

Рекомендована д.м.н., професором І.Л.Диким

УДК 615.23: 316.24: 616-8

## НАПРЯМКИ РОЗВИТКУ ТЕРАПІЇ РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ: СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ

А.В.Шереметьєва, С.О.Тихонова, Г.І.Квітчатa

Національний фармацевтичний університет

**Проведено аналіз захворюваності на респіраторний дистрес-синдром (тяжка форма синдрому гострого ушкодження легень) і зроблено висновки про широку розповсюдженість даного синдрому та високий рівень ускладнень і летальних випадків. Описані основні принципи лікування та можливості сурфактантної терапії синдрому. Вивчено стан вітчизняного та зарубіжного ринку препаратів на основі сурфактанту. На підставі вивчених теоретичних та емпіричних даних зроблено висновок про актуальність створення нового вітчизняного гомеопатичного препарату на основі алопатичного препарату “Сукрим” для лікування синдрому гострого ушкодження легень.**

Респіраторний дистрес-синдром — у край тяжка форма гострої дихальної недостатності, яка розвивається стадійно у відповідь на ушкодження легень екзогенними або ендогенними факторами і характеризується прогресуючим некардіогенним набряком легень внаслідок ураження альвеолокапілярних мембран, задишкою і гіпоксією, стійкою до оксигенотерапії [6].

У літературі зустрічаються описання цього патологічного стану під різними назвами: “шокова легень”, “післяперфузійні легень”, “синдром вологих легень”, “легені Дананга”, “синдром просякання легеневих капілярів” та ін.

Вперше цей синдром був описаний Ashbaugh і співавт. у 1967 р. і отримав назву “респіраторного дистрес-синдрому дорослих” (РДСД).

Оскільки респіраторний дистрес-синдром спостерігається не тільки у дорослих, а й у дітей, то у зв'язку з термінологічними і статистичними розбіжностями в 1994 р. на Міжнародній Американсько-Європейській узгоджувальній конференції лікарів були прийняті визначення цього патологічного стану як синдрому гострого ушкодження легень (СГУЛ) та гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), який є крайнім за тяжкістю варіантом перебігу СГУЛ; цим терміном ми і будемо користуватися далі.

Епідеміологія СГУЛ на теперішній час лишається маловивченою, однак, виходячи з даних літератури, можна зробити висновок, що цей стан зустрічається частіше, ніж вважається. Наприклад, СГУЛ є причиною розвитку понад 150 тис. випадків дихальної недостатності на рік у США. У 50% випадків він призводить до смерті хворих, що ставить його на один щабель з раком легень (близько 100 тис. смертей на рік) як одну з найчастіших причин летальних випадків у пульмонології на теперішній час. Смертність від СГУЛ в усьому світі упродовж останніх 25 років не зменшується і становить 50-75%. Її пов'язують з такими супутніми чинниками, як вік понад 65 років, сепсис, активний злоякісний процес, трансплантація органу, ВІЛ-інфекція.

СГУЛ — є найранішим та частим проявом сепсису та будь-якої іншої системної запальної реакції. Це зумовлено тим, що крізь легень проходить уся кров, яка викидається серцем, а порушення їх функцій відразу проявляється клінічно. З самого початку дії фактора, який запускає системну запальну реакцію, і до гострої деструкції легень минає обмаль часу: у половині випадків не більше 24 год, а нерідко — 90 хв. Ушкоджуючий фактор потрапляє в легені або через дихальні шляхи (пряме ушкодження), або через судинне русло (непряме ушкодження). Характер ушкодження та поєднання дії декількох факторів підвищує імовірність розвитку СГУЛ (табл. 1).

СГУЛ та захворювання, які його викликають, можуть призвести до ДВС-синдрому і утворення бронхоплеврального свища. При несприятливому перебігу СГУЛ можуть розвинути пневмосклероз, незворотна легенева гіпертензія чи поліорганна недостатність.

СГУЛ набуває особливої актуальності у зв'язку з імовірністю виникнення епідемії “пташиного грипу”. У цьому переконують спостереження за епідемією ТОРС (SARS), які проводилися в 2003 році. Летальність при цьому перевершувала 40%. Головною причиною смертності був розвиток синдрому гострої дихальної недостатності як одного із проявів СГУЛ.

Таблиця 1

Клінічні стани, асоційовані зі СГУЛ, і частота їх розвитку

Пряме ушкодження легень	Частота, %	Непряме ушкодження легень	Частота, %
Аспірація вмісту шлунка	35,6	Тяжкий сепсис	41,2
Тяжка торакальна травма (контузія легень)	21,8	Тяжка неторакальна травма	25,5
ДВС-синдром	22,2	Численні переломи довгих кісток	11,1
Утоплення	33,3	Гіповолемічний шок	
Інгаляція токсичного газу		Масивна гемотрансфузія	8,5
Дифузна легенева бактеріальна інфекція	3,8	Гострий панкреатит	
Дифузна легенева вірусна інфекція	11,9	Передозування наркотичними засобами	
Невідома причина	22,7	Реперфузійне ушкодження	
		Після трансплантації легень	
		Після аортокоронарного шунтування	

Таким чином, можна констатувати достатньо високий рівень розповсюдження СГУЛ у сучасній клінічній практиці та прогнозувати його подальший розвиток, особливо у випадках епідемічних вибухів вірусних респіраторних захворювань або масових інгаляційних отруєнь.

Незважаючи на прогрес, якого досягли у лікувальних програмах СГУЛ, рівень летальності залишається досить високим.

Першим принципом терапії СГУЛ є діагностика та лікування захворювання, яке призвело до розвитку синдрому. Необхідно припинити вплив первинного ушкоджувального фактора та запобігти подальшій стимуляції запальної відповіді організму. Так як інфекція і сепсис є найчастішою причиною виникнення СГУЛ, то в якості терапії первинного ушкоджувального фактора зазвичай розглядаються антибіотики. У деяких ситуаціях, наприклад, при абдомінальному сепсисі чи при абсцесах будь-якої локалізації, може знадобитися хірургічне втручання, яке буде направлено на обмеження локального запального процесу. У тих випадках, коли терапія основного захворювання, яке викликало цей синдром, неможлива (наприклад, після масивної гемотрансфузії, аортокоронарного шунтування та ін.), мова йде тільки про проведення підтримуючої терапії СГУЛ, тобто терапії, яка буде направлена на обмеження системної запальної відповіді та на забезпечення адекватного надходження кисню до тканин впродовж того часу, який знадобиться для усунення основної причини даного захворювання. Підтримуючу терапію СГУЛ умовно можна розділити на респіраторну підтримку і консервативну (фармакологічну) терапію.

#### **Респіраторна підтримка (O<sub>2</sub>-терапія) при СГУЛ**

Незважаючи на те, що деякі хворі зі СГУЛ здатні підтримувати адекватну оксигенацію тканин при спонтанному диханні під час проведення O<sub>2</sub> — терапії чи неінвазійної вентиляції легень через маску, більшість пацієнтів потребує прове-

дення інтубації трахеї та штучної вентиляції легень (ШВЛ). Метою респіраторної підтримки є забезпечення нормального газообміну.

Лікування СГУЛ може обтяжуватися ускладненнями. Токсична дія кисню при довготривалій інгаляції та масивна інфузійна терапія можуть посилити набряк легень, а великий дихальний обсяг та високий тиск у дихальних шляхах можуть спровокувати виникнення баротравми. Окрім того, довготривала ШВЛ збільшує ризик розвитку шпитальної пневмонії.

#### **Фармакологічна терапія СГУЛ**

Хворому зі СГУЛ поряд з лікуванням основного захворювання проводиться переважно симптоматична терапія, спрямована на усунення причини розвитку критичної дихальної недостатності і корекцію порушень серцевої діяльності, гемодинаміки, розладів мікроциркуляції, метаболізму тощо. До комплексу інтенсивної терапії зазвичай включають інгаляційний закис азоту, перфторан, глюкокортикоїди, амброксол, препарати гемодинамічної дії, антикоагулянти, ліпін, антибіотики (табл. 2) [3, 5, 8, 10].

На жаль, незважаючи на застосування сучасних методик лікування, летальність при СГУЛ залишається високою. Причиною смерті найчастіше є не сам СГУЛ, а септичні ускладнення та синдром поліорганної недостатності.

У теперішній час не існує специфічного методу лікування СГУЛ, рекомендованого FDA, і ця проблема спонукає науковців до пошуку нових, більш ефективних препаратів для лікування і профілактики цього синдрому.

#### **Застосування сурфактантів**

Сурфактант (від англ. "surface activ agents" — поверхнево-активні речовини; синоніми: антиателектатичний фактор, поверхнево-активний фактор) — складна речовина ліпідно-білково-вуглеводної природи, яка розподілена у вигляді плівки на межі двох фаз повітря-рідина в альвеолах легень і регулює поверхневий натяг, коли зміню-

Засоби симптоматичної терапії СГУЛ

Препарат	Фармакологічна група	Терапевтична дія	Побічні ефекти
Інгаляційний оксид азоту	Селективний вазодилатор	Викликає вазодилатацію у тих відділах легень, які добре вентилуються, що призводить до зменшення шлункового кровотоку та поліпшення оксигенації	Інколи виникає синдром відміни, тобто зростання гіпоксії та легеневої гіпертензії після відміни препарату; метгемоглобінемія, брадикардія, ціаноз, порушення глибини та ритму дихання
Перфторан	Поліфункціональний плазмозамінник	Зворотно зв'язується з киснем та вуглекислим газом і транспортує їх	Іноді виникають алергічні реакції
Амброксол (лазолван, муколван)	Бронхосекретолітик	Стимулює синтез ендogenous сурфактанту, відновлює захисні функції легень, покращує показники зовнішнього дихання, розчиняє в'язке мокротиння, прискорює транспорт слизу, покращує проникність антибіотиків у вогнище інфекції в дихальних шляхах	Алергія у вигляді кожного висипу, кропивниці, ангіоневротичного набряку; слабкість, головний біль, діарея та ін.
Глюкокортикостероїди (ГКС)	Гормональні засоби	Поліпшення індексу ушкодження легень, поліорганної недостатності та зниження летальності	Збільшення розвитку інфекційних захворювань та летальності хворих зі СГУЛ
Орципреналін, іпрадол тощо; сальбутамол, тербуталін, фенотерол, сальмотерол та ін.	Неселективні $\beta$ -адреноміметики, селективні $\beta_2$ -адреноміметики	Виражена бронхолітична дія — розширення бронхів, припинення та попередження бронхоспазму, попередження вивільнення медіаторів алергії і запалення (гістаміну, SRSA) з тучних клітин	Тахікардія, тремор, головний біль, порушення сну, інколи — алергічні реакції та ін.

ється їх обсяг. Головна фізіологічна роль сурфактанту полягає в підтримці стабільності альвеолярної структури легень шляхом зниження поверхневого натягу в альвеолах при зменшенні їх обсягу на видиху. Сурфактант бере участь у обміні газу та рідини через аерогематичний бар'єр, видаленні чужорідних часток з поверхні альвеол, захисті елементів стінки альвеол від ушкоджуючої дії окиснювачів та перекису, а також в імунних реакціях. Ендogenous сурфактант містить білки, які забезпечують швидкий розподіл фосфоліпідів на поверхні альвеол впродовж циклічно змінних величин поверхні легень у циклі вдих-видих: сприяє реутилізації фосфоліпідів альвеолоцитами II типу, агрегуванню ліпополісахаридів грамнегативних бактерій і зв'язуванню деяких бактерій та вірусів [1].

Найбільш відоме застосування сурфактанту — профілактика і лікування респіраторного дистрес-синдрому недоношених новонароджених дітей в якості патогенетично обгрунтованого методу замісної сурфактантної терапії [7]. Важливою ланкою у розвитку СГУЛ, у тому числі й у недоношених новонароджених, є проникнення у просвіт альвеол легень білків плазми крові, в першу чергу, альбуміну, через стінки капілярів міжальвеолярних перетинок, які мають підвищену проникність. Плазменні білки інгібують ендogenous сурфак-

тант, що призводить до його дефіциту і погіршує стан хворого [9].

Суть сурфактантної терапії — заміщення його дефіциту в перші хвилини або в перші години життя [12]. Незрілі легені практично нездатні створювати необхідний фізіологічний обсяг вдиху. Тиск, який викликає потік повітря, що всмоктується немовлям, на альвеоли досить невеликий і сприяє забезпеченню дуже невеликого газообміну, не пропускаючи достатньої кількості кисню крізь альвеолярно-капілярні мембрани і не виводячи вуглекислий газ із крові.

Вперше докази клінічної ефективності застосування екзогенного сурфактанту були одержані Notbar J.D. зі співавт. (1989) у новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом, що стало основою застосування даної терапевтичної стратегії у новонароджених із хворобою гіалінових мембран.

На підставі одержаних позитивних результатів застосування екзогенного сурфактанту як замісної терапії при лікуванні новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом використання даного методу було запропоновано у лікуванні дорослих хворих зі СГУЛ [2].

Передбачається, що екзогенний сурфактант стабілізує альвеолярну стінку, запобігає колапсу альвеол, збільшуючи тим самим обсяг функціо-

Таблиця 3

## Лікарські препарати екзогенних сурфактантів

Назва препарату	Країна-виробник	Діюча речовина	Спосіб введення	Рівень впровадження	Реєстрація в Україні
Екзосурф	Великобританія, США	Кольфосцерилу пальмітат (синтетичний сурфактант)	У вигляді розчину крізь ендотрахеальну трубку	Випускається	—
Сурванта	США	Модифікований сурфактант тваринного походження	Інтратрахеально в умовах штучної вентиляції легень (ШВЛ)	Випускається	—
Вентикуте		Синтетичний сурфактант		Клінічні дослідження	—
Куросурф	Італія	Сурфактант, який містить фосфоліпідну фракцію та низькомолекулярні гідрофобні протеїни, вилучені з легень свиней	Інтратрахеально у вигляді інстиляції, потім за допомогою дихального мішка проводять ручну вентиляцію легень	Випускається	+
Альвеофакт	Німеччина	Сурфактант, який містить фосфоліпідну фракцію з легень великої рогатої худоби	Суспензія для інтра-трахеальної інстиляції	Випускається	—
Сурфактант-BL	Росія	Сурфактант	Ендобронхіально в умовах ШВЛ	Клінічні дослідження	—
Сукрим	Україна	Сурфактант, ліофільно висушена маса сурфактанту з легень великої рогатої худоби або свиней	Інтратрахеально крізь катетер в інтубовану трубку крапельно або крізь бронхоскоп	Випускається	+
Сурфаксин	США	Синтетичний імітатор натуральних сурфактантів	Крізь ендотрахеальну трубку	На розгляді у FDA	—

нуючої паренхіми легень, при цьому тиск у дихальних шляхах знижується [4, 11].

Незважаючи на інтенсивні дослідження і широке клінічне застосування екзогенних сурфактантів, у теперішній час на всесвітньому фармацевтичному ринку є лише декілька лікарських препаратів на основі сурфактанту (табл. 3).

Дані табл. 3 вказують на те, що з восьми лікарських препаратів екзогенних сурфактантів п'ять препаратів випускаються промисловістю, а три препарати знаходяться на різних етапах розробки.

У Росії зареєстровані природні препарати сурфактанту з легень бика — Серванта, Альвеофакт, а також синтетичний препарат Екзосурф. Ефективність синтетичного ЛЗ Екзосурф при лікуванні СГУЛ суттєво поступається його аналогам природного походження. Синтетичний сурфактант не містить СТ-асоційованих білків, а природні, вказані вище, містять їх у кількості від 0,1 до 1% по відношенню до фосфоліпідів. Суттєвим недоліком цих препаратів є висока вартість, що значно обмежує можливість їх застосування у медичній практиці.

На українському фармацевтичному ринку знаходиться лише один лікарський препарат для лікування СГУЛ вітчизняного виробництва, який пройшов реєстрацію у ФЦ в 2000 р. і виробляється ТОВ “Докфарм”, м. Сімферополь.

Цей препарат був створений групою розробників у 1997 р. під керівництвом доктора медич-

них наук, професора, завідувача кафедри патологічної анатомії КДМУ ім. С.І.Георгієвського Загорулька А.К.

Препарат випускається у вигляді ліофілізованого порошку по 70 мг в ампулі та у вигляді емульсії, що містить 375 мг фосфоліпідів по 7,5 мл у флаконі. Вводиться препарат інтратрахеально крізь катетер в інтубовану трубку крапельно або крізь бронхоскоп [12].

Враховуючи те, що на світовому (в тому числі і на українському) фармацевтичному ринку знаходиться обмежена кількість лікарських препаратів для лікування даної патології (вони мають високу вартість), а також те, що шляхи введення цих препаратів вимагають певних знань та вмінь медичного персоналу, метою нашої роботи стало створення нового вітчизняного гомеопатичного препарату на основі алопатичного препарату “Сукрим” для лікування СГУЛ.

Наші дослідження спрямовані на одержання економічно доступного лікарського препарату з високою терапевтичною дією та зручним шляхом введення.

#### ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано розповсюдження, основні прояви та ускладнення, рівень летальних випадків при СГУЛ.

2. Розглянуті основні принципи лікування даного синдрому та перспективи сурфактантної терапії.

3. Проведено дослідження сучасного стану фармацевтичного ринку лікарських препаратів на основі сурфактанту. Показана актуальність створення нового вітчизняного гомеопатичного препарату на основі алопатичного препарату "Сукрим" для лікування СГУЛ.

## ЛІТЕРАТУРА

1. БМЭ. — Т. 24. — М., 1974. — 1085 с.
2. Власенко А.В., Остапченко Д.А., Мороз В.В. и др. // *Общая реаниматол.* — 2005. — №6. — С. 21-29.
3. Компендиум 2006 — лекарственные препараты / Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. — К.: Морион, 2006. — 2270 с.
4. Ливанов Г.А., Лодягин А.Н., Мартынов Е.И. и др. // *Анестезиол. и реаниматол.* — 2004. — №6. — С. 58-64.
5. Машковский М.Д. *Лекарственные средства.* — 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО "Изд-во Новая волна", 2007. — 1200 с.
6. Шлапак І.П., Тутов І.І. // *Клінічні лекції.* — 2002. — №1. — С. 14-22.
7. Ainsworth S.D., Milligan D.W.A. // *Am. J. Respir. Med.* — 2002. — Vol. 1, №6. — P. 417-433.
8. Bone R.C., Fisher C.J.J., Clemmer T.P. et al. // *Chest.* — 1987. — Vol. 92. — P. 1032-1036.
9. Hawgood S., Shiffer K. // *Annu. Rev. Physiol.* — 1991. — Vol. 53. — P. 375-394.
10. Meduri G.U., Headley A.S., Golden T. et al. // *JAMA.* — 1998. — Vol. 280. — P. 159-165.
11. *Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: an international randomized clinical trial. Collaborative European Multicenter Study Group. Pediatrics.* — 1988. — Vol. 82. — P. 683-691.
12. Zagorulko A.K., Nikitina N.V., Askary T.A. // *Appl. Cardiopulm. Pathophysio.* — 2000. — Vol. 9, №3. — P. 317.

---

УДК 615.23: 316.24: 616-8

НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

А.В.Шереметьева, С.А.Тихонова, А.И.Квитчатая

Проведен анализ заболеваемости на респираторный дистресс-синдром (тяжелая форма синдрома острого повреждения легких), сделаны выводы о широкой распространенности данного синдрома и высоком уровне осложнений и летальных исходов. Описаны основные принципы лечения и возможности сурфактантной терапии синдрома. Изучено состояние отечественного и зарубежного рынка препаратов на основе сурфактанта. На основании изученных данных сделан вывод об актуальности создания нового отечественного гомеопатического препарата на основе аллопатического препарата "Сукрим" для лечения синдрома острого повреждения легких.

---

UDC 615.23: 316.24: 616-8

DIRECTIONS FOR DEVELOPMENT OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME THERAPY: MODERN STATE AND PERSPECTIVES

A.V.Sheremetyeva, S.A.Tikhonova, A.I.Kvitchataya

The analysis of morbidity on the respiratory distress syndrome (a severe form of the acute pulmonary damage syndrome) has been conducted and the conclusions have been made about a wide distribution of this syndrome and a high level of complications and fatal outcomes. The basic principles of treatment and the possibility of surfactant therapy of the syndrome have been described. The state of domestic and foreign market of drugs on the basis of a surfactant has been studied. Having studied the data the conclusion has been made about the actuality of creating a new domestic homoeopathic drug on the basis of the allopathic drug "Sukrim" for treating the acute pulmonary damage syndrome.