

УДК 616.2-001.17:612.233:616.2

© А.В. Пылаев, А.А. Бабанин, Н.Ю. Пылаева, 2012.

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ СУРФАКТАНТНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ОКСИГЕНАЦИИ ПРИ ТЕРМОИНГАЛЯЦИОННОМ ПОРАЖЕНИИ

А.В. Пылаев, А.А. Бабанин, Н.Ю. Пылаева*Кафедра медицины неотложных состояний и анестезиологии ФПО (зав. кафедрой – доц. А.А. Бабанин), ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь.*

THE EFFECT OF THE REPLACING SURFACTANT THERAPY ON OXYGENATION PARAMETERS IN PATIENTS WITH THERMOINHALATION INJURIES

A.V. Pylaev, A.A. Babanin, N.Y. Pylaeva

SUMMARY

The partial arterial oxygen tension, oxygenation index, and alveolar-arterial difference in oxygen concentration in patients with thermoinhalation injuries (TII) have been studied with the exogenous surfactant preparation «Susacrine» used as an addition to the traditional complex treatment of TII. The data obtained show improvement of the oxygenation parameters, thus «Suzakrin» can be recommended for treatment of respiratory disorders in patients with TII.

ВПЛИВ ЗАМІСНОЇ СУРФАКТАНТНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ ОКСИГЕНАЦІЇ ПРИ ТЕРМОІНГАЛЯЦІЙНОМУ УРАЖЕННІ

А.В. Пылаєв, А.А. Бабанин, Н.Ю. Пылаєва

РЕЗЮМЕ

Досліджено парціальний тиск кисню, індекс оксигенації та альвеолярно-артеріальну різницю по кисню $D(A-a)O_2$ у пацієнтів з термоінгаляційним ураженням (ТІУ) на тлі застосування препарату екзогенного сурфактанта «Сузакрін» в доповнення традиційного комплексу лікування ТІУ. Отримані дані свідчать про підвищення показників оксигенації, що дозволяє рекомендувати «Сузакрін» для корекції дихальних порушень у постраждалих з ТІУ.

Ключевые слова: термоингаляционное поражение, сурфактантная система лёгких, синдром острого легочного повреждения.

На протяжении последних десятилетий проблема терапии термоингаляционного повреждения (ТИП) привлекает к себе пристальное внимание клиницистов. Актуальность данного вопроса обусловлена не только тяжестью течения и сложностью терапии ТИП, но и сопровождающими его высокими цифрами летальности [2,3]. Некоторыми авторами отмечается, что ТИП, наряду с септическими осложнениями, относится к главным причинам гибели пострадавших с тяжелыми ожогами [2,4]. При этом значительный риск внутригоспитальной смертности во многом связан с развитием рестриктивных форм дыхательной недостаточности – синдрома острого повреждения легких (СОЛП) и его наиболее тяжело проявляющегося – острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) [4].

По данным многоцентровых исследований, ТИП сопровождается формированием СОЛП в 26%, из которых более половины случаев осложняется развитием ОРДС [3]. Патогенез СОЛП/ОРДС при ТИП, по мнению многих авторов, многофакторный, и одним из его возможных звеньев, учитывая действие термического фактора, а также вдыхание токсических продуктов горения, является повреждение сур-

фактантной системы легких (ССЛ), что проявляется микроателектазированием, снижением эластичности легочной ткани, выраженным нарушением оксигенации крови и вентиляционно-перфузионного соотношения, в итоге приводящих к несостоятельности дыхательной функции [5,6,7].

Учитывая наличие при ТИП факторов повреждения сурфактанта легких, представляется интересным изучить влияние препаратов, временно замещающих утраченную сурфактантсинтезирующую функцию легких, на показатели оксигенации крови, что и является целью данной работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводились на базе Комбустиологического центра больницы скорой помощи № 6 г. Симферополя. Под наблюдением находилось 94 пациента. Больные были разделены на 5 групп. Критерии включения в исследование и деление пациентов на группы представлены в таблице 1.

Критерии исключения из исследования: ИТП больше 90 и меньше 60 ед.; возраст младше 18 и старше 65 лет; количество баллов по адаптированной шкале АРАСНЕ-II - более 20 либо менее 7; нарушение

ние сознания при поступлении по шкале ком Глазго менее 8 баллов; наличие клиники ингаляционного отравления угарным газом и цианидами; комбинированные травмы (комбинация ожоговой травмы с нейротравмой, скелетной травмой, холодовой травмой и др.); ОПН при поступлении; сопутствующая

декомпенсированная хроническая патология: легких (ХОЗЛ), сердца (наличие декомпенсированной сердечной недостаточности), печени (цирроз), почек (ХПН), гиперчувствительность к препарату «Сузакрин»; хронические эндокринные заболевания; заболевания системы крови; беременность и лактация.

Таблица 1

Распределение пациентов по группам

№ группы	1 (n=17)	2 (n=20)	3 (n=16)	4 (n=22)	5 (19)
Критерии включения в исследование:					
Пациенты, оперированные по поводу неосложнённой хирургической патологии (контрольная)	да	-	-	-	-
Возраст пациентов	18-65	18-65	18-65	18-65	18-65
Наличие термических ожогов кожи, сочетанных с ТИП	-	да	да	да	да
Степень тяжести ТИП (по А.Н. Орлову)	-	средней степени тяжести	тяжелой степени	средней степени тяжести	тяжёлой степени
Время от получения ожоговой травмы	-	? 24 часов	? 24 часов	? 24 часов	? 24 часов
ИТП ожоговой травмы, ед.	-	60-90	60-90	60-90	60-90
Адаптированная шкала АРАСНЕ-II, баллы	-	7-20	7-20	7-20	7-20
Наличие информированного согласия на участие в исследовании	да	да	да	да	да
Отсутствие критериев исключения	да	да	да	да	да
Проведение заместительной сурфактантной терапии препаратом «Сузакрин»	нет	нет	нет	да	да

Базовая терапия была идентичной у всех пациентов с ТИП и соответствовала имеющимся на момент исследования рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи данному контингенту больных.

Для заместительной сурфактантной терапии у больных с ТИП был применен препарат экзогенного сурфактанта «Сузакрин», разработанный авторским коллективом, возглавляемым профессором А.К. Загорюлько в лаборатории кафедры патологической анатомии Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского.

Сроки введения препарата экзогенного сурфактанта «Сузакрин» были определены в соответствии с данными наших предыдущих исследований – на 1-е и 3-и сутки после ожоговой травмы [1], учитывая, что при угрозе развития СОЛП/ОРДС наиболее эффективным является максимально раннее профилактическое введение препаратов сурфактанта. Пациентам 3-й и 5-й групп, кроме указанных лечебных ме-

роприятий, проводили ИВЛ.

Доза введения экзогенного сурфактанта «Сузакрин» определялась в соответствии с инструкцией к препарату. Препарат вводили эндобронхиально.

Для определения степени гипоксических нарушений при ТИП мы изучали парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) и индекс оксигенации (ИО), отражающий соотношение PaO_2/FiO_2 . Для изучения выраженности легочного шунтирования и степени неравномерности вентиляционно-перфузионных соотношений при ТИП мы определяли альвеолярно-артериальную разницу по кислороду $D(A-a)O_2$.

Данные, полученные в нашей работе, представлены в виде « $M \pm m$ », значимость различий между группами пациентов рассчитывалась с помощью непараметрических критериев Уилкоксона (Wilcoxon test) и Манна-Уитни (Mann-Whitney) в программе Statistica 6. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные демонстрируют, что у пациентов с развитием ТИП средней степени тяжести

на фоне традиционно применяемого лечения происходит прогрессирующее снижение PaO_2 , несмотря на более высокий, чем в атмосферном воздухе, уровень FiO_2 (табл. 2).

Таблица 2

Показатели FiO_2 , PaO_2 и ИО у пациентов со среднетяжелым ТИП и при влиянии препарата «Сузакрин», ($M \pm m$)

Группа / Показатели		FiO_2	PaO_2 , мм рт.ст.	ИО (PaO_2/FiO_2), мм рт.ст.
Контрольная		0,21±0,0	91,41±0,82	435,29±3,94
Среднетяжелое ТИП	Исходные данные	0,34±0,005*	82,0±0,55*	240,35±3,0*
	12 часов	0,34±0,005*	76,05±0,52*	221,70±3,65*
	24 часа	0,35±0,004*	77,9±0,43*	225,04±3,06*
	2-е сутки	0,35±0,003*	74,9±0,35*	213,78±2,40*
	3-и сутки	0,35±0,007*	77,7±0,46*	221,18±4,57*
	5-е сутки	0,32±0,005*	84,0±0,31*	263,62±4,26*
	10-е сутки	0,26±0,003*	89,05±0,31	343,39±4,01*
Среднетяжелое ТИП + Сурфактант	Исходные данные	0,32±0,004*	80,0±0,27*,**	242,72±2,77*
	12 часов	0,28±0,003*,**	84,0±0,36*,**	287,16±3,33*,**
	24 часа	0,3±0,003*,**	85,05±0,23*,**	283,47±2,86*,**
	2-е сутки	0,3±0,002*,**	87,05±0,24*,**	299,11±3,62*,**
	3-и сутки	0,3±0,003*,**	86,0±0,25*,**	287,1±2,5*,**
	5-е сутки	0,21±0,001**	89,1±0,31**	340,15±2,9*,**
	10-е сутки	0,21±0,0**	90,17±0,32	429,44±1,51**

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, ** - $p < 0,05$ – по сравнению с соответствующей группой пациентов без заместительной сурфактантной терапии.

Позитивная динамика изучаемых показателей на фоне использования сурфактанта в первые часы после ТИП проявилась в менее выраженном снижении изучаемых показателей (см. табл. 2): значения PaO_2 уменьшались не более, чем на 12,5% по сравнению с контрольной группой. В остальные сроки наблюде-

Таблица 3

Показатели FiO_2 , PaO_2 и ИО у пациентов с тяжелым ТИП и на фоне заместительной сурфактантной терапии, ($M \pm m$)

Группа / Показатели		FiO_2	PaO_2 , мм.рт.ст.	ИО (PaO_2/FiO_2), мм.рт.ст.
Контрольная		0,21±0,0	91,41±0,82	435,29±3,94
Тяжелое ТИП	Исходные данные	0,46±0,009*	63,87±0,65*	139,77±3,45*
	12 часов	0,50±0,006*	63,43±0,78*	125,7±2,02*
	24 часа	0,53±0,005*	61,00±0,61*	115,28±1,73*
	2-е сутки	0,59±0,008*	62,81±0,99*	105,58±2,66*
	3-и сутки	0,6±0,0034*	61,81±1,12*	104,24±2,19*
	5-е сутки	0,54±0,009*	69,13±0,47*	127,55±2,34*
	10-е сутки	0,54±0,011*	72,01±0,74*	133,19±1,68*
Тяжелое ТИП + Сурфактант	Исходные данные	0,49±0,011*	69,73±0,48*	141,46±3,29*
	12 часов	0,38±0,006*,**	79,1±0,53*,**	205,52±3,62*,**
	24 часа	0,42±0,008*,**	76,84±0,41*,**	182,85±3,78*,**
	2-е сутки	0,40±0,007*,**	69,94±0,66*,**	174,11±3,06*,**
	3-и сутки	0,48±0,011*	68,78±0,37*,**	144,59±3,48*,**
	5-е сутки	0,41±0,008*,**	78,00±0,43*,**	190,28±4,23*,**
	10-е сутки	0,35±0,004*,**	85,05±0,97*,**	242,73±4,41*,**

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, ** - $p < 0,05$ – по сравнению с соответствующей группой пациентов без заместительной сурфактантной терапии.

ния уровень PaO_2 был неизменно выше, чем в группе пациентов, получавших традиционную терапию: через 12 часов на 10,5%, к концу 1-х суток – на 9,1%, 2-х – на 16,2%, 3-х – 10,7%, а с 5-х суток после получения ТИП значения PaO_2 практически не отличаясь от нормальных показателей.

Показатели FiO_2 у пациентов со среднетяжелым ТИП, лечение которых дополняли препаратом сурфактанта, были ниже, чем в предыдущей группе, к 5-м суткам составляя $0,26 \pm 0,001$.

Использование препарата «Сузакрин» при тяжёлом ТИП (табл. 3) уже через 12 часов после первого введения приводило к повышению PaO_2 на 23,7%, а ИО – на 62,7% по сравнению с соответствующими показателями пациентов, в лечении которых не использовали сурфактант в эти же сроки.

К концу 2-х и началу 3-х суток происходило некоторое уменьшение уровня PaO_2 и ИО. В этот период эти показатели были выше всего на 11,28% и 38,8%.

С 5-х суток и до конца наблюдения при развитии тяжелого ТИП влияние препарата «Сузакрин» так же

проявлялось ростом показателей оксигенации: к 10-м суткам PaO_2 увеличивался на 18%, ИО – на 59,6%. При этом значения PaO_2 были всего на 7% ниже, чем у пациентов без легочной патологии, в то время как уровень ИО оставался ниже на 55,8% по сравнению с контрольной группой.

Результаты, полученные нами при изучении показателей альвеолярно-артериальной разницы по кислороду $D(A-a)O_2$ на фоне заместительной сурфактантной терапии, представлены в таблице 4. Развитие среднетяжелого ТИП характеризовалось значительным увеличением альвеолярно-артериальной разницы уже при поступлении пациентов – в 12,4 раз по сравнению с данными пациентов без легочной патологии, при этом ее показатели были максимальными на 3-и сутки после получения ТИП – в 13,5 раз. С 5-х суток начиналось уменьшение значений $D(A-a)O_2$, которое, однако, даже к 10 суткам не завершалось нормализацией изучаемого показателя – его величина в 5 раз превышала контрольные значения.

Таблица 4

Динамика показателей $D(A-a)O_2$ при ТИП и на фоне влияния препарата «Сузакрин», мм рт.ст. ($M \pm m$)

Группа / Показатели		$D(A-a)O_2$, мм рт.ст.
Контрольная		$8,86 \pm 0,73$
Среднетяжелое ТИП	1-е сутки	$109,48 \pm 3,35^*$
	3-и сутки	$119,52 \pm 5,26^*$
	5-е сутки	$89,43 \pm 3,85^*$
	10-е сутки	$44,88 \pm 2,48^*$
Тяжелое ТИП	1-е сутки	$213,78 \pm 7,0^*$
	3-и сутки	$315,57 \pm 3,56^*$
	5-е сутки	$266,18 \pm 6,81^*$
	10-е сутки	$266,76 \pm 8,66^*$
Среднетяжелое ТИП + Сурфактант	1-е сутки	$102,18 \pm 2,95^*$
	3-и сутки	$75,72 \pm 2,34^{***}$
	5-е сутки	$49,17 \pm 1,59^{***}$
	10-е сутки	$10,53 \pm 0,78^{**}$
Тяжелое ТИП + Сурфактант	1-е сутки	$231,11 \pm 8,41^{*,**}$
	3-и сутки	$219,67 \pm 8,84^{***}$
	5-е сутки	$157,86 \pm 6,05^{***}$
	10-е сутки	$108,43 \pm 3,56^{***}$

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, ** - $p < 0,05$ – по сравнению с соответствующей группой пациентов без заместительной сурфактантной терапии

Применение сурфактанта сопровождалось менее выраженным ростом $D(A-a)O_2$, причем снижение уровня этого показателя начиналось на двое суток раньше. В этот срок величина $D(A-a)O_2$ была на 36,7% ниже, чем в группе пациентов без использования поверхностно активных веществ в схеме лечения. Интересно, что значения $D(A-a)O_2$ к концу 10-х суток наблюдения всего на 18,8% отличались от дан-

ных контрольной группы.

Течение тяжелого ТИП характеризовалось еще более грубыми нарушениями газообмена, что отразилось и на цифрах $D(A-a)O_2$ во все сроки наблюдения – достигнув максимума на 3-и сутки после ТИП, с 5-х суток, несмотря на комплекс проводимых лечебных мероприятий, позитивная динамика изучаемого показателя отсутствовала (см. табл. 4).

Использование препарата «Сузакрин» в этой группе пациентов позволило добиться желаемой позитивной динамики – на 3-и сутки наблюдения значения $D(A-a)O_2$ были на 25% ниже, чем в предыдущей группе, и, продолжая снижаться, к 10-м суткам – на 59,3% меньше, чем без использования сурфактанта.

ВЫВОДЫ

Делая выводы из приведенных выше данных, можно сказать, что включение препарата естественного экзогенного сурфактанта «Сузакрин», как средства, воздействующего на одно из важнейших звеньев патогенеза СОЛП/ОРДС при ТИП, приводило к уменьшению степени проявления дыхательной недостаточности и гипоксических нарушений при развитии ТИП, что позволяет рекомендовать использование заместительной сурфактантной терапии для коррекции дыхательных нарушений при ТИП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пат. А61К35/42 Украина. Спосіб лікування легневих ускладнень у хворих з термоінгалляційною травмою / А.В. Пилаєв, А.А. Бабанін, О.В. Мельниченко, П.В. Мельниченко, О.Л. Потапов; № 2004031943; заявл. 16.03.2004; опубл. 17.07.2006; Бюл. № 7.
2. Contribution of bacterial and viral infections to attributable mortality in patients with severe burns: an autopsy series / L.C. D'Avignon, B.K. Hogan, C.K. Murray [et al.] // *Burns*. – Vol. 36, № 6. – 2010. – P. 773-779.
3. Early Identification of Patients at Risk of Acute Lung Injury: Evaluation of Lung Injury Prediction Score in a Multicenter Cohort Study / O. Gajic, O. Dabbagh, P.K. Park [et al.]: on behalf of the US Critical Illness and Injury Trials Group: Lung Injury Prevention Study Investigators (USCITG-LIPS) // *J. Respir. Crit. Care Med.* – 27 Aug., 2010 [Epub ahead of print].
4. Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality / N. Brusselaers, S. Monstrey, D. Vogelaers [et al.] // *Crit. Care*. – Vol. 14, № 5. – 2010. – P. 188. Cartotto R. Oscillation after inhalation: high frequency oscillatory ventilation in burn patients with the acute respiratory distress syndrome and co-existing smoke inhalation injury / [R. Cartotto, G. Walia, S. Ellis, R. Fowler] // *J. Burn. Care Res.* – Vol. 30, № 1. – 2009. – P. 119-127.
5. Steinvall I. Acute respiratory distress syndrome is as important as inhalation injury for the development of respiratory dysfunction in major burns / I. Steinvall, Z. Bak, F. Sjoberg // *Burns*. – Vol. 34, № 4. – 2008. – P. 441-451.
6. Matthay M.A. The Acute Respiratory Distress Syndrome: Pathogenesis and Treatment / M.A. Matthay, R.L. Zemans // *Annu. Rev. Pathol.* – 15 Jan. 2010. [Epub ahead of print].
7. Surfactant protein D as a biomarker for lung injury / [M. Czechowski, E. Karpel, I. Duda, K. Grzybowska] // *Anestezjol. Intens. Ter.* – Vol. 40, № 1. – 2008. – P. 44-48.
8. Steinvall I. Acute respiratory distress syndrome is as important as inhalation injury for the development of respiratory dysfunction in major burns / I. Steinvall, Z. Bak, F. Sjoberg // *Burns*. – Vol. 34, № 4. – 2008. – P. 441-451.
9. Matthay M.A. The Acute Respiratory Distress Syndrome: Pathogenesis and Treatment / M.A. Matthay, R.L. Zemans // *Annu. Rev. Pathol.* – 15 Jan. 2010. [Epub ahead of print].
10. Surfactant protein D as a biomarker for lung injury / [M. Czechowski, E. Karpel, I. Duda, K. Grzybowska] // *Anestezjol. Intens. Ter.* – Vol. 40, № 1. – 2008. – P. 44-48.