

С.В. Яргин

Российский университет дружбы народов, Москва

## К вопросу о применении препаратов сурфактанта в отсутствие его первичного дефицита

Сурфактант (Сф) уменьшает поверхностное натяжение, тем самым облегчая расправление спавшейся легочной ткани. Препараты экзогенного Сф применяют при респираторном дистресс-синдроме (РДС) новорожденных.

Сообщается также об успешном применении препаратов Сф при остром РДС (ОРДС) у детей и взрослых (Гранов А.М. и соавт., 2001; Баутин А.Е. и соавт., 2002), при туберкулезе легких и др. В частности, есть данные о том, что препараты Сф на фоне противотуберкулезной химиотерапии ускоряют процессы репарации, рассасывания инфильтрата и закрытия каверн (Ловачева О.В. и соавт., 2006). В мировой литературе имеются сведения об эффективности экзогенного Сф при туберкулезе в эксперименте (Chronopoulos Z.C. et al., 2009; Stoops J.K. et al., 2010), однако сообщения о подобном терапевтическом эффекте у человека отсутствуют. Наряду с оптимистической информацией в отношении детей с острым повреждением легких (acute lung injury — ALI) и ОРДС (Kesecioglu J., Haitsma J.J., 2006; Prabhakaran P., 2010), данные о снижении смертности среди взрослых пациентов с ОРДС под влиянием Сф-терапии в мировой литературе в целом не подтверждаются (Anzueto A. et al., 1996; Bernard G.R., 1999; Adhikari N. et al., 2004; Spragg R.G. et al., 2004; Davidson W.J. et al., 2006; Kesecioglu J., Haitsma J.J., 2006; Zhang L.N. et al., 2013). В некоторых из вышеприведенных публикаций сообщалось об улучшении показателей газообмена под действием препаратов Сф, но снижения смертности не отмечено. Предположения о возможности применения препаратов Сф при заболеваниях легких у взрослых высказывались ранее (Lewis J.F., Jobe A.H., 1993; Gadek J.E., 1996; Walmsley D. et al., 1996), однако в более поздних обзорах сделано заключение, что их применение при ОРДС у взрослых не рекомендуется, по крайней мере в качестве рутинного метода (Davidson W.J. et al., 2006; Stevens T.P., Sinkin R.A., 2007). О снижении смертности взрослых больных ОРДС с тяжелой дыхательной недостаточностью вследствие пневмонии или аспирации под влиянием Сф-терапии в предположительной форме сообщалось в статье F.J. Taut и соавторов (2008), однако в примечании указано, что авторы были заняты в фармацевтической фирме. К сожалению, издания СНГ далеко

не всегда информируют читателя о возможных конфликтах интересов.

Относительно низкая эффективность экзогенного Сф (или отсутствие таковой) при ОРДС представляется закономерной. РДС новорожденных развивается вследствие первичного дефицита Сф. При ОРДС первично повреждение межальвеолярных капилляров и эпителия альвеол (Cotran R.S. et al., 1994). Таким образом, пусковой фактор при РДС устраним с помощью экзогенного Сф, а при ОРДС — нет. Расправление ателектазов, возникающих в условиях вторичного дефицита Сф при ОРДС (Willson D.F., Notter R.H., 2011), может до некоторой степени объяснить эффект Сф-терапии; однако ателектаз обычно не фигурирует в морфологических описаниях среди основных признаков ОРДС (Cotran R.S. et al., 1994). Вместе с тем некоторые морфологические публикации необычно широко трактуют понятие ателектаза (Ерохин В.В., Лепеха Л.Н., 1998; Кириллов Ю.А. и соавт., 1998).

Положительная динамика морфологических изменений при экспериментальной патологии легких под действием Сф описана в литературе (Кириллов Ю.А. и соавт., 1998; Кириллов Ю.А., 2005), однако на ультраструктурных иллюстрациях показаны лишь отдельные клетки с неспецифическими изменениями. Микротографии гистологических срезов в опытной группе существенно не отличаются от контроля (Кириллов Ю.А. и соавт., 1998). В зарубежной литературе сообщается об испытаниях Сф-терапии на экспериментальных моделях ОРДС, причем наряду с сообщениями об эффективности (Lachmann B., 1989) имеются работы с неопределенными (Huang Y.C. et al., 1994) и отрицательными (Feldbaum D.M. et al., 1993) результатами. Следует отметить, что экспериментальные исследования не дают ответа на вопрос о показаниях к бронхоскопии с целью Сф-терапии (Jargin S.V., 2012a; b).

В некоторых работах способом введения Сф служила ингаляция (Ловачева О.В. и соавт., 2006). Сообщается, что при аэрозольном способе введения в ткань легкого попадает лишь 2,2% (Багаев В.Г. и соавт., 2009) или, по другим данным, 4–5% (Davidson W.J. et al., 2006) препарата, а большая его часть оседает на стенках инфузионной системы, эндотрахеальной трубки и стенках камеры небулайзера

(Багаев В.Г. и соавт., 2009), а также на слизистой оболочке бронхов. Более того, введенный Сф преимущественно распространяется в неповрежденной, лучше вентилируемой ткани легкого (Багаев В.Г. и соавт., 2009). Возможно, дальнейшие перспективы ингаляционной Сф-терапии связаны с развитием нанотехнологий, поскольку липиды Сф могут адсорбироваться на наночастицах диаметром 2,5–10 мкм (Чекман И.С. та співавт., 2010), по размеру частично соответствующих респираторной фракции (<5 мкм) аэрозоля (Пономаренко Г.Н. и соавт., 1998). Тема ингаляционной Сф-терапии выходит за рамки настоящей статьи; во всяком случае, ингаляция лишена дополнительного риска, связанного с бронхоскопией (Lee P. et al., 2009). В исследованиях (Баутин А.Е. и соавт., 2002; Козлов И.А., Попцов В.Н., 2005; Почепень О.Н. и соавт., 2011) методом введения Сф была бронхоскопия, в последней работе — также в целях профилактики дыхательной недостаточности после оперативных вмешательств. В исследовании О.Н. Почепень и соавторов (2011) больным с ожогами и термобингаляционной травмой вводили Сф с помощью фибробронхоскопа каждые 12 ч в течение 2–3 дней; у части пациентов курс повторяли. С учетом вышеизложенного показания к повторной бронхоскопии с единственной целью введения Сф вызывают сомнения.

В заключение следует отметить, что некоторые опубликованные данные об эффективности препаратов Сф при ОРДС, туберкулезе и других заболеваниях не находят подтверждения в мировой литературе и малопонятны теоретически. Очевидно, что для уточнения показаний к применению Сф в отсутствие его первичного дефицита требуются дальнейшие эксперименты на животных (Willson D.F., Notter R.H., 2011), планируемые и выполняемые таким образом, чтобы результаты были воспроизводимыми. Эксперименты с использованием бронхоскопии предпочтительно проводить на крупных животных, например телятах (Potgieter L.N. et al., 1984). При этом желательно избегать необоснованных экспериментов, когда отсутствует необходимое техническое обеспечение и возможность объективной оценки результатов.

## Список использованной литературы

- Баутин А.Е., Хубулава Г.Г., Фадеев А.А., Розенберг О.А.** (2003) Первый опыт применения препарата легочного сурфактанта для профилактики и лечения синдрома острого повреждения легких после операций на сердце и аорте. Вестн. хир. им. И.И. Грекова, 162(2): 79–83.
- Баутин А.Е., Осовских В.В., Хубулава Г.Г. и др.** (2002) Многоцентровое клиническое испытание сурфактанта-ВЛ для лечения респираторного дистресс синдрома взрослых. Клини. исслед. лек. средств в России, (2): 18–23.
- Багаев В.Г., Амчславский В.Г., Горюхов Д.В.** (2009) Сурфактант-терапия в комплексном лечении детей с синдромом острого повреждения легких. Анестезиол. и реаниматол., (1): 72–73.
- Гранов А.М., Розенберг О.А., Цыбулькин Э.К. и др.** (2001) Медицина критических состояний. Сурфактант-терапия дистресс-синдрома взрослых. Вестн. РАМН, 5: 34–38.
- Ерохин В.В., Лепеха Л.Н.** (1998) Сурфактантзависимый ателектаз при туберкулезе легких. Арх. патол. 60(5): 41–46.
- Кириллов Ю.А., Дубровская В.Ф., Сейлиев А.А. и др.** (1998) Влияние сурфактанта легкого крупного рогатого скота на течение блеомициноиндуцированной патологии легких крыс. Пульмонология, 3: 51–55.
- Кириллов Ю.А.** (2005) Морфогенез экспериментального фиброзирующего альвеолита и современные технологии его коррекции. Дис... д-ра мед. наук. ММА им. И.М. Сеченова, Москва, 49 с.
- Козлов И.А., Попцов В.Н.** (2005) Сурфактант-БЛ и ингаляционный оксид азота при остром респираторном дистресс-синдроме у кардиохирургических больных. Анестезиол. реаниматол., (6): 38–41.
- Ловачева О.В., Ерохин В.В., Черниченко Н.В. и др.** (2006) Результаты применения препарата сурфактанта в комплексной терапии больных деструктивным туберкулезом легких. Проблемы туберкулеза и болезней легких, 10: 12–17.
- Пономаренко Г.Н., Червинская А.В., Конавалов С.И.** (1998) Ингаляционная терапия. СЛП, Санкт-Петербург, 234 с.
- Почепень О.Н., Золотухина Л.В., Земец Е.А., Трояновский Е.С.** (2011) Опыт применения сурфактанта-БЛ при прямом и непрямым повреждении легких у пациентов с обширными ожогами в республике Беларусь. Скорая мед. помощь, 12(3): 44–47.
- Чекман И.С., Горчакова Н.О., Бублик В.Л., Яковлева Н.Ю.** (2010) Нанотехнологии в пульмонологии: перспективы разработки та впровадження нанопрепаратів. Укр. мед. часопис, 5(79): 48–51.
- Adhikari N., Burns K.E., Meade M.O.** (2004) Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst. Rev., 4: CD004477.
- Anzueto A., Baughman R.P., Guntupalli K.K. et al.** (1996) Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group. N. Engl. J. Med.; 334(22):1417–1421.
- Bernard G.R.** (1999) Innovative therapy. In: Russel J.A., Waley K.R. (eds.) Acute respiratory distress syndrome. Cambridge University Press, p. 233–250.
- Chronos Z.C., Midde K., Sever-Chronos Z., Jagannath C.** (2009) Pulmonary surfactant and tuberculosis. Tuberculosis (Edinb.), 89(Suppl. 1): S10–14.
- Cotran R.S., Kumar V., Robbins S.L.** (1994) Robbins' Pathologic Basis of Disease. Philadelphia: W.B. Saunders Co., p. 673–734.
- Davidson W.J., Dorscheid D., Spragg R. et al.** (2006) Exogenous pulmonary surfactant for the treatment of adult patients with acute respiratory distress syndrome: results of a meta-analysis. Crit. Care, 10(2): R41.
- Feldbaum D.M., Wormuth D., Nieman G.F. et al.** (1993) Exosurf treatment following wood smoke inhalation. Burns, 19(5): 396–400.
- Gadek J.E.** (1996) Consensus on surfactant and inhaled nitric oxide for ARDS. J. Aerosol. Med., 9(1): 155–162.
- Huang Y.C., Caminiti S.P., Fawcett T.A. et al.** (1994) Natural surfactant and hyperoxic lung injury in primates. I. Physiology and biochemistry. J. Appl Physiol., 76(3): 991–1001.
- Jargin S.V.** (2012a) Surfactant preparations for tuberculosis and other diseases beyond infancy: a letter from Russia. Tuberculosis (Edinb), 92(3): 280–282.
- Jargin S.V.** (2012b) Surfactant therapy of pulmonary conditions excluding those with primary surfactant deficiency and bronchoscopy as delivery method: an overview of Russian patents and publications. Recent Pat. Drug. Deliv. Formul., Nov 13 [Epub ahead of print].
- Kesecioglu J., Haitsma J.J.** (2006) Surfactant therapy in adults with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. Curr. Opin. Crit. Care, 12(1): 55–60.
- Lachmann B.** (1989) Animal models and clinical pilot studies of surfactant replacement in adult respiratory distress syndrome. Eur. Respir. J. Suppl., 3: 98s–103s.
- Lee P., Mehta A.C., Mathur P.N.** (2009) Management of complications from diagnostic and interventional bronchoscopy. Respirology, 14(7): 940–953.
- Lewis J.F., Jobe A.H.** (1993) Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. Am. Rev. Respir. Dis., 147(1): 218–233.
- Potgieter L.N., McCracken M.D., Hopkins F.M. et al.** (1984) Use of fiberoptic bronchoscopy in experimental production of bovine respiratory tract disease. Am. J. Vet. Res., 45(5): 1015–1019.
- Prabhakaran P.** (2010) Acute respiratory distress syndrome. Indian Pediatr., 47(10): 861–868.
- Spragg R.G., Lewis J.F., Walmrath H.D. et al.** (2004) Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. N. Engl. J. Med., 351(9): 884–892.
- Stevens T.P., Sinkin R.A.** (2007) Surfactant replacement therapy. Chest, 131(5): 1577–1582.
- Stoops J.K., Arora R., Armitage L. et al.** (2010) Certain surfactants show promise in the therapy of pulmonary tuberculosis. In Vivo, 24(5): 687–694.
- Taut F.J., Rippin G., Schenk P. et al.** (2008) 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 (Ventivite). Chest, 134(4): 724–732.
- Walmrath D., Günther A., Ghofrani H.A. et al.** (1996) Bronchoscopic surfactant administration in patients with severe adult respiratory distress syndrome and sepsis. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 154(1): 57–62.
- Willson D.F., Notter R.H.** (2011) The future of exogenous surfactant therapy. Respir. Care, 56(9): 1369–1388.
- Zhang L.N., Sun J.P., Xue X.Y., Wang J.X.** (2013) Exogenous pulmonary surfactant for acute respiratory distress syndrome in adults: A systematic review and meta-analysis. Exp. Ther. Med., 5(1): 237–442.

### Адрес для переписки:

Яргин Сергей Вадимович  
115184, Москва,  
пер. Климентовский, 6, кв. 82  
E-mail: sjargin@mail.ru

Получено 07.02.2013

## Реферативна інформація

### Противодиабетические препараты повышают риск переломов

Согласно сообщению доктора медицины Санди Мета (Sandhya Mehta) на 74-м Научном собрании Американской диабетической ассоциации, такие классы противодиабетических препаратов, как производные тиазолидиндиона (ТЗД) и сульфонилмочевины, сильно повышают риск переломов в сравнении с метформинном.

Таковы результаты ретроспективного анализа данных о 99 892 пациентах, принимавших метформин (77,8%), производные сульфонилмочевины (15,3%), ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (2,7%), ТЗД (2,7%), инкретины (0,81%) и меглитиниды (0,6%).

В течение 5 лет наблюдения переломы зарегистрировали у 7353 (7,4%) пациентов. Среди тех, кто принимал метформин, переломы выявили у 6,8%, производные ТЗД — у 10,9%, производные сульфонилмочевины — у 9,7%.

В сравнении с метформинном производные ТЗД достоверно повышали риск переломов на 40%, производные сульфонилмочевины — на 9%. Для остальных препаратов достоверное повышение риска в сравнении с метформинном не выявили.

Как отмечает доктор С. Мета, в предыдущих работах также констатировали повышение риска переломов для производных ТЗД, однако в этой работе впервые этот факт подтвердился для препаратов сульфонилмочевины. В случае с производными ТЗД возможным механизмом реализации подобного эффекта может являться снижение минеральной плотности костной ткани, стимуляция адипоцитов и угнетение остеокластной дифференциации. Что касается производных сульфонилмочевины, по мнению докладчика, делать какие-либо выводы рано, поскольку необходимо подтверждение выявленной взаимосвязи между их применением и риском переломов в дальнейших исследованиях.

**Mehta S., Teigland C., Kfuri A. et al.** (2014) Comparative Safety of Oral Antidiabetic Therapy on Risk of Fracture in Patients with Diabetes. American Diabetes Association 2014 Scientific Sessions, 15 June, Abstract 165-OR.

**Tucker M.E.** (2014) Sulfonylureas May Up Fracture Risk in Diabetes, Along With TZDs. Medscape, 15 June (<http://www.medscape.com/viewarticle/826774>).

Виталий Безшейко