

*В.М.Провоторов, О.В.Великая*

## Влияние сурфактанта на клиническое течение медленно разрешающейся пневмонии

Кафедра факультетской терапии Воронежской государственной медицинской академии им. Н.Н.Бурденко

*V.M.Provotorov, O.V.Velikaya*

## Effect of surfactant on clinical course of slowly resolving pneumonia

### Summary

The aim of the study was to evaluate efficacy of surfactant treatment in patients with a slowly resolving pneumonia. Fifty patients with slowly resolving pneumonia were randomized into 2 groups. The study group patients (n = 10) received nebulised natural surfactant. The control group patients (n = 40) were treated without surfactant. Clinical and immunological methods were used in all patients at admission and in 2 weeks. There were no adverse effects of surfactant in our trial. In 14 days, lung function parameters improved significantly in the study group compared to the baseline and to the controls. The 6-min walk distance also increased greater in the study group. Significant increase in T-lymphocytes number, phagocyte number and phagocytic index was seen in the study group patients compared to the controls. Therefore, efficacy of this complex therapy of slowly resolving pneumonia was higher than in patients not receiving surfactant.

### Резюме

Целью работы было изучение эффективности лечения больных затяжной пневмонией при использовании в комплексной терапии сурфактанта. Под наблюдением находились 2 группы больных с затяжной пневмонией. Первую, основную, группу составили 10 больных, которые получали высокоочищенный природный сурфактант из легкого крупного рогатого скота ингаляционно с помощью бронхоальвеолярного небулайзера. Во 2-ю группу вошли 40 больных затяжной пневмонией, которые в лечении не получали препарат сурфактанта. При поступлении и через 2 нед. проводили общеклиническое и иммунологическое исследование всех пациентов. Побочных эффектов применения препарата сурфактанта у больных затяжной пневмонией не наблюдалось. Через 14 дней лечения у пациентов основной группы достоверно улучшились показатели функции внешнего дыхания по сравнению с исходной величиной и группой сравнения. Одновременно наблюдалось повышение значений теста с 6-минутной ходьбой, более существенное у пациентов, принимавших ингаляционно сурфактант. У больных основной группы наблюдалось достоверное увеличение количества Т-лимфоцитов, фагоцитарного числа и фагоцитарного показателя по сравнению со 2-й группой. Таким образом, отмечена более высокая эффективность комплексной терапии больных затяжной пневмонией, получавших сурфактант, чем у пациентов, при лечении которых он не применялся.

Пневмонии в настоящее время продолжают оставаться важной медико-социальной проблемой во всем мире из-за роста заболеваемости и смертности населения. В промышленно развитых странах они занимают 5-6-е место среди причин смерти, а среди инфекционных заболеваний — первое [1, 2]. Снижение иммунологической реактивности организма пациентов, изменение культуральных свойств микроорганизмов, наличие тяжелой сопутствующей патологии и многие другие факторы способствуют тому, что у каждого 3-4-го из 10 больных пневмония принимает медленно разрешающееся (затяжное) течение [3]. Медленно разрешающейся считают пневмонию с таким характером течения воспалительного процесса в легких, при котором рентгенологическое разрешение остро возникшего пневмонического очага происходит в течение  $\geq 4$  нед., но, как правило, заканчивается выздоровлением [1, 3].

Большое значение в разрешении воспалительного процесса играет сурфактантная система легких. Она очень чувствительна к различным факторам: гипоксии, табачному дыму, микроорганизмам, нарушениям вентиляции и микроциркуляции в легких [4]. Сокращение синтеза сурфактанта способствует на-

рушению мукоцилиарного транспорта, коллапсу альвеол и обструкции терминальных бронхиол, снижению бактерицидной функции альвеолярных макрофагов [3, 4]. Все это создает условия для затяжного течения пневмонии.

Недостаточная эффективность терапии затяжных пневмоний послужила основанием для поиска новых подходов к их лечению. В последнее время все больше внимания уделяется патогенетической терапии пневмоний [5].

Известно, что некоторые лекарственные препараты (ацетилхолин, простагландины, амброксол, глюкокортикостероиды) стимулируют секрецию сурфактанта [4]. Однако в условиях нарушенной его продукции это действие препаратов ограничено, поэтому при медленном разрешении пневмонии у взрослых необходима заместительная сурфактант-терапия. В имеющихся данных литературы практически отсутствуют работы по изучению ее влияния на клиническую картину затяжного течения пневмонии.

Целью исследования было изучение эффективности лечения больных медленно разрешающейся пневмонией при использовании в комплексной терапии сурфактанта.

## Материалы и методы

Под наблюдением находились 2 группы пациентов с медленно разрешающейся внебольничной пневмонией в возрасте от 40 до 75 лет. Первую (основную) группу составили 10 больных (6 мужчин, 4 женщины), получавших высокоочищенный природный сурфактант из легкого крупного рогатого скота ингаляционно с помощью бронхоальвеолярного небулайзера *Boreal* в разовой дозе 25 мг в объеме 2,5 мл в течение 2 ч через день на протяжении 2 нед. Все пациенты подписали информированное согласие о применении препарата. Во 2-ю группу (группу сравнения) вошли 40 больных затяжной пневмонией (25 мужчин, 15 женщин), не применявших препарат сурфактанта. В исследование включали пациентов с затянувшимся воспалительным процессом в легких, которые до поступления в стационар лечились в течение 4 нед. и более, но улучшения не наступало. Представители основной группы соответствовали пациентам группы сравнения по полу, возрасту и тяжести заболевания. Всем пациентам назначалась терапия, включающая цефотаксим по 1 г 3 раза в сутки, инфузии 5%-ного раствора глюкозы, гемодеза, 2,4%-ный раствор эуфиллина внутривенно, противокашлевые препараты, гепарин.

Всем больным при поступлении и через 2 нед. лечения проводили тест с 6-минутной ходьбой (6-МШТ), исследовали функцию внешнего дыхания (ФВД), сатурацию кислорода ( $\text{SaO}_2$ ), иммунограмму. У пациентов основной группы исследовали ФВД и  $\text{SaO}_2$  через 1 и 24 ч после первого введения препарата.

6-МШТ выполнялся в соответствии со стандартными нормативами [6]. Обследуемых предварительно информировали о его целях. Расстояние, которое пациенты должны были пройти за 6 мин (6 MWD), рассчитывали следующим образом [6]:

для мужчин

$$6 \text{ MWD (м)} = 1140 \text{ (м)} - (5,61 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)}) - (6,44 \times \text{возраст (лет)}),$$

для женщин

$$6 \text{ MWD (м)} = 1017 \text{ (м)} - (6,24 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)}) - (5,83 \times \text{возраст (лет)}),$$

где ИМТ — индекс массы тела.

ФВД определяли на аппарате КМ-АР-01 (ЗАО "Диамант", Россия).  $\text{SaO}_2$  изучали с помощью пульсового оксиметра ОП-31а. Иммунологическое обследование пациентов проводили в утренние часы, используя гепаринизированную кровь с одновременным определением гемограммы. С помощью

комплекса микрометодов реакции розеткообразования и фагоцитоза выявляли содержание Т- и В-лимфоцитов (Е- и М-РОК), индекс теофиллинрезистентных / теофиллинчувствительных лимфоцитов (Тфр / Тфч), показатели фагоцитарной активности нейтрофилов (фагоцитарный показатель и фагоцитарное число). Кроме того, определяли уровень сывороточных иммуноглобулинов А, М, G.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью методов математической статистики. Достоверность различий анализировали посредством t-критерия Стьюдента.

## Результаты

При поступлении в стационар у всех исследуемых общее состояние было средней степени тяжести. Все больные жаловались на общую слабость, снижение работоспособности, кашель. 80 % пациентов 1-й группы и 75 % 2-й группы отмечали кашель с отделением слизисто-гнойной мокроты, остальные — сухой кашель. У 20 % больных было кровохарканье. Повышение температуры тела до 38 °С отмечалось у 41 %, до 38–39 °С — у 59 % больных затяжной пневмонией при поступлении в стационар. 17 пациентов жаловались на боли в грудной клетке при кашле и глубоком дыхании. Всех беспокоила одышка при физической нагрузке (ходьба на расстояние до 100 м). Согласно критериям MRC (*Medical Research Council Grading System*) у всех была определена 3-я степень тяжести одышки.

Затяжному течению пневмонии способствовали сопутствующие заболевания: хроническая обструктивная болезнь легких I стадии (100 %), хронический криптогенный гепатит (75 %).

При проведении 6-МШТ у больных затяжной пневмонией отмечалось уменьшение расстояния в 2 раза по сравнению с должной величиной (табл. 1). При аускультации у 35 (70 %) пациентов выслушивались жесткое или ослабленное дыхание, мелкопузырчатые влажные хрипы на стороне поражения, у остальных наблюдалась бедная аускультативная картина. У 22 (44 %) больных определялось ограничение подвижности легочного края. Притупление перкуторного звука на стороне поражения было выявлено у всех обследуемых. СОЭ составила в среднем  $21,1 \pm 1,15$  мм/ч, число лейкоцитов в периферической крови —  $12 \pm 0,75 \times 10^9$ /л. У 41 (82 %) больного отмечался сдвиг лейкоцитарной формулы влево, у 20 % — лимфопения.

Таблица 1  
Показатели 6-МШТ ( $M \pm m$ )

Пол пациентов	Должное расстояние, м	Показатели теста при поступлении, м	Показатели теста через 14 дней, м	
			Основная группа	Группа сравнения
Женщины	586,52 ± 25,21	290,37 ± 20,25*	525,22 ± 19,17*	445,78 ± 30,54*
Мужчины	612,66 ± 18,59	310,56 ± 12,42*	574,75 ± 23,66*	498,29 ± 26,15*

Примечание. \* —  $p < 0,05$ .

Таблица 2  
Динамика некоторых показателей ФВД и SaO<sub>2</sub> у больных затяжной пневмонией при лечении сурфактантом (M ± m)

Показатели, %	До лечения	Через 1 ч после первого введения	Через 24 ч после первого введения	Через 14 дней лечения
ОФВ <sub>1</sub>	79,2 ± 4,4	65,32 ± 4,11*	80,1 ± 3,9	95,2 ± 4,4*
ЖЕЛ	77,4 ± 3,2	59,1 ± 3,3*	81,2 ± 3,3	96,5 ± 3,2**
SaO <sub>2</sub>	90,5 ± 0,5	85,5 ± 1,5*	91,8 ± 1,5	98,5 ± 1,5**

Примечание. \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

При анализе данных иммунологического статуса у пациентов затяжной пневмонией выявлено достоверное снижение Т-лимфоцитов, фагоцитарного числа и фагоцитарного показателя: Е-РОК =  $47,9 \pm 1,6$  %, М-РОК =  $12,8 \pm 1,1$  %, Тфр / Тфч =  $2,8 \pm 0,5$ , фагоцитарный показатель =  $35,5 \pm 2,2$  %, фагоцитарное число =  $4 \pm 0,5$  ( $p < 0,05$ ). При рентгенологическом исследовании поражение правого легкого наблюдалось у  $2/3$  больных, левого — у  $1/3$ , поражение 2 сегментов — у 20 %, доли — у 12 %. У 8 (16 %) пациентов наблюдались признаки деструкции. У всех больных (100 %) обнаружено наличие инфильтрации в 2 или нескольких сегментах.

У 14 (28 %) пациентов возбудителем пневмонии был *Str. Pneumoniae*, у 7 (14 %) — грамотрицательные микроорганизмы, у 5 (10 %) — *H. influenzae*. В 24 (48 %) случаях этиология пневмонии не была установлена.

Исследование ФВД выявило достоверное уменьшение жизненной емкости легких (ЖЕЛ) и объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>): ЖЕЛ =  $77,4 \pm 3,2$  %<sub>долж.</sub>, ОФВ<sub>1</sub> =  $79,2 \pm 4,4$  %<sub>долж.</sub> ( $p < 0,05$ ). SaO<sub>2</sub> составила  $90,5 \pm 0,5$  %. Через 1 ч после 1-го ингаляционного введения сурфактанта у больных затяжной пневмонией отмечалось снижение показателей ФВД ( $p < 0,05$ ), а через 24 ч происходил значительный рост показателей ФВД, однако достоверной разницы с исходной величиной не было обнаружено (табл. 2).

За время пребывания в стационаре самочувствие больных пневмонией улучшилось. Через 14 дней лечения повышение температуры тела до субфебрильных значений отмечалось у 1 (10 %) основной группы и 5 (14,5 %) — контрольной группы. Кашель продолжал беспокоить 40 % пациентов 1-й группы и 50 % — 2-й. У 1 (10 %) пациентов основной группы и 12 (30 %) в группе сравнения выделялась слизистая мокрота до 50 мл в сутки. Уменьшение одышки до 2-й степени выраженности по MRC у пациентов, принимавших сурфактант, наблюдалось через  $9,5 \pm 1,5$  суток, во 2-й группе — через  $14,5 \pm 1,5$  суток. Улучшение самочувствия подтверждалось и положительной динамикой аускультативных признаков, нормализацией гемограммы (табл. 3).

При проведении 6-МШТ больные с затяжным течением пневмонии показали достоверное увеличение расстояния как в основной группе, так и в группе сравнения (табл. 1). Однако пациенты основной группы в течение 6 мин преодолевали значительно большее расстояние, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Через 14 дней после лечения в основной группе при исследовании ФВД наблюдался достоверный рост ЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>:  $96,5 \pm 3,2$  %<sub>долж.</sub> и  $95,2 \pm 4,4$  %<sub>долж.</sub> соответственно ( $p < 0,05$ ). SaO<sub>2</sub> также возросла до  $98,5 \pm 1,5$  % ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе улучшения при изучении ФВД и SaO<sub>2</sub> были, но менее выраженные, чем в основной группе ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3  
Динамика симптомов затяжной пневмонии при лечении больных с применением сурфактанта

Симптомы	При поступлении				Через 14 дней			
	1-я группа (n = 10)		2-я группа (n = 40)		1-я группа (n = 10)		2-я группа (n = 40)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Кашель	10	100	40	100	4	40	20	50
Отделение мокроты	8	80	30	75	1	10	12	30
Повышение температуры:								
до 38 °С;	4	40	17	42	1	10	5	14,5
38–39 °С	6	60	23	58	–	–	–	–
Кровохарканье	2	20	8	20	–	–	–	–
Боли в грудной клетке	3	30	14	32	–	–	2	5
Притупление перкуторного звука	10	100	40	100	–	–	–	–
Сухие хрипы	3	30	12	30	2	20	8	20
Влажные хрипы	7	70	28	70	–	–	2	5
Шум трения плевры	3	30	14	32	–	–	2	5
Ускорение СОЭ	10	100	40	100	5	50	30	75
Лейкоцитоз	7	70	35	87,5	–	–	2	5

Исследование иммунной системы больных затяжной пневмонией через 14 дней лечения показало, что в обеих группах отмечалось достоверное увеличение Е-РОК и фагоцитарного показателя (табл. 4). В группе пациентов, использовавших в лечении сурфактант, эти показатели были достоверно выше ( $p < 0,05$ ). Здесь же отмечалось достоверное увеличение фагоцитарного числа ( $p < 0,05$ ), в группе сравнения изменение фагоцитарного числа было недостоверным. При изучении М-РОК, IgG, IgA и IgM достоверных изменений не обнаружено.

В группе больных, принимавших сурфактант, инфилтративные изменения сохранялись при рентгенологическом обследовании в среднем  $19,5 \pm 1,5$  суток, в группе сравнения —  $22,5 \pm 1,5$  суток. Срок лечения больных основной группы составил в среднем  $20 \pm 1$  сутки, во второй —  $24,5 \pm 1,5$  суток.

## Обсуждение

В результате проведенного исследования выявлено, что при использовании сурфактанта в комплексной терапии больных затяжной пневмонией отмечается улучшение клинической картины заболевания: быстрее уменьшаются одышка, боли в грудной клетке при дыхании, кашель, нормализуются СОЭ и количество лейкоцитов. В нашем исследовании побочных эффектов от применения препарата не наблюдалось.

Ухудшение показателей ФВД и  $\text{SaO}_2$  через 1 ч после 1-го введения препарата, вероятно, не является отрицательным моментом терапии. Эти изменения показывают, что препарат доставлен в терминальные отделы респираторной системы и сурфактант еще не успел "встроиться" в легочную ткань. Этот факт подтверждается данными литературы, где положительные изменения показателей газового состава артериальной крови, показателей газообмена зарегистрированы через 3 ч после 1-го введения сурфактанта больным с синдромом острого повреждения легких [7].

Через 24 ч после 1-го введения препарата мы отметили положительную динамику показателей ФВД

и увеличение  $\text{SaO}_2$ , но по сравнению с исходной величиной различия не были достоверны. Через 14 дней лечения у больных, принимавших ингаляционно сурфактант, достоверно изменились показатели ФВД по сравнению с исходной величиной и наблюдалось достоверное улучшение показателей по сравнению со 2-й группой.

Улучшение показателей ФВД совпадало с оценкой 6-МШТ. Пациенты, получавшие в лечении сурфактант, через 14 дней терапии за 6 мин преодолевали значительно большее расстояние, чем больные группы сравнения ( $p < 0,05$ ), и быстрее достигали должных величин.

Значительное улучшение показателей ФВД,  $\text{SaO}_2$ , 6-МШТ у больных 1-й группы может быть связано с основной функцией сурфактанта — улучшением мукоцилиарного клиренса, снижением поверхностного натяжения альвеол и мелких бронхов, что препятствует коллапсу альвеол и обструкции терминальных бронхиол [3, 4, 8, 9].

В нашем исследовании у пациентов, получавших в лечении сурфактант, наблюдалось достоверное увеличение количества Т-лимфоцитов, фагоцитарного числа и фагоцитарного показателя по сравнению со 2-й группой. Это подтверждает данные других исследований, где отмечается влияние сурфактанта на бактерицидные функции альвеолярных макрофагов [3, 4].

У больных основной группы нормализация рентгенологической картины наблюдалась на 3-4 дня раньше, чем в группе сравнения. Это способствовало сокращению сроков пребывания в стационаре.

## Выводы

1. Применение сурфактанта в комплексной терапии больных медленно разрешающейся пневмонией способствует улучшению показателей ФВД.
2. Использование препарата сурфактанта в комплексной терапии больных затяжной пневмонией помогает восстановлению иммунного статуса: повышению Т-лимфоцитов и фагоцитарной активности нейтрофилов.

Таблица 4

Показатели иммунитета у больных затяжной пневмонией при лечении с применением сурфактанта ( $M \pm m$ )

Показатели	Здоровые обследованные	Больные затяжной пневмонией		
		при поступлении	через 14 дней лечения	
			1-я группа (n = 10)	2-я группа (n = 40)
Е-РОК, %	$64,0 \pm 3,5$	$47,9 \pm 1,6^{**}$	$57,8 \pm 1,3^*$	$52,3 \pm 1,5^*$
М-РОК, %	$12,0 \pm 2,7$	$12,8 \pm 1,1$	$12,3 \pm 1,2$	$12,4 \pm 1,5$
Тфр / Тфч	$3,5 \pm 1,5$	$2,8 \pm 0,5$	$3,0 \pm 1,5$	$3,1 \pm 0,5$
Фагоцитарный показатель	$60,0 \pm 10,8$	$35,5 \pm 2,2^*$	$49,9 \pm 2,0^*$	$42,2 \pm 1,7^*$
Фагоцитарное число	$6,5 \pm 1,0$	$4,0 \pm 0,5^*$	$5,5 \pm 0,4^*$	$4,5 \pm 0,2$
IgG, мЕ/мл	$162,5 \pm 19,5$	$148,6 \pm 10,2$	$152,2 \pm 9,5$	$151,1 \pm 10,1$
IgA, мЕ/мл	$145,2 \pm 19,2$	$141,2 \pm 15,6$	$142,3 \pm 14,5$	$143,1 \pm 10,2$
IgM, мЕ/мл	$142,1 \pm 7,8$	$138,0 \pm 10,2$	$140,3 \pm 9,1$	$139,9 \pm 8,8$

Примечание: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ .

3. Отмечена более высокая клиническая эффективность комплексного лечения пациентов с затяжной пневмонией, получавших сурфактант, чем у больных, которые лечились без него.

## Литература

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Яковлев С.В., Стречунский Л.С. Внебольничная пневмония: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.; 2003.
2. Franquet T. Imaging of pulmonary infections: trends and algorithms. Eur. Respir. J. 2004; 9 (30): 51–75.
3. Сильвестров В.П. Клиника и лечение затяжной пневмонии. М.: Медицина; 1987.
4. Дидковский Н.А., Дворецкий Л.И. Наследственные факторы и местная защита при неспецифических заболеваниях легких. М: Медицина; 1990.
5. Ноников В.Е. Патогенетическая терапия пневмоний. Рус. мед. журн. 2004; 12 (21): 1193–1195.
6. Чучалин А.Г. (ред.). Хроническая обструктивная болезнь легких. Практическое руководство для врачей. М.; 2004.
7. Шевченко Ю.Л., Розенберг О.А., Хубулава Г.Г. и др. Длительное ингаляционное введение сурфактанта — VL для купирования респираторного дистресс синдрома взрослых, развившегося после реконструктивного вмешательства на брюшной аорте. Вестн. хир. 1999; 158 (3): 72–75.
8. Малявин А.Г., Щегольков А.М. Медицинская реабилитация больных пневмонией. Пульмонология 2004; 3: 93–103.
9. Фомина И.Г., Маринин В.Ф. Неотложная терапия в пульмонологии: Справочник. М.: Медицина; 2003.

Поступила 22.11.06  
© Провоторов В.М., Великая О.В., 2007  
**УДК 616.24-002-092**