

Применение ингаляционной терапии таурактантом в подостром периоде COVID-19

О.О. Воронкова[✉], voronkova.oo@gmail.com, А.А. Старжевская, В.Г. Скачек, Е.Ф. Рогова, Г.Б. Абдуллаева, О.Е. Буянова, М.В. Кожевникова, Ю.Н. Беленков

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119992, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

Резюме

Подострый период коронавирусной инфекции представлен временным промежутком от 4 до 12 нед. после острого заболевания, ассоциированного с вирусом SARS-CoV-2. Разновидностью симптомов в подострой стадии COVID-19 со стороны бронхолегочной системы является кашель, одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, что, в свою очередь, ухудшает качество жизни пациента. Несмотря на все достижения современной медицины, точного понимания механизмов развития данного состояния на настоящий момент нет. Также имеются ограничения в существующих методиках лечения пациентов. Успешное применение экзогенных форм сурфактанта в острый период инфекции SARS-CoV-2 стало отправной точкой в необходимости поиска новых терапевтических инструментов для данной категории пациентов. В работе описано клиническое наблюдение с применением ингаляционной терапии сурфактанта 150 мг/сут в течение 7 дней у пациента, перенесшего ковид-ассоциированную пневмонию с сохраняющимися вентиляционными нарушениями, снижением толерантности к физической нагрузке и характерными изменениями по данным мультиспиральной компьютерной томографии. Использовался сурфактант российского производства (таурактант) – лиофилизат для приготовления эмульсии для эндотрахеального, эндобронхиального и ингаляционного введения во флаконах по 75 мг. Препарат производится из легких крупного рогатого скота, относится к ATX R07AA30 (сурфактанты легочные в комбинации), фармакотерапевтическая группа – сурфактант. Изученная методика продемонстрировала эффективность и безопасность применения у данной категории пациентов, а также обеспечила возможность контроля заболевания и улучшения качества жизни.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, таурактант, диффузионная способность легких, вентиляционные нарушения, персистирование воспаления, фибротические изменения легких

Для цитирования: Воронкова О.О., Старжевская А.А., Скачек В.Г., Рогова Е.Ф., Абдуллаева Г.Б., Буянова О.Е., Кожевникова М.В., Беленков Ю.Н. Применение ингаляционной терапии таурактантом в подостром периоде COVID-19. *Медицинский совет.* 2023;17(4):50–56. <https://doi.org/10.21518/ms2023-084>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of inhaled tauractant therapy in the subacute period of COVID-19

Olga O. Voronkova[✉], voronkova.oo@gmail.com, Anastasia A. Starzhevskaya, Viktoria G. Skachek, Elena F. Rogova, Gulnora B. Abdullaeva, Olga E. Buyanova, Maria V. Kozhevnikova, Yuri N. Belenkov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The subacute period of coronavirus infection is a 4- to-12-week period after acute illness associated with the SARS-CoV-2 infection. A range of bronchopulmonary symptoms in the subacute period of COVID-19 includes cough, shortness of breath, reduced exercise tolerance, which, in turn, worsens the patient's quality of life. Despite all the achievements of modern medicine, there is still no exact understanding of the mechanisms of this condition. There are also limitations of current patients' treatments. The successful use of exogenous surfactant in the acute period of SARS-CoV-2 infection has become the starting point in the search for new therapeutic tools for this category of patients. The paper describes a clinical observation with the use of inhaled therapy with surfactant 150 mg/day for 7 days in a patient who underwent COVID-associated pneumonia with persistent ventilation disorders, decreased exercise tolerance, and characteristic changes identified due to the multispiral computed tomography examination. The treatment included the use of the Russian-manufactured surfactant (tauractant), a lyophilisate for suspension for endotracheal, endobronchial and inhalation administration, 75 mg vials. The drug is sourced from bovine lungs, refers to ATC R07AA30 (therapeutic combinations comprising pulmonary surfactants); pharmacotherapeutic group: surfactant. The studied treatment demonstrated the efficacy and safety of administration in this category of patients, and also ensured the disease control and improved quality of life.

Keywords: coronavirus infection, tauractant, diffusion capacity of lungs, ventilation disorders, persistence of inflammation, fibrotic changes in lungs

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении последних трех лет весь мир борется с новым видом РНК-вируса семейства коронавирусов – SARS-CoV-2. На сегодняшний день в мире заболело 642 379 243 чел., около 6 624 118 скончались¹ [1]. Высокая летальность обусловлена тем, что в 20% случаев заболевание протекает в тяжелой форме с развитием пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома [2]. В России число официально подтвержденных случаев COVID-19 по состоянию на декабрь 2022 г. составляет 21 635 764 чел., несмотря на то что в данный момент показатели суточной заболеваемости значительно ниже в сравнении с 2021 г. Основными симптомами, выявляемыми в остром периоде инфекции, являются респираторные проявления: сухой кашель, аносмия, появление одышки, гипоксия, развитие дыхательной недостаточности, а также лихорадка [3]. Однако не только острый период инфекции является поводом для беспокойства. По данным проведенного в Германии исследования известно, что около 13% людей испытывают ту или иную форму продолжающегося симптоматического COVID-19, проявляющуюся в период от 4 до 12 нед. после острого заболевания [4]. В то же время результаты опроса граждан США показали, что 17% ранее инфицированных взрослых испытывают от одного до нескольких долгосрочных последствий более чем через 4 нед. после инфицирования SARS-CoV-2 [5]. Также сообщается, что вероятность развития подострого периода не зависит от тяжести течения основной стадии заболевания [6]. Из наиболее значимых и требующих внимания симптомов в подострой стадии COVID-19 со стороны бронхолегочной системы следует отметить одышку, кашель, что, в свою очередь, отражается в изменении показателей функции внешнего дыхания [7]. В одноцентровом исследовании, проведенном в Лондоне, у 43,4% из 143 обследованных пациентов наблюдалось сохранение респираторных симптомов (одышки) через 60 дней после острого COVID-19 [5]. Также французские коллеги провели опрос 120 пациентов после 3 мес. выздоровления и пришли к выводу, что жалобы на одышку присутствуют у 42% исследуемых [8], а в США из 61 участника исследования – в 69% случаев [9]. Так как вирус SARS-CoV-2 ухудшает качество жизни не только в острый, но и в отдаленный период инфекции, перед научным сообществом стоит серьезная задача по изучению механизмов возникновения и поиску наиболее эффективных средств борьбы с возможными осложнениями с целью сохранения здоровья населения.

¹ WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available at: <https://covid19.who.int/>.

Представления о патофизиологии продолжающегося COVID-19

Механизмы, объясняющие стойкие симптомы после острого периода COVID-19, до конца не определены. На сегодняшний день лишь предложены некоторые гипотезы, такие как:

- последствия поражения органов после критического периода инфекции;
- персистенция вируса в потенциальных тканевых резервуарах любого органа и системы, не всегда доступных для идентификации с помощью тестирования ПЦР (полимеразная цепная реакция);
- перекрестная реактивность антител, специфичных к SARS-CoV-2, с белками организма-хозяина, приводящая к активации аутоиммунитета;
- повторное заражение SARS-CoV-2 [3].

О персистенции вируса говорят в случае, когда у пациентов на протяжении 90 дней после выздоровления остается положительным результат теста ПЦР с обратной транскрипцией в реальном времени (ОТ-ПЦР) [10], что, вероятно, в последующем способно приводить к истощению иммунитета и повторному инфицированию SARS-CoV-2. Также было показано, что субъединица белка S1 SARS-CoV-2 сохраняется как в неклассических (CD14⁺, CD16⁺), так и в промежуточных (CD14⁺, CD16⁺) моноцитах пациентов, перенесших острый период инфекции. Содержащийся S1 в моноцитах у пациентов в постковидном периоде может сохраняться в течение нескольких месяцев и лет, поэтому полученные данные могут лежать в основе механизмов персистенции вируса SARS-CoV-2 в отдаленном периоде COVID-19 [11]. Также высказывается предположение о роли дисфункции Т-клеток иммунитета в отдаленном периоде инфекции [12]. В то же время литературный обзор 98 источников показал, что картину продолжающегося COVID-19 нельзя отнести к одному патофизиологическому механизму и что ответственные за возникновение симптомов механизмы, вероятно, многофакторны и взаимосвязаны [13]. Более подробное понимание процессов возникновения постострого COVID-19 позволит выбрать подходящие терапевтические инструменты для борьбы с его последствиями.

Терапевтический подход к лечению пациентов с продолжающимся COVID-19

В настоящее время доступны минимальные терапевтические возможности для лечения последствий COVID-19. Неоднократно упоминается о применении легочной реабилитации для улучшения функции легких, в то же время систематический обзор 11 исследований с включением 677 участников с постострым COVID-19 не показал

убедительных данных в отношении клинического улучшения, возможно, в связи с высокой гетерогенностью включенных пациентов [14]. В проводимом в настоящее время двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании III фазы оценивается эффективность применения монтелукаста при легких и умеренных респираторных симптомах, длящихся более 4 нед. с момента заражения SARS-CoV-2 [15]. В другом исследовании, представленном американскими коллегами, предлагается использование антагонистов бета-хемокинов CCR5 в комбинации с ингибитором фактаткинов (CX3CR1), которые способны нарушать моноцитарно-эндотелиально-тромбоцитарную ось, лежащую, по их мнению, в вероятной основе развития персистенции воспаления [16].

Наблюдаемые способы свидетельствуют о недостаточной эффективности имеющейся терапии. Следует упомянуть удачный опыт применения ингаляционных форм сурфактанта у пациентов в острый период инфекции, что могло бы послужить перспективным направлением для подробного изучения действия препарата в подостром периоде.

Сурфактант

Альвеолоцит II типа – основной продуцент эндогенного сурфактанта, выполняющего иммуномодуляторную и механическую функцию для защиты организма человека от проникновения патогенов и поддержания дыхания соответственно. Сурфактант представляет собой смесь из 10% специфических белков A, B, C, D (SP-A, SP-B, SP-C, SP-D) и 90% липидов, включая фосфолипиды, жирные кислоты, холестерин и триглицериды. Более крупные гидрофильные SP-A и SP-D относятся к семейству белков-коллектинов, участвующих в системе врожденного иммунитета. Относительно небольшие и гидрофобные SP-B и SP-C играют важную роль в обеспечении биофизических свойств альвеол [17]. Молекулы SP-A и SP-D выполняют функцию потенциальных терапевтических инструментов при COVID-19, поскольку они обладают способностью к подавлению инфекций (в том числе вирусных) и иммуномодуляцией – способностью предотвращать чрезмерные воспалительные реакции [18]. Также ретроспективный анализ в когорте пациентов показал, что SP-D может быть прогностическим маркером заболевания COVID-19 и его исхода [19]. По данным литературы известно, что у 11 пациентов с ковид-ассоциированным острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) средней и тяжелой степени (CARDS) наблюдается заметное снижение уровня эндогенного легочного сурфактанта по сравнению с 15 здоровыми пациентами из контрольной группы. Для оценки сурфактанта был проведен бронхоальвеолярный лаваж менее чем через 72 ч после интубации пациентов с последующим исследованием уровня фосфолипидов (дипальмитоилфосфатидилхолина). Полученные результаты подтвердили целесообразность дальнейшего исследования и клинического испытания экзогенного сурфактанта [20].

На сегодняшний день результаты проведенных клинических испытаний использования сурфактанта в лечении ОРДС показали успехи в его применении в острый период

инфекции SARS-CoV-2. Российские исследователи использовали ингаляционную форму препарата в суточной дозе 150–300 мг при неинвазивной вентиляции легких у пациентов с ковид-ассоциированным ОРДС². При оценке эффективности и безопасности сурфактанта участники были разделены на две группы: основная группа (n = 33) – пациенты, принимавшие дополнительно сурфактант, и группа контроля (n = 32) – только со стандартной терапией согласно временным методическим рекомендациям по ведению зараженных вирусом COVID-19. В результате на пятый день терапии $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ значительно улучшилось в группе сурфактанта по сравнению с контрольной группой: 184 [155; 212] мм рт. ст. против 150 [91; 173] мм рт. ст., $p = 0,02$ [21].

Описан клинический случай применения сурфактанта в подостром периоде ковид-ассоциированной пневмонии. Так, у пациентки, получавшей на 2-м этапе реабилитационного лечения ингаляционный сурфактант 150 мг/сут в течение 5 дней, была зафиксирована положительная динамика клинических данных по окончании курса ингаляций (снижение частоты дыхательных движений до 16 в минуту, повышение SpO_2 до 90% на атмосферном воздухе и до 95% на инсuffляции увлажненного кислорода 5 л/мин, улучшение аускультативной картины), а также уменьшение объема интерстициального поражения легких до 45,2% (КТ-2) при выполнении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК) в динамике. Эти результаты позволяют судить об эффективности и безопасности применения данного метода в комплексной реабилитации пациента с ковид-ассоциированной пневмонией [22].

Таким образом, склонность к рецидивирующему течению осложнений вируса SARS-CoV-2 в постковидный период определяет необходимость поиска новых методов, направленных на патогенетические механизмы заболевания, а имеющиеся успешные данные использования экзогенных форм сурфактанта в острый период позволяют сделать вывод о возможном безопасном и эффективном применении препарата у пациентов с продолжающимися симптомами COVID-19. В данной статье мы представляем наглядный случай применения ингаляционной терапии сурфактантом из клинической практики у пациента, перенесшего ковид-ассоциированную пневмонию, с сохраняющимися вентиляционными нарушениями, снижением толерантности к физической нагрузке и постковидными изменениями по данным рентгенологического исследования.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мужчина, 73 года, пенсионер, впервые был госпитализирован в пульмонологическое отделение Университетской клинической больницы №1 (УКБ №1) в июне 2022 г. с жалобами на одышку при ходьбе, снижение толерантности к физической нагрузке, кашель с отделением мокроты преимущественно по утрам.

² Таурактант (Tauractantum). Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/active-substance/tauractant-4277>.

Анамнез жизни. Пациент курит более 50 лет по 1/2 пачки сигарет в день (индекс курящего человека – 53 пачка/лет), профессиональные вредности в прошлом отрицает. За рубеж в течение последних 3 мес. не выезжал, контактов с болеющими COVID-19 или лицами, недавно вернувшимися из эпидемиологически неблагоприятных регионов, не было.

Сопутствующие заболевания:

- гипертоническая болезнь;
- инфаркта миокарда в 2015 г., стентирование правой коронарной артерии;
- острое нарушение мозгового кровообращения в 2000, 2015 гг.;
- паркинсонизм с 2016 г.

Постоянно проводится терапия: лозартан 50 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, метопролол 50 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 100 мг, розувастатин 10 мг, проноран 50 мг.

Анамнез заболевания. В апреле 2022 г. после амбулаторно перенесенной острой респираторной вирусной инфекции в связи с дальнейшей прогрессирующей одышкой пациент был госпитализирован в Городскую клиническую больницу №67 им. Л.А. Ворохобова. При обследовании данных о наличии сердечной недостаточности не было получено (при эхокардиографии: полости сердца не расширены, фракция выброса 58%, систолическое давление в легочной артерии 22 мм рт.ст.). В рамках диагностического поиска выполнена компьютерная томография (КТ) ОГК от 04.2022 г.: КТ-картина диффузного поражения легких, соответствующая фиброзирующему альвеолиту, эмфиземе легких. Рекомендована консультация пульмонолога.

В мае 2022 г. обратился в консультационный центр УКБ №1 к пульмонологу, где в связи с отсутствием признаков хронической сердечной недостаточности, выявленных изменений по результатам КТ ОГК и недавно перенесенной повторной вирусной инфекции неизвестной этиологии было рекомендовано выполнение анализа крови по определению количественного содержания антител к вирусу SARS-CoV-2. Обнаружено повышение титра IgG – 235,92 (N < 10), IgM – 0,32 (N < 2), что может указывать на перенесенный COVID-19. Стоит отметить, что пациент не был вакцинирован от новой коронавирусной инфекции, и указанный результат позволяет сделать вывод о наличии естественно приобретенного иммунитета. Рекомендована госпитализация в пульмонологическое отделение. 15.06.2022 г. связи с прогрессированием вышеуказанных симптомов госпитализирован в отделение пульмонологии УКБ №1 для обследования, верификации диагноза и определения дальнейшей тактики лечения.

При осмотре в отделении общее состояние средней степени тяжести. Температура тела 36,6 °С. Рост 164 см, масса тела 79 кг, индекс массы тела 29,37 кг/м². Кожные покровы бледные, теплые на ощупь, видимые слизистые бледные. Ногтевая пластина в виде часовых стекол. При дыхании атмосферным воздухом сатурация кислородом (SpO₂) по данным пульсоксиметрии составила 91%. Частота дыхательных движений в покое 20–22 в минуту, при аускультации над легкими дыхание ослабленное, крепитация с обеих сторон, преимущественно в нижних

отделах. Тоны сердца ритмичные с частотой сердечных сокращений 98 ударов в минуту. Артериальное давление 120/80 мм рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не увеличена. Пастозность голеней и стоп. Варикозно расширенные вены нижних конечностей.

В биохимическом анализе крови клинически значимые показатели в пределах референсных значений, уровень лабораторно-воспалительных маркеров не повышен (С-реактивный белок 3,5 мг/л, нейтрофилы 0–5 мг/л).

По данным спирометрии нарушение вентиляции легких по рестриктивному типу легкой степени тяжести. Объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) / форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) 83%, ОФВ₁ 72% от должного, снижение ФЖЕЛ до 66% от должного.

Бодиплетизмография: общая емкость легких (ОЕЛ) 58% от должного. **Определение диффузионной способности легких (DLCO):** нарушение диффузионной способности легких средней степени тяжести, DLCO 44% от должного.

Тест шестиминутной ходьбы: низкая толерантность к физической нагрузке, тест был прерван после прохождения дистанции менее 50 м ввиду быстрого прогрессирования одышки и развития значимой десатурации до 88%.

По данным МСКТ ОГК: в обоих легких преимущественно в субплевральных отделах отмечается выраженное утолщение внутридолькового интерстиция, участки фиброза, тракционные бронхоэктазы. Определяются единичные буллы размером до 12 мм. Плевральные листки утолщены. Лимфатические узлы средостения всех групп увеличены количественно, размером до 15 мм. В стенках аорты, коронарных артериях определяются кальцинаты. В заключение определяется картина интерстициального поражения легких, с высокой вероятностью вызванная перенесенной ковид-ассоциированной двусторонней полисегментарной пневмонией (рис. 1).

Лечение. С момента поступления начата постоянная низкопоточная оксигенотерапия с помощью носовых канюль потоком 1–2 л/мин, на фоне которой SpO₂ держалась на уровне 98%. Продолжена проводимая

● **Рисунок 1.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 08.06.2022 до лечения

● **Figure 1.** Pre-treatment chest multispiral CT scan dated June 08, 2022



антигипертензивная, антиагрегантная терапия, терапия статинами и противопаркинсоническими препаратами. Также к терапии добавлен блокатор М-холинорецепторов – тиотропия бромид 0,018 мг/сут.

Несмотря на проводимое лечение, значимого клинического эффекта достигнуто не было, что послужило основой для поиска новых путей решения имеющейся проблемы. На базе кафедры госпитальной терапии №1 УКБ №1 в момент госпитализации пациента было начато исследование по применению терапии ингаляционными формами российского препарата таурактант в виде флакона «Сурфактант-БЛ» у пациентов, перенесших ковид-ассоциированную пневмонию с сохраняющимися вентиляционными нарушениями или персистированием воспаления. После получения информированного добровольного согласия, разъяснения условий участия в проводимой работе, прохождения отбора согласно критериям включения/невключения и заполнения анкеты качества жизни пациент был принят в исследование.

На 7-е сутки госпитализации была начата ингаляционная терапия таурактантом «Сурфактант-БЛ» 75 мг 2 раза в день через небулайзер в течение одной недели. По завершении курса пациент был выписан в относительно удовлетворительном состоянии на амбулаторный этап лечения со следующими рекомендациями: постоянная кислородная поддержка 1,5 л, тиотропия бромид 0,018 мг 1 раз в день 1 вдох. Показано повторное обследование через 3 мес. для оценки эффективности лечения в динамике, проведения повторного обследования и оценки результатов проведенной терапии.

В октябре 2022 г. при повторном обследовании: общее состояние с положительной клинической динамикой, отмечает уменьшение кашля, одышки, увеличение толерантности к физической нагрузке. По результатам теста шестиминутной ходьбы пройдено 320 м, значимой десатурации не зарегистрировано. Обращает на себя внимание отсутствие необходимости в постоянной оксигенотерапии.

Частота дыхательных движений в покое 18 в минуту. Аускультативно над всей поверхностью дыхание жесткое, в нижних отделах легких крепитация. Сатурация кислорода при атмосферном воздухе 95%. Тоны сердца ритмичные с частотой сердечных сокращений 78 ударов в минуту. Артериальное давление 110/75 мм рт. ст. Периферических отеков нет.

В анализах крови без существенной динамики.

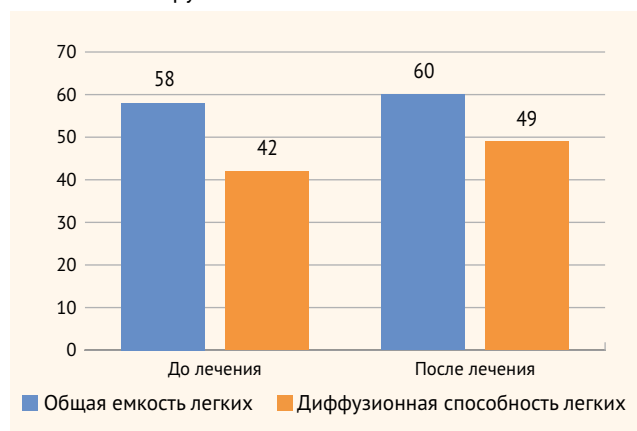
При проведении спирометрии отмечается некоторое улучшение показателей (ОФВ₁/ФЖЕЛ 83%, ОФВ₁ 72%, ФЖЕЛ 66%); а также показателей *бодиплетизографии*: увеличение ОЕЛ до 60% от должного; DLCO 49% от должного (рис. 2).

По результатам МКСТ ОГК в сравнении с данными от июня 2022 г. положительная динамика в виде уменьшения зон фиброза в нижних отделах легких, снижение утолщения внутридолькового интерстиция, участков эмфиземы (рис. 3).

Выявленные у пациента выраженные интерстициальные изменения легких в настоящее время расценены как сочетание ковид-ассоциированного поражения легких

● **Рисунок 2.** Изменение показателей функции внешнего дыхания после проведенной терапии сурфактантом

● **Figure 2.** Changes in pulmonary function test results after surfactant therapy



● **Рисунок 3.** Мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки от 11.10.2022: положительная динамика на фоне лечения

● **Figure 3.** Chest multispiral CT scan dated October 11, 2022: improvements during treatment



и идиопатического легочного фиброза, формирование зон матового стекла при ковид-ассоциированной инфекции по данным МСКТ не только как интерстициальный компонент воспаления, но и как возможное начало формирования начальных этапов фиброза, активации и созревания фибробластов. Также в литературе обсуждается возможность использования у такой категории пациентов антифибротической терапии, что, в свою очередь, требует формулировки стратегии будущих клинических исследований. Уменьшение зоны матового стекла по данным МСКТ ОГК после лечения сурфактантом, хорошо зарекомендовавшим себя во время коррекции острого респираторного дистресс-синдрома, позволяет планировать дальнейшие исследования применения сурфактанта и в постковидный период у пациентов с различным паттерном поражения легочной ткани и бронхов в результате вирусной инфекции. Также в нашем клиническом наблюдении отмечена незначительная положительная динамика диффузионной способности легких через 3 мес. после начала ингаляционной терапии изменений,

уже имевших место после перенесенной ковид-ассоциированной инфекции спустя 2 мес. от острого периода, что на данный момент вызывает интерес для расширения возможностей лечения в отсроченный период, особенно при наличии длительного персистирования и неполного разрешения воспалительных изменений легких в результате воздействия вирусной инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе применения ингаляционной терапии у пациента, перенесшего ковид-ассоциированную пневмонию с сохраняющимися вентиляционными

нарушениями, получена положительная динамика в виде улучшения качества жизни, увеличения толерантности к физической нагрузке, некоторое улучшение показателей диффузионной способности легких, а также уменьшения дальнейшего формирования зон фиброза по данным МСКТ ОГК. Полученные данные позволяют судить об эффективности и безопасности применения экзогенного сурфактанта – таурактанта в отдаленном периоде коронавирусной инфекции и требует дальнейшего наблюдения и изучения в большей популяции.



Поступила / Received 25.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised 10.03.2023

Принята в печать / Accepted 12.03.2023

Список литературы / References

- Chen J.M. Novel statistics predict the COVID-19 pandemic could terminate in 2022. *J Med Virol*. 2022;94(6):2845–2848. <https://doi.org/10.1002/jmv.27661>.
- Brosnahan S.B., Jonkman A.H., Kugler M.C., Munger J.S., Kaufman D.A. COVID-19 and Respiratory System Disorders: Current Knowledge, Future Clinical and Translational Research Questions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(11):2586–2597. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.120.314515>.
- Ramakrishnan R.K., Kashour T., Hamid Q., Halwani R., Tleyjeh I.M. Unravelling the Mystery Surrounding Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Front Immunol*. 2021;12:686029. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686029>.
- Thronicke A., Hinse M., Weinert S., Jakubowski A., Grieb G., Matthes H. Factors Associated with Self-Reported Post/Long-COVID-A Real-World Data Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(23):16124. <https://doi.org/10.3390/ijerph192316124>.
- Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
- Davis H.E., McCorkell L., Vogel J.M., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):133–146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>.
- Crook H., Raza S., Nowell J., Young M., Edison P. Long COVID-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374:n1648. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>.
- Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., Gouze H. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020;81(6):e4–e6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>.
- Chun H.J., Coutavas E., Pine A.B., Lee A.I., Yu V.L., Shallow M.K. et al. Immunofibrotic drivers of impaired lung function in postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *JCI Insight*. 2021;6(14):e148476. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.148476>.
- Vibholm L.K., Nielsen S.S.F., Pahus M.H., Frattari G.S., Olesen R., Andersen R. et al. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses. *EBioMedicine*. 2021;64:103230. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103230>.
- Patterson B.K., Francisco E.B., Yogendra R., Long E., Pise A., Rodrigues H. et al. Persistence of SARS CoV-2 S1 Protein in CD16+ Monocytes in Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 Months Post-Infection. *Front Immunol*. 2022;12:746021. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.746021>.
- Karlsson A.C., Humbert M., Buggert M. The known unknowns of T cell immunity to COVID-19. *Sci Immunol*. 2020;5(53):eabe8063. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abe8063>.
- Castanares-Zapatero D., Chalon P., Kohn L., Dauvin M., Detollenaere J., Maertens de Noordhout C. et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med*. 2022;54(1):1473–1487. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2076901>.
- Reinert G., Müller D., Wagner P., Martínez-Pozas O., Cuenca-Záldívar J.N., Fernández-Carnero J. et al. Pulmonary Rehabilitation in SARS-CoV-2: A Systematic Review and Meta-Analysis of Post-Acute Patients. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(12):3032. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12123032>.
- Mera-Cordero F., Bonet-Monne S., Almeda-Ortega J., García-Sangenís A., Cunillera-Puértolas O., Contreras-Martos S. et al. Double-blind placebo-controlled randomized clinical trial to assess the efficacy of montelukast in mild to moderate respiratory symptoms of patients with long COVID: E-SPERANZA COVID Project study protocol. *Trials*. 2022;23(1):19. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05951-w>.
- Patterson B.K., Yogendra R., Guevara-Coto J., Mora-Rodriguez R.A., Osgood E., Bream J. et al. Case series: Maraviroc and pravastatin as a therapeutic option to treat long COVID/Post-acute sequelae of COVID (PASC). *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1122529. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1122529>.
- Guagliardo R., Pérez-Gil J., De Smedt S., Raemdonck K. Pulmonary surfactant and drug delivery: Focusing on the role of surfactant proteins. *J Control Release*. 2018;291:116–126. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.10.012>.
- Madan T., Thielens N.M. Editorial: Updates on the role of surfactant proteins A and D in innate immune responses. *Front Immunol*. 2022;13:1113210. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1113210>.
- Salvioni L., Testa F., Sulejmani A., Pepe F., Giorgio Lovaglio P., Berta P. et al. Surfactant protein D (SP-D) as a biomarker of SARS-CoV-2 infection. *Clin Chim Acta*. 2022;537:140–145. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.10.013>.
- Schousboe P., Ronit A., Nielsen H.B., Benfield T., Wiese L., Scoutaris N. et al. Reduced levels of pulmonary surfactant in COVID-19 ARDS. *Sci Rep*. 2022;12(1):4040. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07944-4>.
- Avdeev S.N., Trushenko N.V., Chikina S.Y., Tsareva N.A., Merzhoeva Z.M., Yaroshetskiy A.I. et al. Beneficial effects of inhaled surfactant in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Respir Med*. 2021;185:106489. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106489>.
- Стуликова И.Ю., Цветкова А.В., Конева Е.С., Шаповаленко Т.В. Клинический случай применения ингаляционной сурфактант-терапии при тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии на 2-м этапе реабилитационного лечения. *Медицинский совет*. 2021;(16):78–84. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-78-84>.
- Стуликова И.Ю., Тsvetkova A.V., Koneva E.S., Shapovalenko T.V. Clinical case of nebulized surfactant therapy for severe COVID-19-associated pneumonia at the 2nd stage of rehabilitation treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(16):78–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-78-84>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Воронкова О.О.

Концепция и дизайн исследования – Воронкова О.О.

Написание текста – Воронкова О.О., Кожевникова М.В., Старжевская А.А.

Сбор и обработка материала – Скачек В.Г., Рогова Е.Ф., Абдуллаева Г.Б., Буянова О.Е.

Обзор литературы – Воронкова О.О.

Редактирование – Беленков Ю.Н.

Утверждение окончательного варианта статьи – Беленков Ю.Н.

Contribution of authors:*Concept of the article* – Olga O. Voronkova*Study concept and design* – Olga O. Voronkova*Text development* – Olga O. Voronkova, Maria V. Kozhevnikova, Anastasia A. Starzhevskaya*Collection and processing of material* – Viktoria G. Skachek, Elena F. Rogova, Gulnora B. Abdullaeva, Olga E. Buyanova*Literature review* – Olga O. Voronkova*Editing* – Yuri N. Belenkov*Approval of the final version of the article* – Yuri N. Belenkov**Информация об авторах:**

Воронкова Ольга Олеговна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119992, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4705-8037>; voronkova.oo@gmail.com

Старжевская Анастасия Александровна, клинический ординатор кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119992, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-3135-3680>; anastasiyap23@mail.ru

Скачек Виктория Григорьевна, студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119992, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0003-0464-3361>; viktorija9495x@mail.ru

Рогова Елена Филимоновна, заведующий отделением, врач-пульмонолог Университетской клинической больницы №1, Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119992, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

Абдуллаева Гульнора Бурхановна, врач-пульмонолог Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119992, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8756-4241>

Буянова Ольга Евгеньевна, врач-пульмонолог Университетской клинической больницы №1, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119992, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1

Кожевникова Мария Владимировна, к.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119992, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4778-7755>

Беленков Юрий Никитич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119992, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>; belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru

Information about the authors:

Olga O. Voronkova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4705-8037>; voronkova.oo@gmail.com

Anastasia A. Starzhevskaya, Clinical Resident of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3135-3680>; anastasiyap23@mail.ru

Viktoria G. Skachek, Student of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-0464-3361>; viktorija9495x@mail.ru

Elena F. Rogova, Head of the Department, Pulmonologist, University Clinical Hospital No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Gulnora B. Abdullaeva, Pulmonologist, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8756-4241>

Olga E. Buyanova, Pulmonologist, University Clinical Hospital No. 1, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

Maria V. Kozhevnikova, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4778-7755>

Yuri N. Belenkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy No. 1 of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3014-6129>; belenkov_yu_n@staff.sechenov.ru