BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-089

Обзорная статья / Review article

Применение экзогенного сурфактанта в пульмонологической практике

Г.Л. Игнатова, https://orcid.org/0000-0002-0877-6554, iglign@mail.ru
В.Н. Антонов✉**,** https://orcid.org/0000-0002-3531-3491, ant-vn@yandex.ru
И.А. Захарова, https://orcid.org/0009-0000-1139-1818, zaharowa.inna2012@yandex.ru
Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Резюме
Легочный сурфактант (ЛС) – это сложная смесь липидов и белков, необходимая для поддержания правильной функции легких. Изменения ЛС играют важную роль при хронических заболеваниях легких, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и идиопатический фиброз легких. Целью данной статьи является обоснование применения экзогенного сурфактанта при различных респираторных заболеваниях, на основании анализа публикаций в отечественных и международных медицинских изданиях, а также собственного опыта применения в реальной клинической практике. В данном обзоре в первую очередь обсуждены вклад легочных поверхностно-активных веществ для поддержания гомеостаза респираторной системы; оптимальные пути доставки; отличия натурального и синтетического сурфактанта; заболевания, связанные с нарушением выработки сурфактанта, такие как идиопатический легочный фиброз, хроническая обструктивная болезнь легких, острый респираторный дистресс-синдром, легочный альвеолярный протеиноз, муковисцидоз. Особое внимание обращено на иммунологические свойства специфических белков поверхностно-активных веществ A и D, их влияние на защиту при респираторной вирусной инфекции. Приведены данные о непосредственном влиянии экзогенного сурфактанта на легочную функцию, увеличение постбронходилатационных FEV1 и FVC. Особое внимание уделено применению сурфактанта при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Фармакологические и терапевтические стратегии по улучшению дисфункции легочных поверхностно-активных веществ могут предотвратить альвеолярный коллапс, снизить провоспалительную реакцию и ограничить вирусную инфекцию. В настоящее время в нескольких клинических испытаниях изучается использование препаратов поверхностно-активных веществ для лечения различных респираторных заболеваний, что позволит при получении результатов значительно пересмотреть представления о терапевтических возможностях экзогенного сурфактанта и расширить области его применения.

Ключевые слова: поверхностно-активные вещества, хронические заболевания легких, способы доставки, респираторный дистресс-синдром, SP-A, SP-D

Для цитирования: Игнатова ГЛ, Антонов ВН, Захарова ИА. Применение экзогенного сурфактанта в пульмонологической практике. *Медицинский совет.* 2024;18(5):41–48. https://doi.org/10.21518/ms2024-089.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of exogenous surfactant in pulmonological practice

Galina L. Ignatova, https://orcid.org/0000-0002-0877-6554, iglign@mail.ru
Vladimir N. Antonov✉**,** https://orcid.org/0000-0002-3531-3491, ant-vn@yandex.ru
Inna A. Zakharova, https://orcid.org/0009-0000-1139-1818, zaharowa.inna2012@yandex.ru
South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract
A lung surfactant is a complex mixture of lipids and proteins necessary to maintain proper lung function. Drug changes play an important role in chronic lung diseases such as chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma and idiopathic pulmonary fibrosis. The purpose of this article is to substantiate the use of exogenous surfactant in various respiratory diseases, based on the analysis of publications in domestic and international medical journals, as well as their own experience of application in real clinical practice. This review primarily discusses the contribution of pulmonary surfactants to maintaining homeostasis of the respiratory system; optimal delivery routes; differences between natural and synthetic surfactant; diseases associated with impaired surfactant production, such as idiopathic pulmonary fibrosis, chronic obstructive pulmonary disease, acute respiratory distress syndrome, pulmonary alveolar proteinosis, cystic fibrosis. Special attention is paid to the immunological properties of specific proteins of surfactants A and D, their effect on protection against respiratory viral infection. Data on the direct effect of exogenous surfactant on pulmonary function, an increase in post-bronchodilation FEV1 and FVC are presented. Special attention is paid to the use of surfactant in the new coronavirus infection COVID-19. Pharmacological and therapeutic strategies to improve pulmonary surfactant dysfunction can prevent alveolar collapse, reduce the proinflammatory response, and limit viral infection. Currently, the use of surfactant preparations for the treatment of various respiratory diseases is being studied in several clinical trials, which will significantly revise the understanding of the therapeutic possibilities of an exogenous surfactant and expand its application areas.

© Игнатова ГЛ, Антонов ВН, Захарова ИА, 2024

Keywords: surfactants, chronic lung diseases, delivery methods, respiratory distress syndrome, SP-A, SP-D

For citation: Ignatova GL, Antonov VN, Zakharova IA. The use of exogenous surfactant in pulmonological practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):41–48. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-089.

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

ВВЕДЕНИЕ

Легочный сурфактант (ЛС) – это сложная смесь липидов и белков, необходимая для поддержания правильной функции легких. Он уменьшает поверхностное натяжение в альвеолах, предотвращая коллапс во время выдоха и облегчает повторное расширение во время вдоха. Кроме того, ЛС играет решающую роль во врожденной защите дыхательной системы и иммунной регуляции [1]. Дисфункция ЛС способствует различным респираторным заболеваниям, включая неонатальный респираторный дистресс-синдром (НРДС), респираторный дистресс-синдром взрослых (ОРДС), связанный с COVID-19, ОРДС и травму легких, вызванную аппаратом искусственной вентиляции легких (VILI) [2]. Изменения ЛС играют важную роль при хронических заболеваниях легких, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА) и идиопатический фиброз легких (ИЛФ). Немаловажное значение имеет состояние ЛС при инфекциях респираторной системы [3].

Целью данной статьи является обоснование применения экзогенного сурфактанта при различных респираторных заболеваниях на основании анализа публикаций в отечественных и международных медицинских изданиях, а также собственного опыта применения в реальной клинической практике.

В данном обзоре в первую очередь будет обсужден вклад легочных поверхностно-активных веществ для поддержания гомеостаза респираторной системы; оптимальные пути доставки; заболевания, связанные с нарушением выработки сурфактанта.

СОСТАВ СУРФАКТАНТА

Легочный сурфактант представляет собой смесь 10% специфических белков поверхностно-активных веществ A, B, C и D (SP-A, SP-B, SP-C и SP-D) и 90% липидов, включая фосфолипиды (ФЛ), триглицериды, холестерин и жирные кислоты [4]. ФЛ – основные липидные компоненты ЛС, наиболее распространенным из которых является фосфатидилхолин (ФХ), половина из которого встречается как дипальмитоилфосфатидилхолин (ДПФХ) [5]. Этот ФЛ обуславливает основные поверхностно-активные свойства ЛС. Фосфатидилглицерол составляет около 8% ФЛ в ЛС [2]. Фосфатидилглицерол участвует в адсорбции и распределении ЛС на альвеолярной поверхности, а также является маркером зрелости легких [6]. Фосфатидилглицерол и фосфатидилинозитол (ФИ) являются фосфолипидами, которые функционируют как регуляторы врожденных иммунных процессов, антагонизируя активацию родственного лиганда Toll-подобных рецепторов 2 (TLR2) и 4 (TLR4). Фосфатидилглицерин и фосфатидилинозитол действуют, блокируя распознавание активирующих лигандов TLR, либо непосредственно, либо через корецепторы TLR4 CD14 и MD2. Этот механизм подразумевает снижение событий фосфорилирования белка, которые характеризуют внутриклеточную сигнализацию активированными TLR и ингибированием транскрипции провоспалительных генов [7]. Исследования *in vitro* в эпителиальных клетках бронхов показали, что гиперэкспрессия TLR2 и TLR4 индуцирует профибротическую среду, увеличивая выработку провоспалительных белков HMGB1 или IL-27 [8]. В клиническом контексте экспрессия TLR2 и TLR4 была значительно увеличена в легких пациентов с различными формами идиопатического легочного фиброза [9]. Эти доказательства повышают важность фосфатидилглицерола и фосфатидилинозитола в патогенезе TLR при фиброзе легких.

Остальные ФЛ состоят из фосфатидилэтаноламина, сфингомиелина и фосфатидилсерина [2]. Фосфатидилэтаноламин содержится в ЛС, что составляет 1,5% от всех ФЛ. Фосфатидилэтаноламин обладает антифибротическими свойствами, снижая экспрессию генов коллагена в фибробластах легких человека [9]. Холестерин составляет примерно 4% ФЛ, что необходимо для поддержания структуры и свойств липидного монослоя [10]. Кардиолипин является незначительным компонентом (менее 1,1%), но может играть важную роль в гомеостазе легких [11]. Эти липидные компоненты ЛС способствуют функциональности и стабильности альвеолярного эпителия и необходимы для поддержания газообмена O2 и CO2 [2]. Молекулярные механизмы, связанные с липидными компонентами легочных поверхностно-активных веществ, представляют собой актуальную тему для понимания последствий развития респираторной патологии.

Гидрофобные белки поверхностно-активных веществ SP-B и SP-C вместе с ДПФХ в основном придают поверхностные свойства, уменьшая поверхностное натяжение в альвеолах. Между тем, гидрофильные белки поверхностно-активных веществ SP-A и SP-D модифицируют иммунные реакции во время респираторной вирусной инфекции [2]. Известно, что SP-A и SP-D защищают от вирусных и других патогенных инфекций, блокируя проникновение вирусов, таких как грипп, респираторно-синтициальный вирус (РСВ) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), в клетки человека [12].

ПРОИСХОЖДЕНИЕ ЭКЗОГЕННОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО СУРФАКТАНТА

Терапевтический ЛС может быть натуральным или синтетическим [13]. Природные легочные поверхностно-активные вещества были выделены из амниотических

жидкостей свиней, крупного рогатого скота и человеческой амниотической жидкости [14]. Опубликованные исследования говорят о том, что натуральные (животные) поверхностно-активные вещества были более эффективными, чем синтетический сурфактант, потому что натуральные препараты содержат все фосфолипиды поверхностно-активных веществ и гидрофобные белки (SP-B и SP-C), необходимые для быстрого формирования функциональной поверхностной пленки [15]. Однако использование природных поверхностно-активных веществ сопровождается присущими рисками, такими как передача инфекционных агентов, иммуногенность и неполная очистка от примесей [16]. Для минимизации потенциальных рисков использованы удаление высокоиммуногенных белков, таких как SP-A и SP-D, терминальная стерилизация и скрининг источников животного происхождения [17]. Клинические исследования показывают, что препараты поверхностно-активных веществ, содержащие SP-A и SP-D, могут иметь лучшую эффективность [18]. Напротив, полностью синтетические поверхностно-активные вещества обладают большей степенью химической чистоты, тем самым избегая некоторых потенциальных рисков [19]. Синтетические поверхностно-активные вещества снижают потенциальные ограничения поверхностно-активных веществ животного происхождения, избегают этических и религиозных факторов и имеют более низкие производственные затраты [20]. Теоретически синтетическое поверхностно-активное вещество может содержать SP-A и SP-D [21]. Кроме того, SP-B и SP-C трудно синтезировать, а синтетические препараты поверхностно-активных веществ без этих компонентов демонстрируют ограниченную функциональность [22]. Исследования показывают, что синтезированные формы и рекомбинантные фрагменты SP-A и SP-D могут быть применимы для терапевтического использования [23]. Преимущество рекомбинантных фрагментов SP-D в их меньшем размере, тем самым увеличивается вероятность достижения дистальных отделов легких и демонстрируется более высокая устойчивость к протеазам и коллагеназам, чем полноразмерные SP-D [24]. В связи с этим, синтезированные формы и рекомбинантные фрагменты SP-A и SP-D могут рассматриваться в дополнение к естественным легочным поверхностно-активным веществам.

СПОСОБЫ ДОСТАВКИ ЭКЗОГЕННОГО СУРФАКТАНТА

Основными способами доставки поверхностно-активных препаратов в настоящее время являются методики InSurE (Intubation – Surfactant – Extubation), LISA (less invasive surfactant administration) и ингаляция через небулайзер [25]. Первые два способа введения разработаны и в основном применяются в педиатрической практике у пациентов с НОРДС. Попытки ингаляционного введения препарата актуализировались в период пандемии COVID-19.

В экспериментальном исследовании F. Ricci et al. на животных проведено сравнение эффективности InSurE и LISA. Двадцать шесть спонтанно дышащих кроликов со сниженной концентрацией поверхностно-активных веществ с умеренным ОРДС были рандомизированы в 3 группы: 1-я группа – 200 мг/кг поверхностно-активного вещества InSurE; 2-я группа – 200 мг/кг поверхностно-активного вещества с помощью LISA; 3-я группа – без лечения поверхностно-активными веществами (контроль). Газообмен контролировался в течение 180 мин. После этого было оценено осаждение и распространение поверхностно-активных веществ в легких, при этом контролировались фосфатидилхолин и белок поверхностно-активного вещества С (SP-C), соответственно. Результаты: у необработанных животных не было обнаружено никаких признаков выздоровления. После InSurE оксигенация улучшилась быстрее по сравнению с LISA. Тем не менее при LISA и InSurE сопоставимые результаты с точки зрения газообмена, параметров вентиляции и механики легких. Ни фосфатидилхолин, ни распределение SP-C в легких не отличались между группами InSurE и LISA. Авторы сделали вывод, что в острых условиях LISA продемонстрировала эффективность и доставку поверхностно-активных веществ в легкие, аналогичные InSurE у взрослых кроликов, истощенных поверхностно-активными веществами. Это первое исследование, сравнивающее LISA и InSurE с точки зрения газообмена, параметров вентиляции и механики легких, а также распределения поверхностно-активных веществ, и оно дает перспективы приоритетного использования менее инвазивных методик [26].

В клиническом протоколе С.Н. Авдеева и др. в 2020 г. представлена методика ингаляционного применения Сурфактанта-БЛ (МНН Тауректант, ООО «Биосурф», Санкт-Петербург, Россия) с помощью меш-небулайзера Aerogen Solo (Aerogen, Ирландия). Предварительно готовили эмульсию препарата, содержащую 5 мг в 1,0 мл физиологического раствора. Препарат назначили в дозе 1 мг/кг 2–3 раза в сут., продолжительность терапии составляла от 3 до 5 сут. Выполненный анализ первого опыта применения ингаляционной терапии препаратом Сурфактант-БЛ в комплексном лечении тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, обнаружил высокую эффективность технологии. Подтверждено не только ожидаемое положительное влияние на оксигенацию, связанное с нормализацией вентиляционно-перфузионных отношений, но и обнаружены признаки предупреждения дальнейшего повреждения легких. Последнее подтверждалось сокращением частоты перевода на инвазивную вентиляцию легких и значимым снижением летальности. Авторы сделали заключение, что включение сурфактант-терапии через меш-небулайзер в комплексное лечение пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, позволило обеспечить улучшение газообмена, статистически значимо сократить частоту перевода на инвазивную вентиляцию легких и снизить летальность [27].

РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ

Обычно затрагивая новорожденных и недоношенных младенцев, РДС характеризуется неполным развитием ATII и недостаточным производством поверхностно-активных

веществ, что приводит к повышенному риску альвеолярного коллапса, затрудненному дыханию и нарушению газообмена [28]. У новорожденных с РДС не только значительно снижен размер пула поверхностно-активных веществ, но и снижены уровни SP-A бронхоальвеолярной жидкости [3]. Эти патологические особенности могут быть скорректированы путем введения экзогенных поверхностно-активных веществ как синтетических, так и животных, что значительно снижает уровень смертности от ОРДС. Другим терапевтическим подходом к профилактике неонатального РДС во время преждевременных родов является введение материнского дородового кортикостероида, который стимулирует развитие эпителиальных клеток легких плода и увеличивает выработку эндогенных поверхностно-активных веществ до рождения [3].

В отличие от неонатального РДС, острый респираторный дистресс-синдром у взрослых связан с воспалением и диффузным альвеолярным повреждением легочной ткани, что наблюдается, к примеру, при вирусной инфекции (грипп, новая коронавирусная инфекция COVID-19 и др.).

Вирус SARS-CoV-2 может вызвать повреждение легких, которое включает в себя дыхательные пути, альвеолы и легочные сосуды [29]. Патологические исследования демонстрируют диффузное альвеолярное повреждение, включая воспалительный экссудат, интерстициальное воспаление и инфильтрацию моноцитов, лимфоцитов и макрофагов [30]. Кроме того, наблюдается пролиферация альвеолярных эпителиальных клеток II типа и очаговая десквамация альвеолярных эпителиальных клеток [31]. Тяжелый COVID-19 связан с многочисленными изменениями в иммунном профиле, влияющими на способность клеток хозяина своевременно и эффективно вырабатывать иммунный ответ против SARS-CoV-2 [32]. Эозинопения и лимфопения с серьезным снижением частоты CD4+ и CD8+ Т-клеток, В-клеток и клеток естественного киллера (NK) являются общими чертами пациентов с тяжелым COVID-19 [33]. Кроме того, Т-клеточная лимфопения, вызванная секвестрацией Т-клеток в тканях или апоптозом Т-клеток в результате провоспалительных цитокинов, распространена у пациентов с тяжелым COVID-19 [32]. Выработка сурфактанта изменяется у пациентов с COVID-19, что не только влияет на свойства, связанные с поверхностным натяжением, но и влияет на противовирусный иммунитет хозяина после вирусной инфекции [29]. Экзогенный легочный поверхностно-активный препарат может уменьшить поверхностное натяжение и предотвратить альвеолярный коллапс, тем самым сохраняя функцию легких для оксигенации [33]. В связи с этим, фармакологические и терапевтические стратегии, направленные на корректировку дисфункции легочных поверхностно-активных веществ во время респираторной вирусной инфекции, не только способствуют сохранению функции легких, но и ингибируют провоспалительную реакцию и ограничивают вирусную инфекцию.

Уровень легочных поверхностно-активных веществ не всегда снижается во время вирусной респираторной инфекции. Исследование, анализирующее образцы легочной ткани, полученные от инфицированных RSV мышей, показало изменения в 86 липидах поверхностно-активных веществ по сравнению с контрольными мышами [34]. Среди измененных липидов некоторые липиды показали снижение количества, такие как диацилглицеролы, триацилглицеролы и пальмитоилированные фосфатидилглицериды. Во время заражения вирусом гриппа уровни фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина в клетках AT II значительно ниже у инфицированных гриппом мышей по сравнению с уровнями контрольных животных, в то время как уровни фосфатидилсерина, сфингомиелина, холестерина были повышены [35].

Кроме того, уровни белков легочных поверхностно-активных веществ не показывают простой тенденции к снижению во время вирусной респираторной инфекции. Например, одно исследование сообщило, что экспрессия SP-A была значительно повышена, в то время как экспрессия SP-B не изменилась в легких пациентов с COVID-19 по сравнению с контрольными пациентами. Авторы этого исследования предположили, что повышенная экспрессия SP-A, которая присутствовала в альвеолах, может аннулировать терапевтическую эффективность лечения экзогенными поверхностно-активными веществами [35].

ЛЕГОЧНЫЙ АЛЬВЕОЛЯРНЫЙ ПРОТЕИНОЗ

Заболевания, связанные с нарушением клиренса или перепроизводством поверхностно-активного вещества, также могут привести к нарушению функции легких. Пациенты, страдающие от легочного альвеолярного протеиноза (ЛАП), как правило, испытывают трудности с дыханием и демонстрируют накопление поверхностно-активных веществ в альвеолах, что нарушает нормальный газообмен [36]. Поверхностно-активные вещества, выделенные из бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у пациентов с ЛАП, являются патологическими: увеличивается уровень общего содержания фосфолипидов, изменяется состав поверхностно-активных веществ (увеличение процента фосфатидилинозитола, снижение уровня фосфатидилглицерола), а также увеличение соотношений SP-A и SP-D [37]. Первичный ЛАП обычно вызван мутацией гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), и в дальнейшем запускается аутоиммунный ответ, генерирующий антитела против GM-CSF. Вторичный или приобретенный ЛАП может быть связан с несколькими этиологическими причинами [38]. Нарушения сигнализации GM-CSF влияют на развитие, созревание и функцию альвеолярных макрофагов, что еще больше подчеркивает их критическую роль в поддержании гомеостаза поверхностно-активных веществ. Отсутствие сигнализации GM-CSF приводит к нарушению катаболизма липидов и экспорту их из альвеолярных макрофагов, что ведет к развитию увеличенного пеноподобного клеточного фенотипа и снижению способности к фагоцитозу и обработке поверхностно-активных веществ [38]. Хотя лечение в значительной степени зависит от дренажа легкого для удаления избытка поверхностно-активного вещества, терапия с добавками GM-CSF показала некоторые незначительные преимущества у некоторых

пациентов [3]. Как и при патологиях с дефицитом ЛС, повышенные уровни поверхностно-активных веществ также связаны с одышкой и снижением функции легких, что указывает на важность жестко регулируемого поверхностно-активного вещества для поддержания здоровья легких.

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ЛЕГОЧНЫЙ ФИБРОЗ

Идиопатический легочный фиброз (ИЛФ) – хроническое прогрессирующее заболевание неизвестного происхождения, не поддающееся эффективному лечению и имеющее высокую смертность [39]. ИЛФ характеризуется разрушением альвеолярного эпителия и уменьшением воздушного пространства, занимаемого фибробластами, которые образуют фиброзные очаги, характеризующиеся накоплением богатого коллагеном внеклеточного матрикса [39]. Дисфункция и апоптоз альвеолоцитов 2 типа (ATII) инициируют возникновение и прогрессирование ИЛФ [40]. Апоптоз и истощение клеток ATII при ИЛФ приводят к снижению синтеза ЛС, который необходим для предотвращения роста других клеток, таких как фибробласты, которые рекрутируются после повреждения эпителия. Апоптоз связан с изменениями в метаболизме фосфолипидов, высвобождающими жирные кислоты, такие как арахидоновая кислота, что сопровождается снижением жизнеспособности клеток [40]. Чрезмерный рост фибробластов приводит к накоплению коллагена и активации факторов роста, таких как трансформирующий фактор роста β (TGF-β). TGF-β является мощным профибротическим цитокином, который опосредует его фибропролиферативные эффекты, индуцируя апоптоз клеток ATII [9].

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

ХОБЛ, которая в настоящее время рассматривается как гетерогенное заболевание, вызываемое множеством факторов, является третьей по значимости причиной смерти в мире и характеризуется хронической воспалительной инфильтрацией дыхательных путей и разрушением нормальной структурной целостности альвеол[1]. По мере прогрессирования заболевания инициирование воспалительного механизма и иммунной системы может разрушить структурную целостность дыхательных путей и альвеолярных клеток за счет активации воспалительных клеток и содействует высвобождению большого количества цитокинов и медиаторов воспаления, что влияет на секрецию легочных сурфактантных белков [3]. Это не только усугубляет формирование эмфиземы и прогрессирование ХОБЛ, но также способствует возникновению системной воспалительной реакции у пациентов с ХОБЛ.

Сурфактантные протеины, в частности легочные сурфактантные белки A (SP-A) и D (SP-D), которые действуют как защита от инфекции дыхательных путей, могут активировать макрофаги и фагоциты благодаря их гидрофильности, широкой специфичности к домену распознавания углеводов, который может связываться с микроорганизмами. Следовательно, они могут выполнять антибактериальные функции и устранять апоптотические клетки, а также одновременно участвовать в процессе иммунной функции, воспалительной реакции и метаболизме липидов [6]. В настоящее время некоторые исследования подтвердили, что SP-A и SP-D могут установить связь с ХОБЛ как в исследованиях на животных, так и в исследованиях на людях, но конкретная связь и значение диагностики и лечения этого заболевания в будущем до сих пор не ясны [6].

В публикации C.W. Agudelo et al. показано, что уровень сурфактантных липидов может снижаться на 60% у пациентов с ХОБЛ. Все классы фосфолипидов были резко снижены, включая эфирные фосфолипиды. Снижение уровня фосфолипидов, холестерина и сфингомиелина в БАЛ статистически значимо коррелировало с функцией легких [6]. У пациентов с ХОБЛ обнаруживаются значительные изменения поверхностно-активных веществ, хотя их вклад в патогенез или прогрессирование заболевания неясен. Несколько исследований показали, что в БАЛ у пациентов с ХОБЛ содержатся сниженные уровни фосфолипидов [18]. Введение экзогенных поверхностно-активных веществ может приводить к улучшению функции легких (увеличению постбронходилатационного FEV1 и FVC) [41].

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

Бронхиальная астма является серьезной проблемой здоровья в обществе, и, по оценкам, более 300 млн человек во всем мире страдают от этого заболевания. Большинство пациентов с астмой имеют симптомы от легкой до умеренной степени; однако у некоторых пациентов (примерно 5–10% взрослых больных астмой) проявляются более тяжелые симптомы, высокая коморбидная нагрузка и частые обострения астмы. Кроме того, пациенты с тяжелой астмой находятся в плохо контролируемом состоянии, несмотря на ежедневное использование высоких доз ингаляционных кортикостероидов и дополнительных методов лечения [42]. Поскольку лечение астмы остается постоянной клинической проблемой, необходимы дальнейшие исследования патофизиологии и терапии астмы для улучшения здоровья, снижения социальных издержек и улучшения качества жизни.

Многие факторы риска, такие как генетическая предрасположенность, вирусная инфекция, воздействие аллергенов или загрязняющих веществ и изменения в микробиоме, являются важными детерминантами на различных этапах патогенеза астмы [43]. При воздействии факторов окружающей среды эпителий дыхательных путей считается центральным регулятором (инициирование и поддержание) иммунных реакций. Этот барьер первой линии включает несколько компонентов при повреждении эпителия, включая ферменты, муцины и поверхностно-активные вещества, а также цитокины [43]. Ранее было показано, что измененные уровни поверхностно-активных веществ в бронхоальвеолярной жидкости или образцах сыворотки связаны с несколькими заболеваниями легких, включая астму [3]. Кроме того, недавние исследования

[1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2023 report. Available at: https://goldcopd.org/2023-gold-report-2.

показали, что поверхностно-активные вещества играют важную роль в развитии астмы с эозинофилией [44]. На сегодняшний день применение поверхностно-активных веществ при астме активно не применяется, но недавние исследования показывают, что поверхностно-активные вещества могут положительно влиять на легочную функцию, увеличивая форсированную жизненную емкость (FVC) примерно на 12%, FEV1 на 27% и PaO2 на 13% [3].

МУКОВИСЦИДОЗ

Муковисцидоз (МВ) вызван мутациями в гене трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR), и ранние изменения в основном обнаруживаются в малых дыхательных путях [45]. Легочное поверхностно-активное вещество имеет решающее значение для поддержания проходимости воздушного пространства во время дыхательного цикла. Эти биофизические функции преимущественно связаны с липидами поверхностно-активных веществ [46], белками поверхностно-активных веществ (SP-) B и -C, а также SP-A, что способствует устойчивости к ингибированию активности поверхностно-активных веществ продуктами воспаления. Измененное поверхностно-активное вещество было связано с нарушением функции легких у маленьких детей с респираторными инфекциями. Таким образом, нарушения любого из этих компонентов могут влиять на биофизическую активность поверхностно-активных веществ и могут способствовать ранним изменениям функции легких у пациентов с муковисцидозом [47].

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Основной опыт использования экзогенного терапевтического сурфактанта накопился во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, при развитии у больных ОРДС и прогрессирующей дыхательной недостаточности. В Челябинском областном инфекционном центре у 32 пациентов с различными степенями тяжести COVID-19 (24 с тяжелой, 8 больных со средней степенью тяжести, согласно классификации актуальной версии Временных методических рекомендаций МЗ РФ) применялась ингаляционная терапия с препаратом Сурфактант-БЛ (МНН Тауректант, ООО «Биосурф», Санкт-Петербург, Россия) в дозе 1 мг/кг 2–3 раза через меш-небулайзер. Таким образом, в структуре пациентов преобладали более тяжелые больные, с выраженными проявлениями дыхательной недостаточности. Основными критериями оценки эффективности были отсутствие прогрессирования дыхательной недостаточности и перевод на искусственную вентиляцию легких, более ранняя выписка из стационара. Общая эффективность составила 54%. Перевод на ИВЛ потребовался 4 пациентам (12,5%) с прогрессирующей дыхательной недостаточностью, получавшим сурфактант-терапию. Летальность составила 9,3%, что сопоставимо с данными опубликованных исследований [27]. Основными особенностями пациентов с недостаточным ответом на проводимую терапию сурфактантом были более выраженная тяжесть состояния исходно, позднее обращение за медицинской помощью (более 5 сут.) или нерациональная терапия на догоспитальном этапе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фармакологические и терапевтические стратегии по улучшению дисфункции легочных поверхностно-активных веществ могут предотвратить альвеолярный коллапс, снизить провоспалительную реакцию и ограничить вирусную инфекцию. В настоящее время в нескольких клинических испытаниях изучается использование препаратов поверхностно-активных веществ для лечения различных респираторных заболеваний, что позволит при получении результатов значительно пересмотреть представления о терапевтических возможностях экзогенного сурфактанта и расширить области его применения.

Поступила / Received 15.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2024
Принята в печать / Accepted 29.02.2024

Список литературы / References

1. Hentschel R, Bohlin K, van Kaam A, Fuchs H, Danhaive O. Surfactant replacement therapy: from biological basis to current clinical practice. *Pediatr Res.* 2020;88(2):176–183. https://doi.org/10.1038/s41390-020-0750-8.
2. Garcia MJ, Amarelle L, Malacrida L, Briva A. Novel opportunities from bioimaging to understand the trafficking and maturation of intracellular pulmonary surfactant and its role in lung diseases. *Front Immunol.* 2023;14:1250350. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1250350.
3. 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.
4. Echaide M, Autilio C, Arroyo R, Perez-Gil J. Restoring pulmonary surfactant membranes and films at the respiratory surface. *Biochim Biophys Acta Biomembr.* 2017;1859(9 Pt B):1725–1739. https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2017.03.015.
5. Olmeda B, Martínez-Calle M, Pérez-Gil J. Pulmonary surfactant metabolism in the alveolar airspace: Biogenesis, extracellular conversions, recycling. *Ann Anat.* 2017;209:78–92. https://doi.org/10.1016/j.aanat.2016.09.008.
6. 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.
7. 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.
8. Voelker DR, Numata M. Phospholipid regulation of innate immunity and respiratory viral infection. *J Biol Chem.* 2019;294(12):4282–4289. https://doi.org/10.1074/jbc.AW118.003229.
9. Tlatelpa-Romero B, Cázares-Ordoñez V, Oyarzábal LF, Vázquez-de-Lara LG. The Role of Pulmonary Surfactant Phospholipids in Fibrotic Lung Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):326. https://doi.org/10.3390/ijms24010326.
10. Walther FJ, Sharma S, Gordon LM, Waring AJ. Structural and functional stability of the sulfur-free surfactant protein B peptide mimic B-YL in synthetic surfactant lipids. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):330. https://doi.org/10.1186/s12890-021-01695-0.
11. Porras-Gómez M, Shoaib T, Steer D, Espinosa-Marzal RM, Leal C. Pathological cardiolipin-promoted membrane hemifusion stiffens pulmonary surfactant membranes. *Biophys J.* 2022;121(6):886–896. https://doi.org/10.1016/j.bpj.2022.02.018.
12. Numata M, Voelker DR. Anti-inflammatory and anti-viral actions of anionic pulmonary surfactant phospholipids. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2022;1867(6):159139. https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2022.159139.

13. Pérez-Gil J. A recipe for a good clinical pulmonary surfactant. *Biomed J.* 2022;45(4):615–628. https://doi.org/10.1016/j.bj.2022.03.001.
14. Hallman M, Herting E. Historical perspective on surfactant therapy: Transforming hyaline membrane disease to respiratory distress syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2023;28(6):101493. https://doi.org/10.1016/j.siny.2023.101493.
15. De Luca D, Autilio C. Strategies to protect surfactant and enhance its activity. *Biomed J.* 2021;44(6):654–662. https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.07.011.
16. Suresh GK, Soll RF. Lung surfactants for neonatal respiratory distress syndrome: animal-derived or synthetic agents?. *Paediatr Drugs.* 2002;4(8):485–492. https://doi.org/10.2165/00128072-200204080-00001.
17. Mohanty SS, Koul Y, Varjani S, Pandey A, Ngo HH, Chang JS et al. A critical review on various feedstocks as sustainable substrates for biosurfactants production: a way towards cleaner production. *Microb Cell Fact.* 2021;20(1):120. https://doi.org/10.1186/s12934-021-01613-3.
18. 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.
19. Moya F, Curstedt T, Johansson J, Sweet D. Synthetic surfactants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2023;28(6):101503. https://doi.org/10.1016/j.siny.2023.101503.
20. Härtel C, Glaser K, Speer CP. The Miracles of Surfactant: Less Invasive Surfactant Administration, Nebulization, and Carrier of Topical Drugs. *Neonatology.* 2021;118(2):225–234. https://doi.org/10.1159/000516106.
21. Ramanathan R, Biniwale M, Sekar K, Hanna N, Golombek S, Bhatia J et al. Synthetic Surfactant CHF5633 Compared with Poractant Alfa in the Treatment of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Pediatr.* 2020;225:90–96.e1. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.06.024.
22. Weaver TE. Synthesis, processing and secretion of surfactant proteins B and C. *Biochim Biophys Acta.* 1998;1408(2-3):173–179. https://doi.org/10.1016/s0925-4439(98)00066-0.
23. 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.
24. Hsieh MH, Chen PC, Hsu HY, Liu JC, Ho YS, Lin YJ et al. Surfactant protein D inhibits lipid-laden foamy macrophages and lung inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Cell Mol Immunol.* 2023;20(1):38–50. https://doi.org/10.1038/s41423-022-00946-2.
25. Cavallin F, Bua B, Pasta E, Savio F, Villani PE, Trevisanuto D. Device positioning with LISA vs. INSURE: a crossover randomized controlled manikin trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(26):10577–10583. https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2134774.
26. Ricci F, Bresesti I, LaVerde PAM, Salomone F, Casiraghi C, Mersanne A et al. Surfactant lung delivery with LISA and InSurE in adult rabbits with respiratory distress. *Pediatr Res.* 2021;90(3):576–583. https://doi.org/10.1038/s41390-020-01324-2.
27. Баутин АЕ, Авдеев СН, Сейлиев АА, Швечкова 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.
28. Ma CC, Ma S. The role of surfactant in respiratory distress syndrome. *Open Respir Med J.* 2012;6:44–53. https://doi.org/10.2174/1874306401206010044.
29. Li D, Wang X, Liao Y, Wang S, Shan J, Ji J. Insights Gained Into the Treatment of COVID19 by Pulmonary Surfactant and Its Components. *Front Immunol.* 2022;13:842453. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.842453.
30. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch.* 2020;477(3):359–372. https://doi.org/10.1007/s00428-020-02886-6.
31. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science.* 2022;375(6585):1122–1127. https://doi.org/10.1126/science.abm8108.
32. Zhou R, To KK, Wong YC, Liu L, Zhou B, Li X et al. Acute SARS-CoV-2 Infection Impairs Dendritic Cell and T Cell Responses. *Immunity.* 2020;53(4):864–877.e5. https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.026.
33. Bos LDJ, Sjoding M, Sinha P, Bhavani SV, Lyons PG, Bewley AF et al. Longitudinal respiratory subphenotypes in patients with COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: results from three observational cohorts. *Lancet Respir Med.* 2021;9(12):1377–1386. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00365-9.
34. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515):eabd4570. https://doi.org/10.1126/science.abd4570.
35. Woods PS, Doolittle LM, Rosas LE, Joseph LM, Calomeni EP, Davis IC. Lethal H1N1 influenza A virus infection alters the murine alveolar type II cell surfactant lipidome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2016;311(6):L1160–L1169. https://doi.org/10.1152/ajplung.00339.2016.
36. Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, Campo I, Griese M, Hamilton J et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):16. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0066-3.
37. Salvaterra E, Campo I. Pulmonary alveolar proteinosis: from classification to therapy. *Breathe (Sheff).* 2020;16(2):200018. https://doi.org/10.1183/20734735.0018-2020.
38. Trapnell BC, Whitsett JA. Gm-CSF regulates pulmonary surfactant homeostasis and alveolar macrophage-mediated innate host defense. *Annu Rev Physiol.* 2002;64:775–802. https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.64.090601.113847.
39. Somogyi V, Chaudhuri N, Torrisi SE, Kahn N, Müller V, Kreuter M. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? *Eur Respir Rev.* 2019;28(153):190021. https://doi.org/10.1183/16000617.0021-2019.
40. Zhu W, Tan C, Zhang J. Alveolar Epithelial Type 2 Cell Dysfunction in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Lung.* 2022;200(5):539–547. https://doi.org/10.1007/s00408-022-00571-w.
41. Agudelo CW, Kumley BK, Area-Gomez E, Xu Y, Dabo AJ, Geraghty P et al. Decreased surfactant lipids correlate with lung function in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *PLoS ONE.* 2020;15(2):e0228279. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228279.
42. Hohlfeld JM. The role of surfactant in asthma. *Respir Res.* 2002;3(1):4. https://doi.org/10.1186/rr176.
43. 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.
44. Ledford JG, Addison KJ, Foster MW, Que LG. Eosinophil-associated lung diseases. A cry for surfactant proteins A and D help? *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014;51(5):604–614. https://doi.org/10.1165/rcmb.2014-0095TR.
45. Luppi F, Kalluri M, Faverio P, Kreuter M, Ferrara G. Idiopathic pulmonary fibrosis beyond the lung: understanding disease mechanisms to improve diagnosis and management. *Respir Res.* 2021;22(1):109. https://doi.org/10.1186/s12931-021-01711-1.
46. Griese M, Essl R, Schmidt R, Ballmann M, Paul K, Rietschel E, Ratjen F. Sequential analysis of surfactant, lung function and inflammation in cystic fibrosis patients. *Respir Res.* 2005;6(1):133. https://doi.org/10.1186/1465-9921-6-133.
47. Gunasekara L, Al-Saiedy M, Green F, Pratt R, Bjornson C, Yang A et al. Pulmonary surfactant dysfunction in pediatric cystic fibrosis: Mechanisms and reversal with a lipid-sequestering drug. *J Cyst Fibros.* 2017;16(5):565–572. https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.04.015.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов**
Концепция и дизайн исследования – **Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов**
Написание текста – **В.Н. Антонов**
Сбор и обработка материала – **Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов, И.А. Захарова**
Обзор литературы – **Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов, И.А. Захарова**
Анализ материала – **Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов**
Редактирование – **Г.Л. Игнатова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov**
Study concept and design – **Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov**
Text development – **Vladimir N. Antonov**
Collection and processing of material – **Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov, Inna A. Zakharova**
Literature review – **Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov, Inna A. Zakharova**
Material analysis – **Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov**
Editing – **Galina L. Ignatova**
Approval of the final version of the article – **Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov**

Информация об авторах:

Игнатова Галина Львовна, д.м.н., профессор, директор Института пульмонологии, заведующая кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; iglign@mail.ru
Антонов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор кафедры терапии института дополнительного профессионального образования, главный научный сотрудник Института пульмонологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; ant-vn@yandex.ru
Захарова Инна Александровна, д.м.н., профессор кафедры терапии института дополнительного профессионального образования, научный сотрудник Института пульмонологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; zaharowa.inna2012@yandex.ru

Information about the authors:

Galina L. Ignatova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy of the Institute of Additional Professional Education, Director of the Institute of Pulmonology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; iglign@mail.ru
Vladimir N. Antonov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy of the Institute of Additional Professional Education, Chief Researcher of the Institute of Pulmonology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; ant-vn@yandex.ru
Inna A. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy of the Institute of Additional Professional Education, Researcher of the Institute of Pulmonology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; zaharowa.inna2012@yandex.ru