

Роль сурфактанта в патогенезе бронхолегочной патологии

М.А. Харитонов, <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>, micjul11@yandex.ru

Ю.В. Рудаков, <https://orcid.org/0000-0001-7914-6173>, rudakov_yura@mail.ru

В.В. Салухов, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Н.И. Волошин, <https://orcid.org/0000-0002-3880-9548>, nikitavoloshin1990@gmail.com

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

Легочный сурфактант является важной структурой легких, обеспечивающей основные жизненно важные функции: снижение альвеолярного поверхностного натяжения и облегчение дыхания, предотвращение спадения дыхательных путей и обеспечение их проходимости, защита от инфекций и патологических факторов окружающей среды. Хотя нарушения гомеостаза сурфактанта обычно рассматриваются в контексте респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей, установлено, что многие заболевания легких у взрослых сопровождаются значительными нарушениями гомеостаза сурфактанта. Тем не менее доклинические и клинические исследования бронхолегочной патологии слишком часто упускают из виду потенциальную роль изменений качественного или количественного состава легочного сурфактанта в патогенезе и развитии симптомов заболевания. При многих заболеваниях легких вопрос о том, являются ли эти нарушения гомеостаза причиной или следствием, остается предметом дискуссий. В этом обзоре будут рассмотрены современные данные о составе, основных функциях легочного сурфактанта и роли его дисфункции в патогенезе наиболее часто встречающихся в практике пульмонологов, терапевтов и специалистов по реабилитации бронхолегочных заболеваний, в частности, таких, как острый респираторный дистресс-синдром взрослых, в т. ч. связанный с новой коронавирусной инфекцией, пневмонии различной этиологии и их последствия, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких. В обзоре представлен имеющийся в настоящий момент передовой опыт заместительной терапии препаратами экзогенного сурфактанта и перспективы фармакологической модуляции нарушений гомеостаза сурфактанта при вышеперечисленных нозологических формах.

Ключевые слова: сурфактант, сурфактантопатия, сурфактант-терапия, бронхолегочные заболевания, новая коронавирусная инфекция

Для цитирования: Харитонов МА, Рудаков ЮВ, Салухов ВВ, Волошин НИ. Роль сурфактанта в патогенезе бронхолегочной патологии. *Медицинский совет*. 2023;17(20):52–66. <https://doi.org/10.21518/ms2023-340>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of surfactant in the pathogenesis of bronchopulmonary pathology

Mikhail A. Kharitonov, <https://orcid.org/0000-0002-6521-7986>, micjul11@yandex.ru

Yuri V. Rudakov, <https://orcid.org/0000-0001-7914-6173>, rudakov_yura@mail.ru

Vladimir V. Salukhov, <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>, vlasaluk@yandex.ru

Nikita I. Voloshin, <https://orcid.org/0000-0002-3880-9548>, nikitavoloshin1990@gmail.com

Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

Pulmonary surfactant is an important structure of the lungs, providing basic vital functions: reducing alveolar surface tension and facilitating breathing, preventing collapse of the airways and ensuring their patency, protection against infections and pathological environmental factors. Although disturbances of surfactant homeostasis are usually considered in the context of respiratory distress syndrome in preterm infants, it has been established that many lung diseases in adults are accompanied by significant disturbances of surfactant homeostasis. However, preclinical and clinical studies of bronchopulmonary pathology too often overlook the potential role of changes in the qualitative or quantitative composition of pulmonary surfactant in the pathogenesis and development of disease symptoms. In many lung diseases, whether these disturbances in homeostasis are cause or effect remains contravertial field. This review will examine current data on the composition, main functions of pulmonary surfactant and the role of its dysfunction in the pathogenesis of the most frequently encountered bronchopulmonary diseases in the practice of pulmonologists, therapists and rehabilitation specialists, in particular, such as acute respiratory distress syndrome in adults, including associated with a new coronavirus infection, pneumonia of various etiologies and their consequences, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease. The review presents the current best practices of replacement therapy with exogenous surfactant preparations and the prospects for pharmacological modulation of surfactant homeostasis disorders in the above nosological forms.

Keywords: surfactant, surfactantopathy, surfactant-therapy, bronchopulmonary diseases, novel coronavirus infection

For citation: Kharitonov MA, Rudakov YuV, Salukhov VV, Voloshin NI. Role of surfactant in the pathogenesis of bronchopulmonary pathology. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(20):52–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-340>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Легочный сурфактант (ЛС) представляет собой уникальный липопротеиновый комплекс, который выстилает внутреннюю поверхность альвеол и дыхательных путей [1, 2]. Термин «сурфактант» является аббревиатурой словосочетания surface active agents (англ.) – переводится как поверхностно-активные вещества (ПАВ) [3]. С первого вдоха новорожденного сурфактант играет ключевую роль в физиологии дыхательной системы. Он снижает поверхностное натяжение на границе «воздух – жидкость» и предотвращает альвеолярный коллапс и спадение мелких дыхательных путей, стабилизирует альвеолокапиллярный барьер, предотвращает отек и обеспечивает эффективный газообмен и оксигенацию [2, 4].

В подавляющем большинстве случаев дисфункция ЛС опосредована различными патологическими процессами в легких: гипоперфузией (шок, тромбоз, эмболия и т.д.), неадекватной вентиляцией, воспалением, а также вызывается действием эндо- и экзотоксинов, метаболитов, лучевой энергии, табачного дыма и другими факторами.

В связи с чем существует понятие «сурфактантозависимых патологических процессов в легких», или «сурфактантопатии» [5, 6].

В настоящее время в реальной клинической практике проводится в основном заместительная терапия различными препаратами экзогенного сурфактанта, однако их эффективность при многих бронхолегочных заболеваниях доказана в основном в пилотных исследованиях, а порой имеет противоречивый характер [7–10], что требует выполнения рандомизированных клинических исследований (РКИ) по изучению возможностей сурфактант-терапии.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (coronavirus disease, COVID-19), этиологически связанная с коронавирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2), привлекла внимание медицинского сообщества к новым клиническим и фундаментальным проблемам возможных последствий заболевания и формирования хронической дыхательной недостаточности, которая значительно ухудшает качество жизни и может привести к инвалидизации. Все это способствовало активному изучению роли дисфункции системы ЛС, а также способах ее коррекции при новой коронавирусной инфекции и других бронхолегочных заболеваниях [11, 12].

В этом литературном обзоре будут рассмотрены современные представления о составе, основных функциях ЛС и роли его дисфункции в патогенезе основных бронхолегочных заболеваний, а также обсуждены имеющиеся в настоящее время перспективы фармакологической модуляции нарушения гомеостаза сурфактанта.

ЭНДОГЕННЫЙ ЛЕГОЧНЫЙ СУРФАКТАНТ: СОСТАВ, СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ

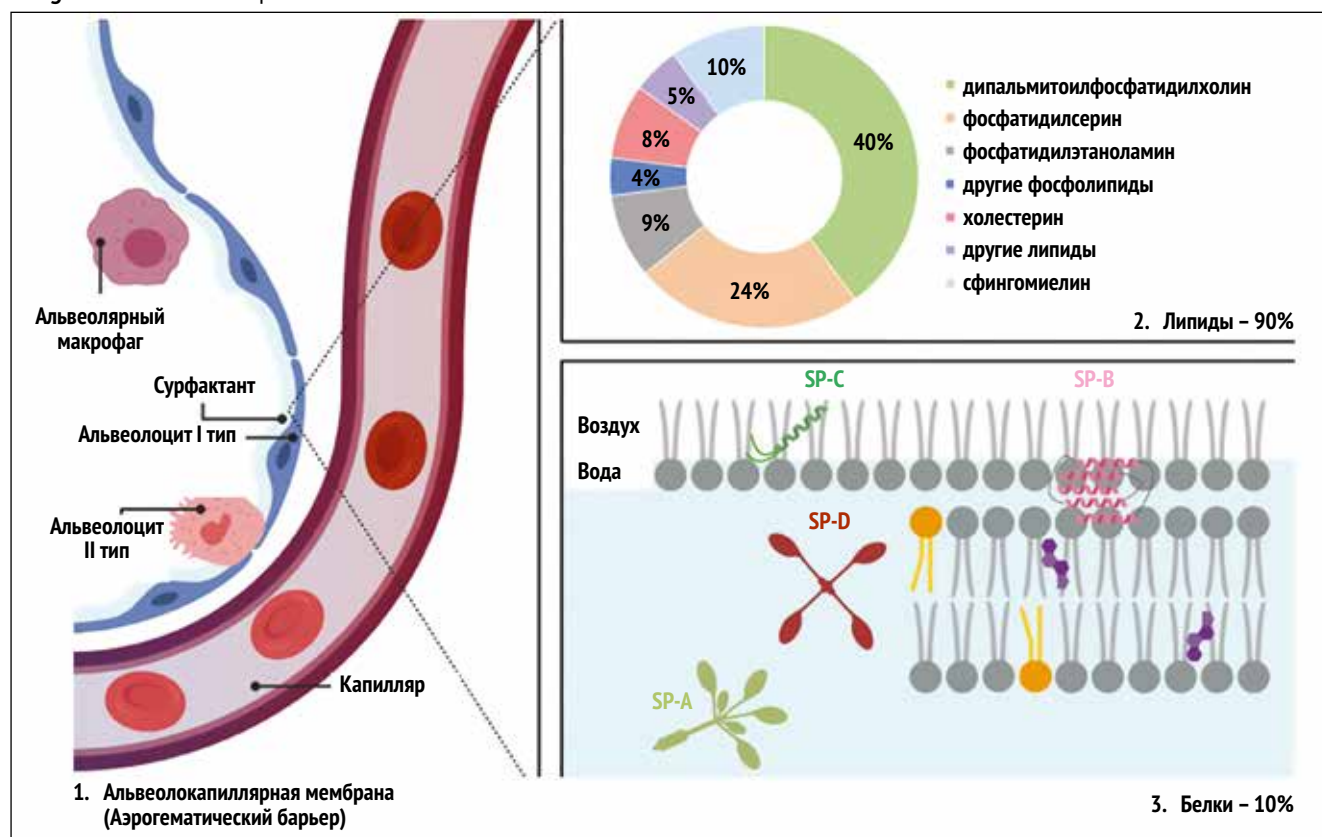
Легочный сурфактант состоит из сурфактанта дыхательных путей и альвеол (альвеолярный сурфактант), последний входит в состав аэрогематического барьера, который образован эндотелиальными клетками и базальной мембраной капилляров, прослойками интерстициальной ткани, базальной мембраной альвеолярного эпителия, альвеолоцитами (I типа – плоскими, выстилающими 95% поверхности альвеол и II типа – крупными, округлыми клетками с зернистой цитоплазмой, продуцирующими сурфактант), покрытых тонким слоем сурфактанта и альвеолярной жидкостью (рис. 1) [2].

Динамика обмена ЛС: до 10–40% всего количества сурфактанта обновляется в течение 1 ч, его поглощение осуществляется альвеолоцитами II типа (которые в дальнейшем его вновь секретируют), а также альвеолярными макрофагами. Частично он попадает в воздухоносные пути. Полупериод жизни отдельных компонентов сурфактанта колеблется от 2,5 до 11 ч [13]. ЛС представляет собой ПАВ, находящееся в тонком слое жидкости, выстилающем поверхность мелких дыхательных путей, и располагающийся на границе раздела фаз «воздух – альвеолярный гликокаликс» [14].

Компоненты сурфактанта синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме альвеолоцитов II типа и клетках Клара (безволосковые бронхиолярные клетки) терминальных бронхиол из веществ плазмы крови, далее транспортируются в комплекс Гольджи, где они модифицируются. Компоненты ЛС накапливаются во внутриклеточных органеллах под названием ламеллярные тельца и выделяются из клетки путем экзоцитоза. Экспрессия белков ЛС обнаружена в эпителии бронхов и бронхиол, их локальный синтез, а также освобождение ФЛ возможно в эпителиальных клетках трахеи. Сурфактант трансформируется в трубчатый миелин, который может сохраняться в виде пула для последующего использования, либо поступления к границе сред «воздух – жидкость» с образованием пленки, поддерживающей стабильность альвеол. Инактивация ЛС в альвеолах происходит без значительных изменений количества его компонентов. Переработанные ФЛ возвращаются назад к альвеолоцитам II типа и хранятся в пластинчатых тельцах до необходимости повторного использования. Избыточное количество ЛС утилизируется в лизосомах альвеолярных макрофагов. Синтез сурфактанта стимулируют глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, эстрогены, адреналин и норадреналин [3, 5].

Таким образом, структурная организация ЛС у всех млекопитающих и у человека имеет одинаковое

- **Рисунок 1.** Схематическое изображение аэрогематического барьера
 ● **Figure 1.** Schematic representation of the aero-hematic barrier



Примечание: 1. альвеолярный эпителий (альвеолоциты I и II типа), альвеолярные макрофаги и легочный сурфактант; 2. липиды; 3. белки сурфактанта: SP-A, сурфактантный белок А; SP-B, сурфактантный белок В; SP-C, сурфактантный белок С; SP-D, сурфактантный белок D.

строение. В его составе принято выделять наружную пленку – мембрану толщиной 8–10 нм, расположенную непосредственно на границе раздела фаз «воздух – жидкость» (собственно ЛС), и связанный с ней, погруженный в гипофазу, резервный ЛС (тубулярный миелин). Все вместе получило название «сурфактантный альвеолярный комплекс», или «сурфактантная система легких» [3, 5, 15].

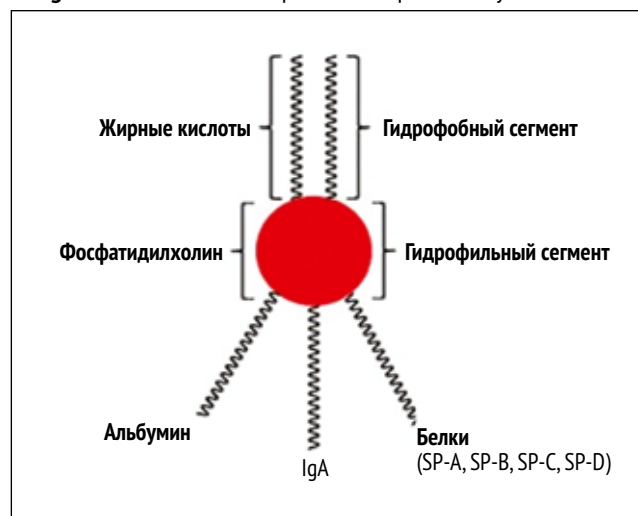
Сурфактантный альвеолярный комплекс на 80–90% состоит из липидов (включая фосфолипиды, жирные кислоты, холестерин и триглицериды), на 8–10% – из сурфактантных протеинов (англ.: surfactant protein; SP) – гидрофильных SP-A (5,3%), SP-D (0,6%) и гидрофобных SP-B (0,7%), SP-C (0,4%) и на 2–4% из углеводов [4]. Необходимо отметить, что состав ЛС может отличаться в зависимости от источника (виды животных) измерения и метода экстракции (либо из жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), либо из цельной измельченной ткани) [16].

SP-A- и SP-D-белки играют важную роль в иммунной защите против бактерий, вирусов и грибов, тогда как SP-B и SP-C снижают поверхностное натяжение альвеол, тем самым предотвращают их коллапс во время выдоха и обеспечивают достаточный газообмен [13]. Недавно в легочной ткани были обнаружены два новых поверхностно-активных белка – SP-G и SP-H, которые проявляют физико-химическое сходство с SP-B и SP-C, однако их биологическая роль непонятна [17]. Помимо специфических белков, в составе ЛС также выявлены

сывороточный альбумин, IgG и IgA, белки системы комплемента (рис. 2) [18]. Точный состав всех белков ЛС остается пока неизвестным.

Наличие ФЛ имеет решающее значение для легочного гомеостаза, поскольку их отсутствие, дефицит или инактивация коррелируют с тяжелыми легочными заболеваниями [15]. Около 70–75% ФЛ составляют фосфатидилхолины (ФХ), 60–65% из которых – дипальмитоил-

- **Рисунок 2.** Дополнительные компоненты легочного сурфактанта
 ● **Figure 2.** Additional components of pulmonary surfactant



фосфатидилхолин (ДПФХ) и около 10% – фосфатидилглицерин (ФГ). Среди ФЛ обнаружены небольшие количества фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина, фосфоинозитидов и сфингомиелина. Кроме того, в эту липидную фракцию входят нейтральные липиды (около 5%), холестерин (около 8%) и биоактивный плазмалоген (около 2%) [16].

Углеводные молекулы ЛС представлены глюкозой, галактозой, сиаловой кислотой, фруктозой и галактозаминном [13]. Их функция и структура практически не изучены. Предполагается, что углеводные молекулы обеспечивают перемещение ЛС внутри клетки, его формирование и выделение на поверхность альвеолы [1].

Таким образом, в настоящее время описано множество функций ЛС, основными из которых являются следующие: снижение поверхностного натяжения на границе раздела «воздух – жидкость» и тем самым предотвращение коллапса мелких дыхательных путей в конце выдоха; формирование противоотечного барьера и предотвращение затопления альвеол жидкостью за счет снижения гидростатического давления в легочных капиллярах; обнаружение и уничтожение патогенных бактерий, вирусов и грибков; защита от факторов агрессии окружающей среды; противовоспалительная, регенераторная, антиоксидантная, мукорегуляторная и иммуномодулирующая [3–5, 13].

В целом количественное (избыток или недостаток) и/или качественное изменение состава эндогенного ЛС, т. е. его дисфункция, приводит как к ателектазу, так и отеку легких, а также нарушает иммунную защиту. Вопрос о том, являются ли эти изменения причиной или следствием, остается предметом дискуссий [10].

Далее мы рассмотрим роль нарушения гомеостаза ЛС в патогенезе распространенных бронхолегочных заболеваний у взрослых и возможности коррекции этих нарушений.

РОЛЬ НАРУШЕНИЯ ГОМЕОСТАЗА ЛЕГОЧНОГО СУРФАКТАНТА В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕКОТОРЫХ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ВЗРОСЛЫХ

Диагностика нарушений гомеостаза ЛС осуществляется различными методами: определение поверхностной активности ЖБАЛ; изучение качественного и количественного содержания липидного и белкового компонентов в сопоставлении с результатами цитологического исследования клеточного осадка ЖБАЛ; иммуногистохимическое и ультраструктурное изучение легочной ткани и генетического анализа.

Существует несколько заболеваний, в патогенезе которых основная роль принадлежит качественным и количественным аномалиям ЛС. Наиболее часто встречающиеся бронхолегочные заболевания у взрослых, в патогенезе которых играет важную роль дисфункция ЛС, отражены в *табл. 1* [10].

Результаты изучения содержания SP-A, SP-D и липидов в ЖБАЛ при различных легочных заболеваниях обобщены в *табл. 2* [1].

Сведения об участии легких в липидном обмене ограничены. Тем не менее современные данные демонстрируют, что легкие поддерживают активный липидный обмен, особенно в альвеолярной области, где гомеостаз сурфактанта тщательно регулируется для обеспечения непрерывной оптимальной функции в каждом дыхательном цикле. Основные механизмы нарушения обмена липидов в альвеолах при распространенных легочных заболеваниях у взрослых перечислены в *табл. 3* [19].

ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) патоморфологически характеризуется диффузным альвеолярным повреждением (ДАП), соответственно, поражением клеток легочного эндотелия и альвеолярного эпителия, что приводит к повышенной проницаемости альвеолокапиллярной мембраны (АКМ) (*рис. 1*), затоплению альвеолярного пространства и отеку интерстициальной ткани, снижению податливости легких, дисбалансу коэффициента вентиляции и перфузии легких, уменьшению дыхательной поверхности легких и рефрактерной гипоксемии [6, 11, 20].

Нарушения гомеостаза ЛС при ОРДС в первую очередь связаны с проникновением в альвеолярное пространство белков плазмы (фибриногена, альбумина, глобулинов, гемоглобина и др.), медиаторов воспаления, свободных радикалов и протеаз [7, 19].

Во вторую очередь, наряду со снижением основных классов ФЛ, наблюдается увеличение содержания минорных компонентов и ненасыщенных жирных кислот, уменьшение сурфактантных протеинов, аномалия структурной организации ЛС [1, 4, 10, 19]. Важный вклад в дисфункцию ЛС в патогенезе ОРДС вносит нарушение локального иммунитета и барьерной функции, способствующие развитию вторичной нозокомиальной пневмонии, в т. ч. вентилятор-ассоциированной [7, 20].

Хотя терапия экзогенным сурфактантом улучшает оксигенацию и растяжимость легких на моделях ОРДС у животных, клинические испытания не показали каких-либо преимуществ в отношении смертности у людей [20]. Данные о влиянии экзогенного введения сурфактантов на смертность при ОРДС у взрослых на протяжении многих лет противоречивы [21], а недавний метаанализ (одиннадцать РКИ с 3 038 пациентами) показал отсутствие значимого влияния на смертность и улучшение оксигенации [9]. Помимо отсутствия снижения смертности, препараты экзогенного сурфактанта при эндоскопическом введении могут вызывать краткосрочную гипоксемию и гипотензию за счет побочной реакции на бронхоскопию [22]. Однако многие исследователи [4, 7, 20, 23], в т. ч. сами авторы метаанализа [9], признают наличие в нем ограничений, в частности неоднородность групп пациентов, включающих как ОРДС, возникший вследствие первичного повреждения легких за счет пневмонии, аспирации и др., так и «вторичный» ОРДС, обусловленный поражением легких в рамках полиорганной недостаточности при внелегочном сепсисе,

● **Таблица 1.** Наиболее часто встречающиеся бронхолегочные заболевания и некоторые факторы риска у взрослых с дисфункцией легочного сурфактанта

● **Table 1.** The most common bronchopulmonary diseases and some risk factors in adults with pulmonary surfactant dysfunction disorders

Легочное заболевание	Модель	Фосфолипиды	Сурфактантные белки	Поверхностная активность
РДСВ	Мыши (СП-Б +/-)	Нет данных	↓	↓↓↓
Легочный альвеолярный протеиноз	Человек	↑↑↑ (↑ % ФИ, ↓ % ФГ и % ФЭ)	↑ все	↓ в мутациях ABCA3
	Мыши (GM-CSF +/-)	↑↑↑	= или ↑ СП-А	«=»
	Мыши	«=»	Нет данных	↓↓↓
Пневмоцистная пневмония	Мыши	«=»	Нет данных	↓↓↓
	Человек (дети и взрослые)	= всего (↓ или = % ДПФХ)	Нет данных	«=»
	Морские свинки (ОА)	= всего, ФХ, ФИ, ФЭ и ФГ	Нет данных	↓↓
Бронхиальная астма	Человек (дети и взрослые)	= всего (↓ % ДПФХ)	Нет данных	↓↓↓
	Мыши (<i>Aspergillus fumigatus</i>)	Нет данных	↓ СП-Б	↓↓↓
	Крысы (блеомицин)	↑ всего	= СП-А	↓↓
	Мыши (блеомицин)	↑ всего (↑ ФХ и ФГ, ↓ ФИ)	Нет данных	↓↓
	Мыши (TGF-β1)	Нет данных	↓ СП-Б и СП-С	↓↓
	Мыши (кремнезем)	↑ всего	↑ СП-А	Нет данных
Табакокурение	Мыши	= или ↑ всего (↓ % ФХ, ↑ окФХ)	= СП-Б	Нет данных
	Крысы	= всего (↓ % ДПФХ)	↓ СП-А, СП-Б	↓↓
	Человек (здоровые курильщики)	= или ↓ всего (↑ % ФЭ, ↑ % ФГ, ↓ % ФХ)	↓ СП-А, СП-Д	↓↓
ХОБЛ	Человек	= или ↓ всего (= или ↓ % ФГ, % ФХ)	↓ СП-А, = СП-Б, СП-С, СП-Д	Нет данных
Курение электронных сигарет	Мыши	↑ всего (↑ ДСФХ, МПФХ, = ДПФХ)	↓ СП-А, СП-Д	Нет данных
	Человек	Нет данных	Нет данных	Нет данных

Примечание: = не изменен; ↑ повышен; ↓ снижен; ↓↓↓ резко снижен.

ABCA3 – белок семейства АТФ-связывающих кассетных белков (ABC-белков), подсемейства А, член 3; ДПФХ – дипальмитоилфосфатидилхолин; ДСФХ – дистеароилфосфатидилхолин; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор; МПФХ – монопальмитоилфосфатидилхолин; окФХ – окисленный фосфатидилхолин; ФХ – фосфатидилхолин; ФЭ – фосфорилэтаноламин; ФГ – фосфатидилглицерин; ФИ – фосфатидилинозитол; СБ – сурфактантный белок; ТФР-β1 – трансформирующий фактор роста-β1; РДСВ – респираторный дистресс-синдром взрослых; БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

● **Таблица 2.** Содержание SP-A, SP-D и липидов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа при различных легочных заболеваниях

● **Table 2.** The concentrations of SP-A, SP-D and lipids in bronchoalveolar lavage fluid in various pulmonary diseases

Заболевания	SP-A	SP-D	Липиды
ЛАП	↑	↑	↑
ОРДС	↓	Н/Д	↓
ИЛФ	↓	«=»	↓
Саркоидоз	↑	«=»	«=»
Бактериальная пневмония	↓	Н/Д	↓
Табакокурение	↓	↓	«=»
Бронхиальная астма	↓	Н/Д	«=»

Примечание: ↓ уменьшение; ↑ увеличение; = не изменен.

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; Н/Д – нет данных; ЛАП – легочный альвеолярный протеиноз.

неторакальных травмах и других причинах. Поэтому у таких пациентов смерть могла быть обусловлена не только острой дыхательной недостаточностью, но и возможным следствием мультиорганной дисфункции. Также на результаты исследований, включенных в метаанализ [9], могли повлиять другие факторы: время, дозы, длительность, способы и методики введения препаратов; лекарственная форма сурфактанта; неоднородность конечных точек исследований.

Таким образом, влияние экзогенного сурфактанта на летальность не доказано, однако во многих работах продемонстрировано снижение сроков респираторной поддержки и пребывания в блоках интенсивной терапии, улучшение показателей газообмена [7, 24, 25]. Современные исследования показывают, что лечение липонуклеотидами, важными предшественниками синтеза фосфолипидов сурфактанта, купирует индуцированное вирусом гриппа острое повреждение легких (ОПЛ) у мышей [26], демонстрируя, что модуляция ЛС может иметь перспективу в лечении ОПЛ и ОРДС у людей.

● **Таблица 3.** Патофизиология нарушения обмена липидов в альвеолах при распространенных легочных заболеваниях
 ● **Table 3.** Pathophysiology of alveolar lipid metabolism disorders in common pulmonary diseases

Заболевания	Механизм нарушения обмена липидов
Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС/РДСВ)	Накопление нейтральных липидов
	Дефицит липидов сурфактанта
	Повышенная ФЛ-опосредованная полимеризация фибрина
	Аномалия сурфактантных липидов
	Нарушенный транспорт липидов
	Протективная роль сфинголипидов
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)	Дефицит липидов сурфактанта
	Нарушенный обратный транспорт липидов
	Повреждение альвеолоцитов 2-го типа
	Нарушенная альвеолярная архитектура
	Нарушение передачи сигналов сфинголипидов альвеолярным макрофагам
	Нарушенный метаболизм липидов в альвеолярных макрофагах
	Снижение метаболизма липидов в альвеолоцитах 2-го типа
	Стресс эндоплазматического ретикулума в альвеолоцитах 2-го типа
	Повреждение альвеолоцитов 2-го типа
	Нарушенный метаболизм липидов в альвеолярных макрофагах
	Нерегулируемое производство эйкозаноидов
Легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП)	Накопление люминального сурфактанта
	Накопление холестерина
	Нарушенный транспорт липидов
	Взаимодействие липидов «хозяин – патоген»
	Диффузное альвеолярное повреждение
Грипп	Липидопосредованная защита хозяина
	Взаимодействие липидов «хозяин – патоген»
SARS и SARS-CoV-2	Диффузное альвеолярное повреждение
	Гиперплазия альвеолоцитов 2-го типа

Отсутствие доказанной в метаанализах клинической эффективности экзогенного сурфактанта способствовало тому, что за рубежом нет препаратов сурфактанта, разрешенных для лечения ОРДС у взрослых пациентов. В России в 2003 г. препарат Сурфактант-БЛ, синтезированный из легких крупного рогатого скота, максимально приближен по своему составу к ЛС человека. Препарат

содержит ФЛ – 75–82%; нейтральные липиды – 5–6%; свободный холестерин и его эфиры – 9–11%; СП-Б и СП-С суммарно – 1,8–2,5%; величина частиц – 0,2–0,5 мкм, агрегатов – 1,5 мкм, оптимальных для альвеолярного осаждения.

Сурфактант-БЛ был разрешен для лечения ОРДС у взрослых, эффективность которого продемонстрирована при повреждениях легких различной этиологии [24]. Необходимо отметить, что препарат Сурфактант-БЛ выпускается с 2008 г. компанией ООО «Биосурф» (Санкт-Петербург, Россия). В 2023 г. он прошел повторную регистрацию с международным непатентованным наименованием Таурактант в компании ООО «Аксельфарм» (Москва) в форме выпуска лиофилизата для приготовления эмульсии для эндотрахеального, эндобронхиального и ингаляционного введения во флаконах по 75 мг (ATX R07AA30).

В клинических рекомендациях Федерации анестезиологов и реаниматологов (ФАР), утвержденных в 2020 г., учитывая позиции доказательной медицины, не рекомендуется рутинное применение сурфактант-терапии при ОРДС. Однако с учетом данных многоцентровых РКИ и положительного отечественного опыта акцентируется внимание на возможной пользе сурфактант-терапии у пациентов с ОРДС, ассоциированным с прямым повреждением легких [27].

ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ, ВЫЗВАННЫЙ SARS-COV-2

Постмортальные исследования пациентов, умерших от ОРДС, вызванного SARS-CoV-2, показали снижение экспрессии генов сурфактантных белков в легких [28], что имеет сходную патофизиологию с РДС новорожденных [7], при котором эффективность сурфактант-терапии доказана в РКИ. Исследования ЖБАЛ и эндотрахеального аспирата у пациентов с тяжелым течением COVID-19 демонстрируют дефицит ЛС, как предполагается, вследствие прямого цитопатического повреждения вирусом SARS-CoV-2 альвеолоцитов 2-го типа, являющихся основным местом синтеза, секреции и рециркуляции ЛС [29]. Другим косвенным механизмом является активация альвеолярных макрофагов, в результате чего происходит чрезмерный воспалительный ответ, который приводит к цитокиновому шторму (синдром активации макрофагов) с последующим повреждением иммунных клеток и компонентов АКМ [11, 18].

Еще одним механизмом, способствующим изменению качественного состава ЛС и нарушению его функции, может быть выработка аутоантител IgA против белков сурфактанта В и С у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [30]. Также установлено, что деградация альвеолярного гликокаликса может опосредовать повреждение легких путем нарушения функции сурфактанта независимо от повреждения альвеолярных эпителиальных клеток [14].

В целом повышенная проницаемость АКМ, регистрируемая при ОРДС, вызванным SARS-CoV-2, способствует просачиванию сурфактантных белков в кровь, что

определяется повышенным содержанием их в циркуляции. Поэтому SP-A и SP-D могут быть важными клиническими маркерами повреждения АКМ, опосредованного инфекцией SARS-CoV-2, и служить ориентиром для старта сурфактант-терапии [11].

Экспериментальные данные, выполненные на клеточной линии Vero, демонстрируют, что рекомбинантный фрагмент сурфактантного белка D человека (rfhSP-D) блокирует связывание S-белка SARS-CoV-2 с АПФ-2-рецептором (ангиотензинпревращающий фермент 2), в результате чего происходит ингибирование репликации вируса SARS-CoV-2 примерно в 5,5 раза более эффективное, чем у противовирусного препарата ремдесивир (100 мкМ) [31]. Полученные результаты свидетельствуют о возможном использовании в будущем rfhSP-D в качестве ингибитора S-белка SARS-CoV-2 *in vivo* (как противовирусный препарат) и теоретически обосновывают перспективы применения сурфактант-терапии при новой коронавирусной инфекции.

Первые результаты применения сурфактант-терапии ОРДС взрослых, обусловленного COVID-19, оказались весьма многообещающими: экзогенный сурфактант приводил к улучшению параметров оксигенации, увеличению статической податливости легких [2, 23]. Кроме того, в одном из исследований была выявлена положительная тенденция к снижению смертности [8]. Раннее введение ЛС сокращало продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и уменьшало время отлучения от вентилятора [32]. Вероятно, раннее начало терапии экзогенным сурфактантом до проведения интубации трахеи и ИВЛ окажется еще более эффективным [23, 33]. Предположительно, такая терапия снизит риск прогрессирования заболевания, уменьшит потребность в интубации трахеи и ИВЛ и, возможно, положительно повлияет на летальность [33].

Один из доступных в настоящее время методов доставки сурфактанта – ингаляционный. Развитие технологий привело к широкому внедрению в клиническую практику электронно-сетчатых меш-небулайзеров с вибрирующей сеткой, которые улучшили легочную депозицию лекарственных препаратов и сократили время процедуры. Важно, что при использовании ингаляторов нового поколения ультраструктура и целостность сурфактанта, его характеристики не изменяются [34]. Установлено, что меш-небулайзер, в сравнении со струйным небулайзером, доставляет в дыхательные пути в 3 раза больше препарата с радиоактивной меткой [35]. В моделях на животных небулайзерная терапия сурфактантом сопровождалась меньшей частотой неблагоприятных гемодинамических эффектов по сравнению с болюсным введением, приводила к улучшению однородности распределения препарата [2, 23]. Предварительные данные позволяют предположить, что у пациентов с ОРДС, связанным с COVID-19, находящихся на неинвазивной ИВЛ (НИВЛ) или получающие высокопоточную кислородотерапию [36], использование небулайзерного сурфактанта будет оказывать дополнительный положительный эффект на исход заболевания [24, 37].

Таким образом, успех сурфактант-терапии тяжелых форм COVID-19 был задокументирован в нескольких пилотных исследованиях и побудил медицинское сообщество провести крупные международные клинические исследования фазы 2, которые ведутся в настоящее время [38]. С 2021 г. сурфактант-терапия включена во Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции» Минздрава России [39].

ВНЕБОЛЬНИЧНАЯ ПНЕВМОНИЯ

Внебольничная пневмония (ВП) – наиболее частая причина острого повреждения легких (ОПЛ) и ОРДС, по патофизиологической характеристике представляет собой инфекционный альвеолит, чаще всего вызываемый респираторными вирусами (23%), грамотрицательными или грамположительными бактериями (11%) и смешанными вирусно-бактериальными инфекциями (3%), при этом в 62% случаев возбудители не выявляются. Реже пневмония возникает в результате грибковых или паразитарных инфекций (1%), хотя риск их возникновения увеличивается у лиц с ослабленным иммунитетом [6]. В последние годы клиническое использование экспресс-молекулярных методов показало, что такие вирусы, как грипп, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), аденовирус и коронавирус SARS-CoV-2, возможно, являются первоначальной причиной ВП, наряду со смешанными вирусно-бактериальными инфекциями *S. pneumoniae* и *S. aureus* [6, 40, 41].

Качественные и количественные аномалии ЛС, возникающие вследствие пневмонии, подобны изменениям при ОРДС, только менее выражены [1, 10]. Респираторные образцы, полученные от пациентов с бактериальной пневмонией с помощью БАЛ, показали уменьшение фосфатидилхолина, фосфатидилглицерола и сниженную концентрацию СБ-А [1]. Поскольку эпителий легких постоянно подвергается воздействию окружающей среды, ЛС обеспечивает первую линию защиты от инфекции, усиливая удаление патогенов, модулируя реакцию воспалительных клеток и оптимизируя биофизическую активность легких. Данные, полученные *in vitro*, свидетельствуют о том, что ЛС может влиять на различные компоненты противоинфекционной защиты. Сурфактант увеличивает фагоцитозную активность макрофагов, подавляет пролиферацию лимфоцитов, уменьшает выделение медиаторов воспаления и обладает антибактерицидными и антивирусными свойствами [4]. Сурфактант как поверхностно-активный агент, «мыло», может проникать в оболочку вируса, расщеплять ее и высвобождать содержимое в окружающую среду.

В патогенезе ответа на микробную инвазию легочной ткани одну из ключевых ролей играют сурфактантные белки SP-A и SP-D, которые участвуют в каскаде реакций как врожденного, так и адаптивного иммунитета [6, 42]. Установлено, что SP-A и SP-D являются членами семейства коллектинов (коллагенсодержащие лектины С-типа), входящих в суперсемейство лектинов С-типа (C-type

lectin receptors, CLRs), которые относятся к системе паттерн-распознающих рецепторов (англ. pattern-recognition receptors, PRRs) [43]. Поэтому SP-A и SP-D участвуют в распознавании патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (англ. pathogen associated molecular patterns – PAMPs) бактерий, вирусов, грибов, паразитов, простейших и собственных поврежденных клеток, а также их элиминации из инфицированного организма [6, 41, 43]. У грамотрицательных бактерий белки SP-A и SP-D распознают и связываются с липополисахаридом (ЛПС), находящимся в стенках их клеточных мембран. Соответственно, ЛПС распознается иммунной системой хозяина, включая толл-подобные рецепторы (TLR), и запускает клеточное высвобождение провоспалительных цитокинов, эйкозаноидов и мощных сосудорасширяющих средств. Таким образом, ЛПС взаимодействует с ЛС и инактивирует его [41].

Повреждение альвеолярных структур при тяжелой ВП приводит к просачиванию SP-A и SP-D в кровь и, соответственно, увеличению их уровня в циркуляции крови. Поэтому уровень белков SP-A и SP-D можно рассматривать в качестве маркеров тяжести пневмонии. Это на сегодняшний день является перспективным направлением перфеницированной (персонализированной) медицины как с точки зрения детального понимания патогенеза легочных инфекций, так и с точки зрения терапевтического потенциала рекомбинантных фрагментов человеческих SP-A и SP-D [44].

Важную роль в патогенезе пневмонии играет нарушение гомеостаза липидов ЛС. Исследование ЖБАЛ у людей с бактериальной пневмонией демонстрирует умеренное снижение ФЛ сурфактанта, заметное снижение глицерофосфолипидов и увеличение количества фосфатидилинозита и сфингомиелина [1, 19]. Установлено, что наиболее доминирующие молекулярные виды ФЛ – фосфатидилглицерол, пальмитоилолеоилфосфатидилглицерин и фосфатидилинозитол ингибируют воспалительные реакции, индуцированные множественными толл-подобными рецепторами (TLR2/1, TLR3, TLR4 и TLR2/6), взаимодействуя с подмножествами компонентов мультибелковых рецепторов. Эти липиды также оказывают мощное противовирусное действие против РСВ и гриппа А *in vitro*, ингибируя связывание вируса с клетками-хозяевами. Пальмитоилолеоилфосфатидилглицерин и фосфатидилинозитол ингибируют эти вирусные инфекции *in vivo* на нескольких животных моделях. Особо следует отметить, что эти липиды заметно ослабляют инфекцию SARS-CoV-2, включая ее варианты. Также эти липиды представляют собой природные соединения, которые уже существуют в легких и, таким образом, с меньшей вероятностью вызывают неблагоприятные иммунные реакции у хозяев. В совокупности эти данные показывают, что пальмитоилолеоилфосфатидилглицерин и фосфатидилинозитол обладают большим потенциалом в качестве новых терапевтических препаратов для применения противовоспалительных соединений и профилактических средств для лечения широкого спектра РНК-респираторных вирусов [4].

Многие исследователи обращают внимание на механизмы регуляции липидного обмена в органах дыхания как на возможную цель для лечения и профилактики COVID-19 [4, 38] и других вирусных пневмоний. В этой связи интересные данные получены при аутопсии легких 23 больных, умерших от COVID-19-ассоциированной пневмонии, и 18 больных, умерших от пневмоний другой этиологии, в сравнении с результатами аутопсий легких у 10 лиц, умерших без пневмонии [45]. У пациентов, умерших от пневмонии, вне зависимости от ее этиологии, морфометрический анализ выявил внеклеточные и внутриклеточные отложения липидов, особенно в альвеолах и стенках сосудов, прилегающих к зонам воспаления, где они, по-видимому, нарушают кровоток. Хромато-масс-спектрометрия показала, что содержание ненасыщенных жирных кислот было повышено в местах воспаления по сравнению с интактными участками того же легкого. При этом, согласно анализу секвенирования РНК и данным количественной ПЦР, гены, участвующие в метаболизме липидов, были подавлены. Возможно, активация макрофагов приводит к метаболическим сдвигам и усилению синтеза жирных кислот. Однако еще предстоит понять, как изменения липидного обмена приводят к отложению липидов в легких. Это может быть связано с измененной активностью генов, кодирующих ферменты метаболизма липидов. Кроме того, накопление липидов при пневмонии может быть результатом распада тканей в воспаленных участках и неспособности макрофагов удалять накопленные липиды. Эти данные в целом согласуются с опубликованными ранее результатами по изменению уровня липидов в ЖБАЛ у пациентов с ОРДС и пневмонией (табл. 1–3) [1, 10, 19]. Также ранее сообщалось о снижении содержания насыщенных и увеличении ненасыщенных жирных кислот при пневмонии [46].

Таким образом, результаты исследования [45] продемонстрировали, что обмен липидов в целом, и в частности ЛС, играют важную роль в патогенезе пневмоний различной этиологии. Возможно, патологические изменения легочной ткани в виде зон «матового стекла» и других «фиброзоподобных аномалий», выявляемых при компьютерной томографии, обусловлены не только воспалением, тромбозом и фиброзом, но и отложением липидов в области патологического процесса, что необходимо учитывать при интерпретации рентгенологических данных и выборе методов лечения.

Хотя исследования на животных с вирусной пневмонией показали многообещающие результаты [4, 10, 38], опыт назначения экзогенного сурфактанта пациентам с ВП ограничен несколькими работами. Так, использование препарата Сурфактант-БЛ в комплексном лечении вирусной и вирусно-бактериальной внебольничной пневмонии у пациентов с тяжелым течением гриппа А (H1N1) оказывает положительный эффект в отношении улучшения параметров оксигенации, времени нахождения на ИВЛ и летальности [7, 47, 48].

В другом исследовании проведен сравнительный ретроспективный анализ клинических, лабораторных данных и исходов у 39 пациентов с SARS-CoV-2 –

пневмонией тяжелого течения, находившихся на высокопоточной кислородотерапии, из которых 19 человек дополнительно получали ингаляционный Сурфактант-БЛ в дозе 75 мг х 2 раза в сутки через небулайзер в течение 5 дней. Результаты показали, что назначение ингаляционного сурфактанта до перевода больных на ИВЛ сдерживает прогрессирование дыхательной недостаточности, предотвращает ИВЛ и улучшает выживаемость [36].

Многоцентровое проспективное нерандомизированное контролируемое пострегистрационное клиническое исследование ингаляционной терапии препаратом Сурфактант-БЛ в дозе 1 мг/кг 2–3 раза в день в комплексном лечении пациентов с тяжелой формой пневмонии, связанной с COVID-19 (122 пациента, 56 – группа сурфактант-терапии), также продемонстрировало, что ингаляционная сурфактант-терапия значительно снижает частоту перевода больных на ИВЛ и летальность [49].

Таким образом, отечественный опыт применения препарата Сурфактант-БЛ у пациентов с пневмонией позволяет рекомендовать начало ингаляционного введения через меш- или компрессионный небулайзер препарата (в дозировке 75 мг дважды в сутки до 10 дней или 1 мг/кг 2–3 раза в день) в случае снижения сатурации менее 92% ($SpO_2 \leq 92\%$) при дыхании атмосферным воздухом. В случае снижения индекса оксигенации ниже 300 мм рт. ст. необходим эндотрахеальный или эндоbronхиальный путь введения Сурфактанта-БЛ.

ЗАТЯЖНАЯ ПНЕВМОНИЯ И ПОСТКОВИДНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

Около 10–30% пациентов с ВП имеют затяжное течение заболевания, т. е. пневмония не разрешается более месяца [50]. Одной из причин такого затяжного течения пневмонии может быть сохраняющаяся дисфункция ЛС, приводящая к микроателектазированию пораженных альвеол и наличию т. н. «остаточных патологических изменений легочной ткани» по рентгенологическим данным, что потенциально устраняется заместительной сурфактант-терапией. Пример положительного применения экзогенного сурфактанта продемонстрирован при затяжном течении пневмоний у 70 пациентов, получавших ингаляционный Сурфактант-БЛ через небулайзер в течение 14 дней в сравнении с 40 пациентами с затяжной пневмонией, не получавших сурфактант. У пациентов, получавших препараты сурфактанта, сроки разрешения пневмонии были достоверно короче [51].

До 4,8% переболевших COVID-19 могут иметь признаки т. н. «ковид-индуцированного интерстициального заболевания легких» (КИ-ИЗЛ), под которым понимается наличие персистирующего интерстициального воспаления в период более 6 нед. после перенесенного COVID-19, не связанного с другой инфекцией, лекарственными или иными экзогенными факторами и системными заболеваниями [52]. Однако до настоящего времени не сформулировано ни определения болезни, ни единых подходов к ведению таких пациентов [53].

Изменения, фиксируемые компьютерной томограммой у больных КИ-ИЗЛ, чаще всего соответствуют паттерну организующейся пневмонии (перибронховаскулярные и субплевральные фокусы консолидации и «матового стекла» в комбинации с симптомом «гало» или «обратного гало»). На втором месте по частоте встречаемости находится паттерн клеточного варианта неспецифической интерстициальной пневмонии (зоны «матового стекла» с ретикулярными изменениями преимущественно субплеврального расположения и тяготеющие к базальным отделам). Гистологически у этих больных также находят признаки организующейся или неспецифической интерстициальной пневмонии со следами перенесенного ДАП. Основной метод лечения КИ-ИЗЛ предполагает назначение системных глюкокортикостероидов в средних дозах с постепенным их снижением до полной отмены [53–55].

В Научно-исследовательском институте пульмонологии ФМБА России разработан метод лечения пациентов, перенесших вирусную пневмонию в рамках COVID-19, у которых после выписки сохранялась выраженная дыхательная недостаточность, требующая постоянной кислородной поддержки, без тенденции к уменьшению зависимости от кислорода. Метод основан на патогенетическом механизме постковидного поражения легких, который формируется за счет нарушения синтеза эндогенного сурфактанта альвеолоцитами II типа, несущими рецепторы АПФ2, являющихся лигандами S-белка SARS-CoV-2. В результате в легких формируются множественные ателектазы, которые резко ограничивают газообменную поверхность и приводят к длительной дыхательной недостаточности. Разработана технология лечения, которая состоит из 2 этапов. Сначала проводится расправление ателектазированных (спавшихся) зон легких путем применения сеансов неинвазивной (масочной) вентиляции легких (НИВЛ) в течение 30 мин, с давлением на выдохе 6–8 см вод. ст. Сразу после сеанса НИВЛ пациент ингалирует через небулайзер раствор препарата сурфактанта 75 мг, растворенного в 5 мл 0,9%-ного натрия хлорида. Применение такого лечения трижды в день уже к 5-му дню приводит к существенному снижению потребности в кислороде в среднем на 45%, а к 14-му дню – на 65% [52].

В подтверждение гипотезы о том, что сохраняющаяся дисфункция ЛС может способствовать постковидному поражению легких, опубликованы данные о наличии в циркуляции повышенного уровня белков SP-A и SP-D у пациентов со сниженной диффузионной способностью легких даже через 6 мес. после перенесенного заболевания [56].

В настоящее время в литературе описано несколько случаев положительного применения сурфактант-терапии у пациентов, перенесших ковид-ассоциированную пневмонию, с сохраняющимися вентиляционными нарушениями, снижением толерантности к физической нагрузке и постковидными изменениями по рентгенологическим данным [57, 58], что, безусловно, обосновывает необходимость проведения хорошо спланированных РКИ.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Бронхиальная астма (БА) – это гетерогенное заболевание с множественными фенотипами или эндотипами, характеризующееся развитием хронического воспаления с участием тучных клеток, эозинофилов и Т-лимфоцитов, что приводит к формированию вариабельной бронхиальной обструкции и гиперреактивности дыхательных путей [59, 60]. Сурфактант нижних дыхательных путей является важным фактором, контролирующим толщину стенки и диаметр дыхательных путей. Сурфактант покрывает тонким слоем не только альвеолы, но и малые дыхательные пути диаметром менее 2 мм (респираторные и терминальные бронхиолы, которые в стенках не содержат хряща) и тем самым предотвращает их спадение на выдохе (феномен «воздушной ловушки»). Кроме того, ЛС обладает противоотечным и противовоспалительным действием, влияет на мукоцилиарный клиренс и тонус гладкой мускулатуры бронхов, участвует в удалении аллергенов и других аэрополлютантов, ингибирует связывание IgE и освобождение гистамина и других биологически активных веществ из сенсibilизированных базофилов, тучных клеток или эозинофилов, подавляет пролиферацию В- и Т-клеток и модулирует иммунный ответ дендритными клетками и макрофагами [59, 60].

Зафиксированы разнонаправленные сдвиги содержания компонентов ЛС в ЖБАЛ, мокроте или сыворотке крови у больных БА, что свидетельствует о нарушении гомеостаза ЛС и его непосредственном участии в патогенезе заболевания [60]. Недавно установлено, что физическая нагрузка или вдыхание сухого воздуха вызывает деградацию сурфактанта вследствие гидролиза ФЛ и усиление активности фосфолипазы и продукции эйкозаноидов в респираторных образцах у пациентов с БА, что увеличивает гиперреактивность и бронхообструкцию [61].

Интересные данные получены в исследовании «Генетика астмы в Коста-Рике» (GACRS) с участием 1 165 детей с БА в возрасте от 6 до 14 лет. Изучено содержание в крови у пациентов полярных и неполярных липидов; свободных жирных кислот, желчных кислот и метаболитов промежуточной полярности, полярных метаболитов, включая аминокислоты, ацилкарнитины и амины, методом жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ЖХ-МС). Дополнительным методом профилирования ЖХ-МС измерялись промежуточные метаболиты, включая пурины и пиримидины, а также ацил-КоА. Последующий кластерный анализ всего метаболома пациентов продемонстрировал наличие особого эндотипа БА, связанного с нарушением гомеостаза ЛС. Сложные эфиры холестерина, триглицериды и жирные кислоты были одними из наиболее важных факторов принадлежности к этому метабоэндотипу. Полученные данные свидетельствуют о том, что нарушение регуляции гомеостаза ЛС может влиять на тяжесть БА [62]. Метаанализ исследований по изучению связи БА с уровнями липопротеинов высокой плотности (ЛПВП),

липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови, включающий 32 604 взрослых пациентов (3 458 – в группе БА и 29 146 – в контрольной группе), показал, что уровни ЛПНП и общего холестерина были выше у пациентов с БА, чем у пациентов, не страдающих БА. При этом содержание ЛПВП и триглицеридов значительно не отличалось [63].

Положительный эффект препарата Surfacen® (синтезированный из органических экстрактов БАЛ свиней) продемонстрирован в модели острой БА, вызванной мышинным аллергеном, с использованием аллергенов клещей домашней пыли. В терапевтических экспериментальных условиях мышей сначала сенсibilизировали путем введения двух доз (подкожно) аллергена *Dermatophagoides siboney* в гидроксиде алюминия с последующим однократным интраназальным введением аллергена. Затем сенсibilизированным мышам вводили аэрозоль гипертонического 3%-ного NaCl, сальбутамола 0,15 мг/кг либо Surfacen® 16 мг в экспериментальную камеру на 22, 23 и 24 дня. Кроме того, мышей подвергали аэрозольному заражению аллергеном на 25-й день. Surfacen® показал расширение бронхов и ингибирование воспаления Th2-типа (более низкие уровни IL-5 и IL-13 в ЖБАЛ), что увеличивало содержание IFN-γ и не изменяло уровень IL-10 в ЖБАЛ. Кроме того, введение Surfacen® было связано с заметным снижением сывороточного уровня специфического IgE при воздействии аллергена, а также с увеличением количества антител IgG2a, что предполагает потенциальные противоаллергические эффекты с переключением на Th1-тип иммунного ответа.

Таким образом, Surfacen® индуцировал положительный фармакологический эффект с бронхолитическим эффектом, сравнимый с сальбутамолом, а также демонстрировал противовоспалительное, антиаллергическое и иммуномодулирующее действие экзогенного сурфактанта.

Имеется положительный опыт ингаляционного применения через компрессионный небулайзер отечественного препарата Сурфактант-БЛ в нескольких исследованиях. В общей сложности наблюдали 69 пациентов с тяжелым течением БА. К базисной терапии ингаляционным кортикостероидом (ИК) и бронходилататором короткого или длительного действия добавляли ингаляции Сурфактанта-БЛ по схеме: по 25 мг в сутки в течение 7 дней, далее по 25 мг с постепенным увеличением интервала до 4–5 дней, всего от 16 до 36 ингаляций. Общая длительность курса лечения составляла от 40 до 84 дней. Применение Сурфактанта-БЛ значительно снижало частоту симптомов заболевания и кратность использования бронхолитиков, уменьшало дозу ИК в 2 раза и достоверно улучшало показатели функции легких, что наблюдалось у 70% пациентов [64–67].

Однако необходимы дальнейшие РКИ, чтобы найти безопасные и эффективные способы применения ПАВ для лечения пациентов с БА.

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

Курение табака считается наиболее важным фактором, способствующим возникновению хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), однако только у 10–40% курильщиков развивается ХОБЛ, указывая на то, что в патогенезе ХОБЛ могут быть вовлечены другие внешние или внутренние факторы, в т. ч. сурфактантопатии. Заболевание характеризуется обструкцией дыхательных путей, которая не является полностью обратимой и вызвана сложным взаимодействием между генетическими факторами риска и факторами риска окружающей среды (наиболее часто курением) [68]. Считается, что у пациентов с ХОБЛ, так же как при БА, имеются значительные изменения гомеостаза ЛС, хотя его вклад в патогенез или прогрессирование заболевания не ясен. Предполагается, что воспалительное ремоделирование дыхательных путей, особенно малых дыхательных путей, и эмфизематозная деструкция альвеолярного эпителия, приводящая к гибели или дисфункции клеток Клара (локализуются в терминальных бронхиолах), альвеолоцитов 2-го типа и альвеолярных макрофагов, а также хроническое воздействия табачного дыма на слой ПАВ, покрывающий альвеолы, верхние и нижние дыхательные пути, являются основным патогенетическим звеном, объясняющим дисфункцию ЛС у пациентов с ХОБЛ.

В подтверждение данным предположениям получены результаты исследования на мышинной модели ХОБЛ с эмфиземой и утолщением стенки дыхательных путей, которые продемонстрировали снижение содержания SP-A, SP-D в легочной ткани. При ХОБЛ, в зависимости от тяжести заболевания, уровни SP-A и SP-D снижались в ЖБАЛ, но увеличивались в сыворотке. Сывороточные уровни SP-A и SP-D отрицательно коррелировали с показателями ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ФЖЕЛ и положительно коррелировали с показателями СРБ, лейкоцитов, соотношения лейкоцитов и лимфоцитов. При этом отмечалось, что чем ниже уровень SP-A и SP-D в ЖБАЛ, тем хуже функция легких и выше вероятность возникновения осложнений и необходимость использования аппарата ИВЛ. Более того, аналогичная тенденция наблюдалась у пациентов с ХОБЛ, сгруппированных по степени тяжести GOLD (группа GOLD 1–2 против группы GOLD 3–4). Таким образом, чем хуже состояние больного, тем более выражены изменения сурфактантных белков, что доказывает их участие в патогенезе ХОБЛ [69].

В других работах установлена взаимосвязь между уровнем SP-D [70] и SP-B [71] в сыворотке крови с тяжестью ХОБЛ и риском смерти. Исследование протеома и липидома в ЖБАЛ методом масс-спектрометрии и определение содержания белков сурфактанта в сыворотке крови у бывших курильщиков с легкой и умеренной формой ХОБЛ показали снижение концентрации общего фосфатидилхолина, фосфатидилглицерина, фосфатидилинозитола, SP-B, SP-A и SP-D и их корреляцию с функцией легких. Общий фосфатидилхолин, фосфатидилглицерин, фосфатидилинозитол, SP-A, SP-B, SP-D обратно коррелировали с компьютерно-томографическими признаками

поражения мелких дыхательных путей («мозаичная перфузия», различная плотность на вдохе и выдохе). Также содержание общего фосфатидилхолина, фосфатидилглицерина, фосфатидилинозитола, SP-A, SP-B, SP-D обратно коррелировали с эмфиземой соответственно. При этом уровень эластазы нейтрофилов, которая, как известно, расщепляет SP-A и SP-D, был повышен в крови у пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой и обратно коррелировал с SP-A и SP-D. Уровень SP-D в сыворотке крови был повышен при ХОБЛ по сравнению со здоровыми курившими и предсказывал тяжесть ХОБЛ. Полученные результаты исследования отражали глобальную дисрегуляцию метаболизма сурфактанта при ХОБЛ, связанную с эмфиземой, что дает новое понимание потенциальных механизмов, лежащих в основе патогенеза заболевания [72].

К сожалению, имеется только одно проспективное многоцентровое РКИ, выполненное у 87 взрослых пациентов со стабильным хроническим бронхитом, оценивающее влияние введения небулайзерного сурфактанта на экспекторацию мокроты, функцию легких и респираторные симптомы в сравнении с применением физиологического раствора (плацебо). В группе сурфактанта по сравнению с плацебо ингаляции аэрозоля сурфактанта 3 раза в день в течение 14 дней улучшали мукоцилиарный клиренс мокроты и функцию легких (рост ОФВ1 и ФЖЕЛ более чем на 10%, уменьшение доли соотношения остаточного объема к общей емкости легких) [73].

В Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ совместно с ООО «Биосурф» разработан способ заместительной сурфактант-терапии и проведена его апробация у 8 пациентов с ХОБЛ. Пациентам на фоне приема ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГС) и бронходилататоров применяли Сурфактант-БЛ, который вводили ингаляционно ежедневно один раз в день в дозе 20–25 мг на введение в течение 10–15 дней, затем по 10 мг через день в течение 3–6 нед., а в случае ухудшения состояния – 5–10 ингаляций Сурфактанта-БЛ по 25 мг ежедневно с продолжением ингаляций глюкокортикостероидов и бронходилататоров. Проведение ингаляций Сурфактанта-БЛ осуществляли не ранее чем через 30 мин после приема ИГС и бронходилататоров. Данная методика позволяет ускорить ремиссию ХОБЛ при уменьшении количества поддерживающих препаратов, увеличить длительность периода между обострениями заболевания [74].

Таким образом, положительный опыт применения сурфактант-терапии у пациентов с ХОБЛ указывает на потенциальную терапевтическую ценность таргетного использования экзогенного сурфактанта в их лечении, что требует подтверждения в масштабных РКИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что о существовании сурфактанта известно более 90 лет, имеется опыт применения его препаратов около 50 лет, на сегодняшний день разработаны

зарубежные рекомендации по сурфактант-терапии только при РДС у новорожденных. Применение препаратов экзогенного сурфактанта у взрослых обсуждается в отечественных рекомендациях по ведению пациентов с ОРДС, COVID-19, гриппом и туберкулезом легких в качестве аддитивной терапии. В целом ясно, что поддержание гомеостаза ЛС значительно нарушается при различных острых и хронических заболеваниях легких, а также в контексте воздействия окружающей среды и табачного дыма. Являются ли эти эффекты, влияющие на состав и целостность сурфактанта, причиной или следствием заболевания легких еще предстоит выяснить. Данные, суммированные

в этом обзоре, убедительно свидетельствуют о необходимости разработки методов диагностики сурфактантопатии при заболеваниях органов дыхания, а также подчеркивают важность поиска биомаркеров, оптимизирующих сурфактант-терапию. Обсуждаются также некоторые данные, свидетельствующие о том, что модуляция сурфактанта путем прямого экзогенного введения или фармакологической стимуляции имеет отличную перспективу в лечении многих бронхолегочных заболеваний в будущем.



Поступила / Received 05.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 22.09.2023

Принята в печать / Accepted 26.09.2023

Список литературы / References

- Han S, Mallampalli RK. The Role of Surfactant in Lung Disease and Host Defense against Pulmonary Infections. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(5):765–774. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201411-507FR>.
- Herman L, De Smedt SC, Raemdonck K. Pulmonary surfactant as a versatile biomaterial to fight COVID-19. *J Control Release*. 2022;342:170–188. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.11.023>.
- Гасанов СШ, Мирзоева ИА, Алджанова СБ, Гасимова ЕА, Гулиева ГМ. Современные представления о функциях белков легочного сурфактанта. *Медицинские новости*. 2019;(2):44–46. Режим доступа: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=8599>. Gasanov CSh, Mirzoeva IA, Aldzhanova SB, Gasymova EA, Gulieva GM. Modern representations of the functions of the pulmonary surfactant proteins. *Meditsinskie Novosti*. 2019;(2):44–46. (In Russ.) Available at: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=8599>.
- Numata M, Kandasamy P, Voelker DR. The anti-inflammatory and antiviral properties of anionic pulmonary surfactant phospholipids. *Immunol Rev*. 2023;317(1):166–186. <https://doi.org/10.1111/imr.13207>.
- Cañadas O, Olmeda B, Alonso A, Pérez-Gil J. Lipid-Protein and Protein-Protein Interactions in the Pulmonary Surfactant System and Their Role in Lung Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3708. <https://doi.org/10.3390/ijms21103708>.
- Long ME, Mallampalli RK, Horowitz JC. Pathogenesis of pneumonia and acute lung injury. *Clin Sci (Lond)*. 2022;136(10):747–769. <https://doi.org/10.1042/CS20210879>.
- Розенберг ОА. Препараты легочного сурфактанта и сурфактанттерапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы). *Креативная хирургия и онкология*. 2019;9(1):50–65. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-50-65>. Rosenberg OA. Pulmonary Surfactant Preparations and Surfactant Therapy for ARDS in Surgical Intensive Care (a Literature Review). *Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(1):50–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-50-65>.
- Piva S, DiBlasi RM, Slee AE, Jobe AH, Roccaro AM, Filippini M et al. Surfactant therapy for COVID-19 related ARDS: a retrospective case-control pilot study. *Respir Res*. 2021;22(1):20. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01603-w>.
- Meng SS, Chang W, Lu ZH, Xie JF, Qiu HB, Yang Y, Guo FM. Effect of surfactant administration on outcomes of adult patients in acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):9. <https://doi.org/10.1186/s12890-018-0761-y>.
- Milad N, Morissette MC. Revisiting the role of pulmonary surfactant in chronic inflammatory lung diseases and environmental exposure. *Eur Respir Rev*. 2021;30(162):210077. <https://doi.org/10.1183/16000617.0077-2021>.
- Ghati A, Dam P, Tasdemir D, Kati A, Sellami H, Sezgin GC et al. Exogenous pulmonary surfactant: A review focused on adjunctive therapy for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 including SP-A and SP-D as added clinical marker. *Curr Opin Colloid Interface Sci*. 2021;51:101413. <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2020.101413>.
- Rahaman S, Chowdhury B, Acharjee A, Singh B, Saha B. Surfactant-based therapy against COVID-19: A review. *Tenside Surfactants Detergents*. 2021;58(6):410–415. <https://doi.org/10.1515/tsd-2021-2382>.
- Ишутина ОВ. Сурфактантная система лёгких. Обзорная статья. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2021;20(4):7–17. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.4.7>. Ishutina OV. Surfactant system of the lungs. Review article. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2021;20(4):7–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.4.7>.
- Rizzo AN, Haeger SM, Oshima K, Yang Y, Wallbank AM, Jin Y et al. Alveolar epithelial glycocalyx degradation mediates surfactant dysfunction and contributes to acute respiratory distress syndrome. *JCI Insight*. 2022;7(2):e154573. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.154573>.
- Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE. Diseases of pulmonary surfactant homeostasis. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:371–393. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012513-104644>.
- Zhuo R, Rong P, Wang J, Parvin R, Deng Y. The Potential Role of Bioactive Plasmalogens in Lung Surfactant. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:618102. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.618102>.
- Schicht M, Rausch F, Finotto S, Mathews M, Mattil A, Schubert M et al. SFTA3, a novel protein of the lung: three-dimensional structure, characterisation and immune activation. *Eur Respir J*. 2014;44(2):447–456. <https://doi.org/10.1183/09031936.00179813>.
- Wang S, Li Z, Wang X, Zhang S, Gao P, Shi Z. The Role of Pulmonary Surfactants in the Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome in COVID-19. *Front Pharmacol*. 2021;12:698905. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.698905>.
- Agudelo CW, Samaha G, Garcia-Arcos I. Alveolar lipids in pulmonary disease. A review. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):122. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01278-8>.
- Battaglioli D, Fazzini B, Silva PL, Cruz FF, Ball L, Robba C et al. Challenges in ARDS Definition, Management, and Identification of Effective Personalized Therapies. *J Clin Med*. 2023;12(4):1381. <https://doi.org/10.3390/jcm12041381>.
- Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD004477. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004477.pub3>.
- Willson DF, Truitt JD, Conaway MR, Traul CS, Egan EE. The Adult Calfactant in Acute Respiratory Distress Syndrome Trial. *Chest*. 2015;148(2):356–364. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1139>.
- Avdeev SN. COVID-19: Opportunities to Improve Prognosis. *Her Russ Acad Sci*. 2022;92(4):404–411. <https://doi.org/10.1134/S1019331622040025>.
- Баутин АЕ, Осовских ВВ, Хубулава ГГ, Гранов ДА, Козлов ИА, Ерохин ВВ и др. Многоцентровые клинические испытания сурфактанта-BL для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых. *Клинические исследования лекарственных средств в России*. 2002;(2):18–23. (In Russ.). Bautin AE, Osovskikh VV, Khubulava GG, Granov DA, Kozlov IA, Erokhin VV et al. Multicenter clinical trials of surfactant-BL for the treatment of respiratory distress syndrome in adults. *Klinicheskie Issledovaniya Lekarnstvennykh Sredstv v Rossii*. 2002;(2):18–23. (In Russ.).
- Meng H, Sun Y, Lu J, Fu S, Meng Z, Scott M, Li Q. 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. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(5):849–856. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2011.11.006>.
- Rosas LE, Doolittle LM, Joseph LM, El-Musa H, Novotny MV, Hickman-Davis JM et al. Postexposure Liponucleotide Prophylaxis and Treatment Attenuates Acute Respiratory Distress Syndrome in Influenza-infected Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021;64(6):677–686. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0465OC>.
- Ярошецкий АИ, Грицан АИ, Авдеев СН, Власенко АВ, Еременко АА, Заболотских ИБ и др. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома (Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»). *Анестезиология и реаниматология*. 2020;(2):5–39. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215>.

- Yaroshetsky AI, Gritsan AI, Avdeev SN, Vlasenko AV, Eremenko AA, Zabolotskikh IB et al. Diagnostics and intensive therapy of Acute Respiratory Distress Syndrome (Clinical guidelines of the Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists of Russia). *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2020;(2):5–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20200215>.
28. Delorey TM, Ziegler CGK, Heimberg G, Normand R, Yang Y, Segerstolpe Å et al. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. *Nature*. 2021;595(7865):107–113. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03570-8>.
 29. Calkovska A, Kolomaznik M, Calkovsky V. Alveolar type II cells and pulmonary surfactant in COVID-19 era. *Physiol Res*. 2021;70(S2):S195–S208. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934763>.
 30. Sinnberg T, Lichtensteiger C, Ali OH, Pop OT, Jochum AK, Risch L et al. Pulmonary Surfactant Proteins Are Inhibited by Immunoglobulin A Autoantibodies in Severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(1):38–49. <https://doi.org/10.1164/rccm.202201-00110C>.
 31. Madan T, Biswas B, Varghese PM, Subedi R, Pandit H, Idicula-Thomas S et al. A Recombinant Fragment of Human Surfactant Protein D Binds Spike Protein and Inhibits Infectivity and Replication of SARS-CoV-2 in Clinical Samples. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2021;65(1):41–53. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2021-00050C>.
 32. Cattel F, Giordano S, Bertiond C, Lupia T, Corcione S, Scaldaferrri M et al. Use of exogenous pulmonary surfactant in acute respiratory distress syndrome (ARDS): Role in SARS-CoV-2-related lung injury. *Respir Physiol Neurobiol*. 2021;288:103645. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103645>.
 33. Волчкова ЕВ, Александрович ЮС, Титова ОН, Кузубова НА, Волчков ВА, Пискунов ДП и др. Использование ингаляционного сурфактанта в комплексном лечении тяжелой пневмонии, ассоциированной с COVID-19. Маркеры эффективности. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(7):352–359. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-7-352-359>.
 - Volchkova EV, Aleksandrovich YuS, Titova ON, Kuzubova NA, Volchkov VA, Piskunov DP et al. Pulmonary surfactant in the complex treatment of severe pneumonia associated with COVID-19. Efficacy markers. *RMI. Medical Review*. 2022;6(7):352–359. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-7-352-359>.
 34. Dushianthan A, Clark H, Madsen J, Mogg R, Matthews L, Berry L et al. Nebulised surfactant for the treatment of severe COVID-19 in adults (COV-Surf): A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):1014. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04944-5>.
 35. Galindo-Filho VC, Ramos ME, Rattes CS, Barbosa AK, Brandão DC, Brandão SC et al. Radioaerosol Pulmonary Deposition Using Mesh and Jet Nebulizers During Noninvasive Ventilation in Healthy Subjects. *Respir Care*. 2015;60(9):1238–1246. <https://doi.org/10.4187/respcare.03667>.
 36. Аверьянов АВ, Клыпа ТВ, Балионис ОИ, Бычинин МВ, Черняк АВ, Троицкий АВ, Трифонова ЕВ. Ингаляционный сурфактант при высокопоточной кислородотерапии у больных COVID-19: результаты ретроспективного анализа. *Медицинский совет*. 2020;(17):75–80. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-75-80>.
 - Averyanov AV, Klypa TV, Balionis OI, Bychinin MV, Cherniak AV, Troitskiy AV, Trifonova EV. Inhaled surfactant in patients with COVID-19 who took high-flow oxygen: the results of a retrospective analysis. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(17):75–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-17-75-80>.
 37. Avdeev SN, Trushenko NV, Chikina SY, Tsareva NA, Merzhoeva ZM, Yaroshetskiy AI 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>.
 38. Khudadah K, Ramadan A, Othman A, Refaey N, Elrosasy A, Rezkallah A et al. Surfactant replacement therapy as promising treatment for COVID-19: an updated narrative review. *Biosci Rep*. 2023;43(8):BSR20230504. <https://doi.org/10.1042/BSR20230504>.
 39. Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева ЕИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН и др. *Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 13.1, 17.11.2021*. Режим доступа: <https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0-13.1-from-17-11-2021.pdf>.
 40. Чугунов АА, Салухов ВВ, Данцева ОВ, Харитонов МА, Рудаков ЮВ, Белехан АВ, Аржавкина ЛГ. Некоторые аспекты применения глюкокортикоидных препаратов в комплексном лечении новой коронавирусной инфекции. *Медицинский Альянс*. 2021;9(1):43–51. <https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-1-43-51>.
 - Chugunov AA, Salukhov VV, Dontsova OV, Kharitonov MA, Rudakov YuV, Bolekhan AV, Arzhavkina LG. Some aspects of the use of glucocorticoid drugs in the complex treatment of a new coronavirus infection. *Medical Alliance*. 2021;9(1):43–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.36422/23076348-2021-9-1-43-51>.
 41. Korkmaz FT, Traber KE. Innate immune responses in pneumonia. *Pneumonia (Nathan)*. 2023;15(1):4. <https://doi.org/10.1186/s41479-023-00106-8>.
 42. Madan T, Thielens NM. 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>.
 43. Labarrere CA, Kassab GS. Pattern Recognition Proteins: First Line of Defense Against Coronaviruses. *Front Immunol*. 2021;12:652252. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.652252>.
 44. Харламова ОС, Николаев КЮ, Рагино ЮИ. Роль белков сурфактанта SP-A и SP-D при вирусной инфекции, фокус на COVID-19. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(2):195–206. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-195-206>.
 - Kharlamova OS, Nikolaev KYu, Ragino Yul. The role of surfactant proteins SP-A and SP-D in viral infection: a focus on COVID-19. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(2):195–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-195-206>.
 45. Potashnikova DM, Tvorogova AV, Saidova AA, Sotnikova TN, Arifulin EA, Lipina TV et al. Lung lipid deposition in pneumonias of viral and non-viral aetiology. *bioRxiv*. 2023;2022.12.30.522299. <https://doi.org/10.1101/2022.12.30.522299>.
 46. Zheng Y, Ning P, Luo Q, He Y, Yu X, Liu X et al. Inflammatory responses relate to distinct bronchoalveolar lavage lipidome in community-acquired pneumonia patients: a pilot study. *Respir Res*. 2019;20(1):82. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1028-8>.
 47. Алексеев АМ, Шупинский ОВ, Храпов КН. Интенсивная терапия больных с тяжелым течением гриппа А (H1N1), осложненного пневмонией. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2009;6(6):35–39. Режим доступа: <https://biosurf.ru/upload/iblock/4ce/4cea5aa8d32d3e2fa1e-c58983d467eea.pdf?ysclid=ln39l4cvj2802038170>.
 - Alekseev AM, Shupinsky OV, Khrapov KN. Intensive care of patients with severe influenza A (H1N1) complicated by pneumonia. *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation*. 2009;6(6):35–39. (In Russ.) Available at: <https://biosurf.ru/upload/iblock/4ce/4cea5aa8d32d3e2fa1e-c58983d467eea.pdf?ysclid=ln39l4cvj2802038170>.
 48. Алексеев АМ, Яковлев АА, Швецкова МВ, Сейлиев АА, Волчков ВА, Розенберг ОА. Сурфактант-терапия пневмонии и ОРДС, ассоциированных с вирусом А/Н1N1. *Забайкальский медицинский журнал*. 2011;(1):23–27. Режим доступа: <https://biosurf.ru/upload/iblock/2dc/2dcd0e7ecb1b23fba665cff03461824a.pdf?ysclid=ln39pbb7sd175755962>.
 - Alekseev AM, Yakovlev AA, Shvechkova MV, Seiliev AA, Volchkov VA, Rosenberg OA. Surfactant therapy for pneumonia and ARDS associated with the A/H1N1 virus. *Transbaikal Medical Bulletin*. 2011;(1):23–27. (In Russ.) Available at: <https://biosurf.ru/upload/iblock/2dc/2dcd0e7ecb1b23fba665cff03461824a.pdf?ysclid=ln39pbb7sd175755962>.
 49. Баутин АЕ, Авдеев СН, Сейлиев АА, Швецкова МВ, Мержоева ЗМ, Трушенко НВ и др. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(9):6–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>.
 - Bautin AE, Avdeev SN, Seyliev AA, Shvechkova MV, Merzhoeva ZM, Trushenko NV et al. Inhalation surfactant therapy in the integrated treatment of severe COVID-19 pneumonia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(9):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>.
 50. Чучалин АГ. Затяжная пневмония. *Терапевтический архив*. 2015;(3):4–9. <https://doi.org/10.17116/terarkh20158734-9>.
 - Chuchalin AG. Chronic pneumonia. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2015;(3):4–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh20158734-9>.
 51. Великая ОВ, Проворотов ВМ, Мачикина ЕИ. Опыт применения сурфактанта при лечении пациентов с затяжной пневмонией. *Туберкулез и болезни легких*. 2006;(12):34–36. Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17300073>.
 - Velikaia OV, Provorotov VM, Machikina EI. Experience with surfactant used in the treatment of patients with lingering pneumonia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2006;(12):34–36. Tuberculosis and lung diseases. 2006;(12):34–36. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17300073>.
 52. Аверьянов АВ, Данилевская ОВ. Диффузные поражения лёгких после перенесённого COVID-19. *Вестник Российской академии наук*. 2022;92(7):671–677. Режим доступа: <https://sciencejournals.ru/view-article/?j=vestnik&y=2022&v=92&n=7&a=Vestnik2207004Averyanov>.
 - Averyanov AV, Danilevskaya OV. Diffuse lung lesions after suffering from COVID-19. *Herald of the Russian Academy of Sciences*. 2022;92(7):671–677. (In Russ.) Available at: <https://sciencejournals.ru/view-article/?j=vestnik&y=2022&v=92&n=7&a=Vestnik2207004Averyanov>.
 53. Рудаков ЮВ, Богомолов АБ, Салухов ВВ, Харитонов МА, Чугунов АА. Опыт применения системных глюкокортикоидов в период реконвалесценции пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции средней степени тяжести. *Медицинский совет*. 2023;(4):70–76. <https://doi.org/10.21518/ms2023-076>.

- Rudakov YuV, Bogomolov AA, Salukhov VV, Kharitonov MA, Chugunov AA. Experience of using systemic glucocorticoids during convalescence of patients after a new coronavirus infection of moderate severity. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(4):70–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-076>.
54. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(5):799–806. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC>.
 55. Салухов ВВ, Крюков ЕВ, Чугунов АА, Харитонов МА, Рудаков ЮВ, Лахин РЕ и др. Роль и место глюкокортикостероидов в терапии пневмоний, вызванных COVID-19, без гипоксемии. *Медицинский совет*. 2021;(12):162–172. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-162-172>. Salukhov VV, Kryukov EV, Chugunov AA, Kharitonov MA, Rudakov YuV, Lakhin RE et al. The role and place of glucocorticosteroids in treatment of COVID-19 pneumonia without hypoxemia. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(12):162–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-162-172>.
 56. Sibila O, Perea L, Albacar N, Moisés J, Cruz T, Mendoza N et al. Elevated plasma levels of epithelial and endothelial cell markers in COVID-19 survivors with reduced lung diffusing capacity six months after hospital discharge. *Respir Res*. 2022;23(1):37. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01955-5>.
 57. Шаповалов КГ, Лукьянов СА, Коннов ВА, Розенберг ОА. Экзогенный сурфактант в поздней респираторной фазе COVID-19. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(5):7–13. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-7-13>. Shapovalov KG, Lukyanov SA, Konnov VA, Rozenberg OA. Exogenous surfactant in the late respiratory phase of COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(5):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-7-13>.
 58. Воронкова ОО, Старжевская АА, Скачек ВГ, Рогова ЕФ, Абдуллаева ГБ, Буянова ОЕ и др. Применение ингаляционной терапии тауракантом в подостром периоде COVID-19. *Медицинский совет*. 2023;(4):50–56. <https://doi.org/10.21518/ms2023-084>. Voronkova OO, Starzhevskaya AA, Skachek VG, Rogova EF, Abdullaeva GB, Buyanova OE et al. The use of inhaled tauractant therapy in the subacute period of COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(4):50–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-084>.
 59. Calkovska A, Uhlirarova B, Joskova M, Franova S, Kolomaznik M, Calkovsky V, Smolarova S. Pulmonary surfactant in the airway physiology: a direct relaxing effect on the smooth muscle. *Respir Physiol Neurobiol*. 2015;209:95–105. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2015.01.004>.
 60. Choi Y, Jang J, Park HS. Pulmonary Surfactants: a New Therapeutic Target in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(11):70. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00968-8>.
 61. Murphy RC, Lai Y, Nolin JD, Aguilon Prada RA, Chakrabarti A, Novotny MV et al. Exercise-induced alterations in phospholipid hydrolysis, airway surfactant, and eicosanoids and their role in airway hyperresponsiveness in asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2021;320(5):L705–L714. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00546.2020>.
 62. Kelly RS, Mendez KM, Huang M, Hobbs BD, Clish CB, Gerszten R et al. Metabo-Endotypes of Asthma Reveal Differences in Lung Function: Discovery and Validation in Two TOPMed Cohorts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(3):288–299. <https://doi.org/10.1164/rccm.202105-1268OC>.
 63. Su X, Ren Y, Li M, Zhao X, Kong L, Kang J. Association between lipid profile and the prevalence of asthma: a meta-analysis and systemic review. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(3):423–433. <https://doi.org/10.1080/030077995.2017.1384371>.
 64. Розенберг ОА, Ловачева ОВ, Шаповалов КГ, Акулова ЕА, Степанова ОВ, Сейлиев АА, Шульга АЭ. Сурфактант-терапия в комплексном лечении больных бронхиальной астмой. Влияние на клинические симптомы и показатели функции внешнего дыхания. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(9):23–30. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-9-23-30>. Rozenberg OA, Lovacheva OV, Shapovalov KG, Akulova EA, Stepanova OV, Seiliev AA, Shulga AE. Surfactant therapy as a part of comprehensive treatment of asthma patients. Impact on clinical signs and external respiration rates. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(9):23–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-9-23-30>.
 65. Базарбанина ЕА, Степанова ОВ, Лукьянов СА, Шаповалов КГ, Розенберг ОА. Влияние сурфактант-терапии на содержание в крови сурфактант-ассоциированных белков, цитокинов и иммуноглобулинов у пациентов с гормонально-зависимой бронхиальной астмой. *Забайкальский медицинский вестник*. 2020;(1):1–6. https://doi.org/10.52485/19986173_2020_1_1. Bazarbanina EA, Stepanova OV, Lukyanov SA, Shapovalov KG, Rosenberg OA. Influence of surfactant therapy on concentration of surfactant-associated proteins, cytokines, and immunoglobulins in blood of patients suffering from hormone-dependent bronchial asthma. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2020;(1):1–6. (In Russ.) https://doi.org/10.52485/19986173_2020_1_1.
 66. Stepanova OV, Akulova EA, Kochneva AA, Seiliev AA, Shulga AE, Lovacheva OV et al. Influence of Natural Lung Surfactant Inhalations on Clinical Symptoms and Pulmonary Function Parameters in Patients with Bronchial Asthma. Communication 1. *Int J Biomed*. 2016;6(4):255–258. [https://doi.org/10.21103/Article6\(4\)_OA1](https://doi.org/10.21103/Article6(4)_OA1).
 67. Akulova EA, Stepanova OV, Seiliev AA, Shulga AE, Lovacheva OV, Lukyanov SA et al. Influence of Natural Lung Surfactant Inhalations on Clinical Symptoms and Pulmonary Function Parameters in Patients with Bronchial Asthma. Communication 2. *Int J Biomed*. 2017;7(3):167–170. [https://doi.org/10.21103/Article7\(3\)_OA1](https://doi.org/10.21103/Article7(3)_OA1).
 68. Obeidat M, Li X, Burgess S, Zhou G, Fishbane N, Hansel NN et al. Surfactant protein D is a causal risk factor for COPD: results of Mendelian randomisation. *Eur Respir J*. 2017;50(5):1700657. <https://doi.org/10.1183/13993003.00657-2017>.
 69. Lv MY, Qiang LX, Wang BC, Zhang YP, Li ZH, Li XS et al. Complex Evaluation of Surfactant Protein A and D as Biomarkers for the Severity of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:1537–1552. <https://doi.org/10.2147/COPD.S366988>.
 70. Günaydin FE, Günlüoğlu G, Kalkan N, Aktepe EN, Demirkol B, Altın S. The relationship between serum levels of surfactant protein D in COPD exacerbation severity and mortality. *Türk J Med Sci*. 2019;49(3):888–893. <https://doi.org/10.3906/sag-1809-6>.
 71. D'Ascanio M, Viccaro F, Pizzirusso D, Guerrieri G, Pagliuca A, Guerrini S et al. Surfactant Protein B Plasma Levels: Reliability as a Biomarker in COPD Patients. *Biomedicines*. 2023;11(1):124. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010124>.
 72. Hristova VA, Watson A, Chaerkady R, Glover MS, Ackland J, Angerman B et al. Multiomics links global surfactant dysregulation with airflow obstruction and emphysema in COPD. *ERJ Open Res*. 2022;9(3):00378–2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00378-2022>.
 73. Anzueto A, Jubran A, Ohar JA, Piquette CA, Rennard SI, Colice G et al. Effects of aerosolized surfactant in patients with stable chronic bronchitis: a prospective randomized controlled trial. *JAMA*. 1997;278(17):1426–1431. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/vol/278/pg/1426>.
 74. Розенберг ОА, Сейлиев АА, Волчков ВА. *Способ лечения хронической обструктивной болезни легких*. Патент RU2600833C1, 27.10.2016. Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/RU2600833C1/ru>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.А. Харитонов, В.В. Салухов

Написание текста – Ю.В. Рудаков, Н.И. Волошин

Обзор литературы – Ю.В. Рудаков, Н.И. Волошин

Перевод на английский язык – Н.И. Волошин

Редактирование – М.А. Харитонов, Ю.В. Рудаков

Утверждение окончательного варианта статьи – М.А. Харитонов, В.В. Салухов

Contribution of authors:

Concept of the article – Mihail A. Kharitonov, Vladimir V. Saluhov

Text development – Yuri V. Rudakov, Nikita I. Voloshin

Literature review – Yuri V. Rudakov, Nikita I. Voloshin

Translation into English – Nikita I. Voloshin

Editing – Mihail A. Kharitonov, Yuri V. Rudakov

Approval of the final version of the article – Mihail A. Kharitonov, Vladimir V. Saluhov

Информация об авторах:

Харитонов Михаил Анатольевич, д.м.н., профессор, профессор 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 7678-2278; micjul11@yandex.ru

Рудаков Юрий Викторович, к.м.н., доцент 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 5864-3853; rudakov_yura@mail.ru

Салухов Владимир Владимирович, д.м.н., профессор, начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 4531-6011; vlasaluk@yandex.ru

Волошин Никита Игоревич, адъюнкт 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) имени академика Н.С. Молчанова, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; SPIN-код: 6061-4342; nikitavoloshin1990@gmail.com

Information about the authors:

Mikhail A. Kharitonov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; micjul11@yandex.ru

Yuri V. Rudakov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; rudakov_yura@mail.ru

Vladimir V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Department and Clinic (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; vlasaluk@yandex.ru

Nikita I. Voloshin, Adjunct of the 1st Department (Advanced Physician Therapy) named after Academician N.S. Molchanov, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; nikitavoloshin1990@gmail.com