

УДК 616.24–008.4:4–085:615.23:612.68

## ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ СУРФАКТАНТНОЙ ТЕРАПИИ НА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС–СИНДРОМЕ

*А. Л. Потапов, Н. Ю. Новиков, В. А. Туманский, А. А. Бабанин*

*Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского МЗ Украины, г. Симферополь, Запорожский государственный медицинский университет*

## SURFACTANT REPLACEMENT THERAPY INCREASES LIFE–SPAN OF PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

*A. L. Potapov, N. Yu. Novikov, V. A. Tumanskiy, A. A. Babanin*

### РЕФЕРАТ

Изучено влияние заместительной сурфактантной терапии на продолжительность жизни пациентов при остром респираторном дистресс–синдроме (ОРДС). Установлено, что при применении экзогенного сурфактанта продолжительность жизни от момента диагностики ОРДС до летального конца увеличивалась. Исходное функциональное состояние легких не влияет на продолжительность жизни пациентов при ОРДС, а применение экзогенного сурфактанта является важным предиктором ее увеличения.

**Ключевые слова:** острый респираторный дистресс–синдром; заместительная сурфактантная терапия.

### SUMMARY

The aim of the study is the evaluation of the influence of surfactant replacement therapy on the life–span of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) in fatal cases. It has been determined, that in patients, were died from ARDS, exogenous surfactant therapy increases life–span from the moment of establishing of diagnosis of syndrome to fatal outcome. The initial functional state of lungs does not influence on life–span of patients with ARDS, but administration of exogenous surfactant is the important predictor of its increase.

**Key words:** acute respiratory distress syndrome; surfactant replacement therapy.

Одним из вспомогательных методов лечения пациентов по поводу ОРДС является заместительная сурфактантная терапия [1]. При применении препаратов экзогенного сурфактанта увеличивается содержание в легких поверхностно–активных фосфолипидных фракций, улучшаются газообмен и эластические свойства ткани легких, уменьшается выраженность морфологических проявлений ОРДС [2, 3]. Основными причинами критического отношения к заместительной сурфактантной терапии у взрослых являются ее высокая стоимость и отсутствие положительного влияния на летальность. Об этом свидетельствуют данные мета–анализа 9 клинических исследований, в котором отмечено, что применение экзогенного сурфактанта улучшает оксигенацию, но не влияет на длительность искусственной вентиляции легких и показатели выживаемости пациентов при ОРДС [4]. При ОРДС вследствие прямого повреждения легких (пневмония, аспирация) возможен положительный результат заместительной сурфактантной терапии, хотя для окончательного решения вопроса необходимо проведение дополнительных клинических исследований [5].

Улучшение оксигенации на фоне применения экзогенного сурфактанта очень важно, и игнорировать этот факт нельзя, поскольку доставка кислорода определяет выживаемость больных при многих критических состояниях. Возможно, именно улучшение оксигенации на фоне заместительной сурфактантной терапии позволит пациенту пережить критическое состояние, ставшее причиной повреждения легких. Поэтому изучение продолжительности жизни пациентов с момента установления диагноза ОРДС и до наступления летального исхода может иметь существенное практическое значение.

Целью исследования явилась оценка влияния заместительной сурфактантной терапии на продолжительность жизни пациентов при ОРДС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективном исследовании проанализированы истории болезни 137 пациентов, умерших вследствие ОРДС, которых лечили в клинике анестезиологии и интенсивной терапии с 1997 по 2011 гг. Диагноз ОРДС устанавливали на основании критериев согласительной конференции специалистов Северной Америки и Европы (1994) с поправкой на Берлинские критерии (2012) [6]. Пациенты распределены на 2 группы: "контроль" — которым проводили стандартную интенсивную терапию ОРДС, и "сурфактант" — дополнительно проводили заместительную сурфактантную терапию (табл. 1).

В группе "сурфактант" применяли препарат естественного сурфактанта Сузакрин (Докфарм, г. Симферополь, Украина), который вводили в трахею через катетер, установленный за дистальный конец интубационной трубки. Доза введенных фосфолипидов составила в среднем  $(814,5 \pm 97,3)$  мг.

Проанализированы показатели респираторного индекса ( $PaO_2/FiO_2$ ) и общего респираторного комплайенса ( $C_{eff}$ ) на момент установления диагноза ОРДС, а также продолжительность жизни пациентов от возникновения ОРДС до летального исхода.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Показатель	Величина показателя в группах	
	контроль	сурфактант
Число больных	96	41
Средний возраст, лет ( $\bar{x} \pm m$ )	$47,9 \pm 1,8$	$43,0 \pm 3,3$
Мужчин	51	23
Женщин	45	18
Сепсис	21	12
Геморрагический шок	7	7
Политравма	5	6
Пневмония	41	5
Панкреатит	5	1
Острое отравление	5	4
Термоингаляционное поражение	5	1
Аспирация	2	2
Эклампися	1	2
Диабетическая кома	3	—
Утопление в морской воде	1	1

Таблица 2.  $PaO_2/FiO_2$ ,  $C_{eff}$  на момент установления диагноза ОРДС и продолжительность жизни пациентов

Показатель	Величина показателя в группах		P
	контроль	сурфактант	
$PaO_2/FiO_2$	$141,7 (100-195)$ [95% ДИ 139,2-164]	$158,3 (135-200)$ [95% ДИ 146,8-174]	0,153
$C_{eff}$ , мл/см $H_2O$	$21,3 (17,1-25,3)$ [95% ДИ 19,9-22,2]	$19,5 (16,9-26,6)$ [95% ДИ 19,7-24,6]	0,773
Продолжительность жизни, сут	2 (1-4) [95% ДИ 2,5-3,5]	5 (3-10) [95% ДИ 5,3-8,7]	0,0002

Статистическая обработка данных проведена с применением программы Statistica 6.0. Различия показателей между группами оценивали с помощью непараметрического U-критерия Mann-Whitney. Продолжительность жизни оценивали по Kaplan-Meier с использованием критерия Gehan и Wilcoxon. Для определения влияния на продолжительность жизни величины исходных показателей  $PaO_2/FiO_2$ ,  $C_{eff}$  и сурфактанта использовали регрессионную модель пропорциональных рисков (HR — hazard ratio) Сох. Данные представлены в виде медианы (Me) и величины I и III квартилей (QI-QIII), приведены также значения 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считали достоверными при  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

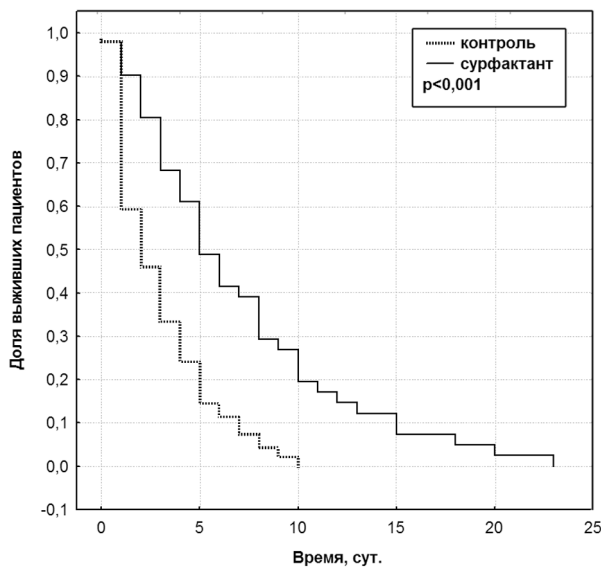
Исходное функциональное состояние легких у пациентов обеих групп не различалось, однако продолжительность жизни пациентов от момента установления диагноза ОРДС до летального исхода в группе "сурфактант" была значительно больше (табл. 2).

На рисунке представлены результаты сравнительной оценки продолжительности жизни пациентов в группах по Kaplan-Meier, которые также свидетельствуют, что на некоторых этапах наблюдения число выживших больных в группе "сурфактант" было больше.

При использовании регрессионной модели Сох установлено, что исходные величины  $PaO_2/FiO_2$  и  $C_{eff}$  не оказывают существенного влияния на продолжительность жизни пациентов при ОРДС, в то же время использование сурфактанта является мощным предиктором увеличения продолжительности жизни от момента установления диагноза до летального исхода (табл. 3).

Доза введенного сурфактанта не оказывала влияния на продолжительность жизни пациентов (HR=1,00; P=0,167).

С точки зрения доказательной медицины, такие параметры, как поверхностная активность сурфактанта, его фосфолипидный состав, газообмен и растяжимость легких являются переменными критериями эффективности лечения. Результаты ранее проведенных исследований свидетельствуют о позитивном



Сравнительная оценка продолжительности жизни пациентов при ОРДС по Kaplan-Meier.

влиянии заместительной сурфактантной терапии на эти показатели при ОРДС [2, 3, 7]. Основными критериями, характеризующими эффективность лечения пациентов, являются летальность и выживаемость. Система оценки по Kaplan–Meier позволяет определить количество выживших больных в данный период и сравнить его в отдельных группах. Ее применение позволило доказать, что использование экзогенного сурфактанта оказало существенное положительное влияние на продолжительность жизни пациентов, умерших вследствие ОРДС. При построении регрессионной модели пропорциональных рисков Cox установлено, что проведение заместительной сурфактантной терапии является важным предиктором, способствующим увеличению продолжительности жизни пациентов при ОРДС. Об этом свидетельствует уменьшение HR < 1. Отсутствие влияния дозы введенного сурфактанта на длительность жизни пациентов может свидетельствовать о том, что количество введенных фосфолипидов у всех пациентов было достаточным для проявления позитивных эффектов препарата Сузакрин.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют по-новому взглянуть на роль заместительной сурфактантной терапии в лечении ОРДС. Обозначена новая стратегическая цель применения экзогенного сурфактанта — за счет увеличения продолжительности жизни помочь пациенту пережить критическое состояние, ставшее причиной повреждения легких. Полученные данные не только обосновывают необходимость применения экзогенного сурфактанта в комплексе интенсивной терапии

Таблица 3. Влияние исходных величин  $PaO_2/FiO_2$ ,  $C_{eff}$  и применения сурфактанта на продолжительность жизни пациентов при ОРДС ( $\chi^2=23,1$ ;  $df=3$ ;  $P < 0,001$ )

Предиктор	HR	P
$PaO_2/FiO_2$	1,00	0,822
$C_{eff}$	1,01	0,428
Сурфактант	0,38	<0,001

ОРДС, но и свидетельствуют о целесообразности проведения дальнейших клинических исследований в данной области.

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов, умерших вследствие ОРДС, под влиянием заместительной сурфактантной терапии продолжительность жизни от момента установления диагноза до летального исхода увеличилась.

2. Исходное функциональное состояние легких не влияет на продолжительность жизни пациентов при ОРДС, а применение экзогенного сурфактанта является важным предиктором ее увеличения.

3. Заместительная сурфактантная терапия является перспективным направлением интенсивной терапии ОРДС, целью которой является не только улучшение оксигенации, но и возможность пережить критическое состояние, ставшее причиной повреждения легких.

## ЛИТЕРАТУРА

- Raghavendran K. Surfactant Therapy of ALI and ARDS / K. Raghavendran, D. Willson, R. H. Notter // Crit. Care Clin. — 2011. — Vol. 27, N 3. — P. 525 — 559.
- Потапов О. Л. Сурфактантна система легень і корекція її порушень препаратом природного сурфактанту "Сукрим" у хворих з синдромом гострого легеневого ушкодження: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.30 — анестезіологія та інтенсивна терапія / О. Л. Потапов. — Дніпропетровськ, 2001. — 18 с.
- Пилаев А.В. Корекція сурфактантної системи легень при термомінігальційному ушкодженні: автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.30 — анестезіологія та інтенсивна терапія / А. В. Пилаев. — Дніпропетровськ, 2011. — 24 с.
- Exogenous surfactant may improve oxygenation but not mortality in adult patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of 9 clinical trials / H. Meng, Y. Sun, J. Lu [et al.] // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. — 2012. — Vol. 26, N 5. — P. 849 — 856.
- A search for subgroups of patients with ARDS who may benefit from surfactant replacement therapy: a pooled analysis of five studies with recombinant surfactant protein-C surfactant (Venticute) / F. J. Taut, G. Rippin, P. Schenk [et al.] // Chest. — 2008. — Vol. 134, № 4. — P.724–732.
- Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition / ARDS Definition Task Force // J. A. M. A. — 2012. — Vol. 307, N 23. — P. 2526 — 2533.
- Treatment of acute respiratory distress syndrome with recombinant surfactant protein C surfactant / R.G. Spragg, J.F. Lewis, W. Wurst [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2003. — Vol. 167, N 11. — P. 1562 — 1566.