200–600 мг/кг. Соответственно, общее количество сурфактанта, необходимое для назначения взрослому пациенту, составляет в среднем 20 г. По нашим наблюдениям дозировка сурфактанта, оказавшаяся достаточной для выведения пациентов из терминального состояния, составила 4,8–5,2 мг/кг.

Вероятнее всего, данная доза 4,8–5,2 мг/кг оказалась результатом синергизма действия пер-



Рис. 1. Р-грамма больного М. до введения курсурфа.



Рис. 2. Р-грамма больного М на пятые сутки, после окончания терапии сурфактантом.

фторана и экзогенного сурфактанта. Несомненно, что данные сведения единичны и для окончательных выводов необходимы дальнейшие исследования.

Все вышеизложенное позволяет считать применение перфторана и курсурфа в комплексном лечении больных с ОРДС клинически эффективным. Инволюция ОРДС, в результате проводимого лечения (Рис. 1, 2), позволяет сократить время пребывания пациентов на ИВЛ.

Заключение

На начальных этапах развития ОРДС эффективным лечебным действием обладает перфторан,

облегчающий проникновение кислорода из альвеол в кровь. Ингаляции перфторана с помощью небулайзера наиболее эффективны по сравнению с другими способами его эндобронхиального введения. Раннее начало эндобронхиальной небулизации перфторана позволяет затормозить или прервать дальнейшее развитие ОРДС.

Отмечена высокая эффективность естественного сурфактанта курсурфа при лечении больных с острым респираторным дистресс-синдромом взрослых. Необходимо отметить, что количество курсурфа, вводимого эндобронхиально, напрямую связано с тяжестью и стадией ОРДС и пропорционально зависит от начала проведения терапии.

Литература

1. Ashbaugh D. G., Bigelow D. B., Petty T. L., Levine B. E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319–323.
2. Bernard G. R., Artigas A., Brigham K. L. et al. Report of the American-European Consensus conference on acute respiratory distress syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Consensus Committee. *J. Crit. Care* 1994; 9: 72–81.
3. Золотокрылина Е. С. Патогенез и лечение терминальных состояний, вызванных кровопотерей и травмой. В кн.: Неговский В. А. (ред.) Основы реаниматологии. Изд. 3-е. Ташкент; 1977. 221–250.
4. Luhr O. R., Antonsen K., Karlsson M. et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1849–1861.
5. Demling R. H., Lalonde C., Ikegami K. Pulmonary edema: pathophysiology, methods of measurement, and clinical importance in acute respiratory failure. *New Horizons* 1993; 1: 371–380.
6. Bernard G. R., Artigas A., Brigham K. L. et al. The American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 818–824.
7. Lachmann B. The role of pulmonary surfactant in the pathogenesis and therapy of ARDS. In: Vincent J. L. (ed.). Update in intensive care and emergency medicine. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 1987. 123–134.
8. Muscedere J. G., Mullen J. B., Gan K., Slutsky A. S. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 1327–34.
9. Taskar V., John J., Evander E. et al. Surfactant dysfunction makes lungs vulnerable to repetitive collapse and reexpansion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 313–320.
10. Tobin M. J. Advances in mechanical ventilation. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1986–1996.
11. Мороз В. В., Крылов Н. Л., Иваницкий Г. Р. и др. Применение перфторана в клинике. *Анестезиол и реаниматол.*, 1995; 6: 12–17.
12. Хруткин В. И., Мороз В. В., Писаренко Л. В. и др. Использование эмульсии перфторуглеродов в местном лечении ран, осложненных хирургической инфекцией. *Вестн. хирургии*, 1997; 4: 53–55.
13. Власенко А. В., Остапченко Д. А., Мороз В. В. и др. Способы эндобронхиального введения перфторана у больных с острым респираторным дистресс-синдромом в условиях ИВЛ. *Клиническая анестезиология и реаниматология*, 2004; 1 (3): 83–84.
14. Murray J. F., Matthay M. A., Luce J. M. et al. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 1988; 138 (3): 720–723.
15. Lachmann B., Eijking E. P., So K. L., Gomers D. In vivo evaluation of the inhibitory capacity of human plasma on exogenous surfactant function. *Intensive Care Med.* 1994; 20: 6–12.

Поступила 25.05.05