BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-479

Обзорная статья / Review article

COVID-19

Роль легочного сурфактанта в патогенезе бронхолегочной патологии и перспективы терапии сурфактантом при COVID-19

И.В. Близнова[1]✉, https://orcid.org/0009-0003-1864-9115, bliznova_i@mail.ru

Л.Н. Толмачева[1], https://orcid.org/0009-0005-4852-4641, tolmacheva.lolita@mail.ru

М.С. Данилова[2], https://orcid.org/0009-0000-1656-6517, 67cloud40@gmail.com

Р.А. Бонцевич[2,3,4], https://orcid.org/0000-0002-9328-3905, dr.bontsevich@gmail.com

[1] Старооскольская окружная больница Святителя Луки Крымского; 309500, Россия, Белгородская обл., Старый Оскол, Южная объездная дорога, д. 9а

[2] Марийский государственный университет; 424000, Россия, Республика Марий Эл, Йошкар-Ола, площадь Ленина, д. 1

[3] Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85

[4] Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; ; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

Резюме

Рассмотрены современные представления об основных функциях сурфактанта, данные о его составе и роли в дисфункции и патогенезе бронхолегочной патологии. В работе представлены новые сведения о результатах и перспективах ингаляционной терапии сурфактантом при бронхолегочной патологии. Исследовано применение сурфактанта при остром респираторном дистресс-синдроме у взрослых. Проведен анализ состава коммерческих лекарственных средств и предоставлен имеющийся в настоящий момент опыт ингаляционной терапии препаратом экзогенного сурфактанта Сурфактант-БЛ (МНН Тауректант) при инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19). Также приводится личный опыт применения лекарственного препарата Сурфактант-БЛ для лечения пациентов с COVID-19 в условиях реальной клинической практики на примере 8 человек. Все пациенты (мужчины и женщины) были старше 18 лет, имели подтвержденный диагноз «COVID-19», наличие изменений на КТ органов грудной клетки (КТ-2+), потребность в кислородотерапии, СРБ > 30 мг/л. Сурфактант-БЛ вводился всем пациентам в виде эмульсии для ингаляционного введения по 75–150 мг. Повышение сатурации через 1 сут. после ингаляционного введения препарата Сурфактант-БЛ наблюдалось у 1 (12,5%) пациента, на 2-е сут. – у 4 (50%) пациентов, на 7-е сут. – у 3 (12,5%) пациентов. Средняя продолжительность кислородотерапии составила 4 дня, а проведение ИВЛ – 7 дней. Средняя продолжительность госпитализации пациентов – 25 дней, после препарата Сурфактант-БЛ – 20 дней. Препарат Сурфактант-БЛ продемонстрировал эффективность, однако необходимы дальнейшие исследования, поскольку авторы имеют ограниченное число изученных случаев применения препарата.

Ключевые слова: острый респираторный дистресс-синдром, фосфолипиды, поверхностное натяжение, заместительная терапия, противоотечный барьер

Для цитирования: Близнова ИВ, Толмачева ЛН, Данилова МС, Бонцевич РА. Роль легочного сурфактанта в патогенезе бронхолегочной патологии и перспективы терапии сурфактантом при COVID-19. *Медицинский совет*. 2024;18(20):116–122. https://doi.org/10.21518/ms2024-479.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of pulmonary surfactant in the pathogenesis of bronchopulmonary diseases and the prospects of surfactant therapy in COVID-19

Irina V. Bliznova[1]✉, https://orcid.org/0009-0003-1864-9115, bliznova_i@mail.ru

Lolita N. Tolmacheva[1], https://orcid.org/0009-0005-4852-4641, tolmacheva.lolita@mail.ru

Marina S. Danilova[2], https://orcid.org/0009-0000-1656-6517, 67cloud40@gmail.com

Roman A. Bontsevich[2,3,4], https://orcid.org/0000-0002-9328-3905, dr.bontsevich@gmail.com

[1] Starooskolsky District Hospital of St Luke of the Crimea; 9a, Yuzhnaya Obezdnaya Doroga St., Stary Oskol, Belgorod Region, 309500, Russia

[2] Mari State University; 1, Lenin Square, Yoshkar-Ola, Republic of Mari El, 424002, Russia

[3] Belgorod State University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

[4] Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

© Близнова ИВ, Толмачева ЛН, Данилова МС, Бонцевич РА, 2024

Abstract
The current understanding of the main functions of surfactant, data on its composition, and its role in dysfunction and pathogenesis of bronchopulmonary pathology are discussed. The paper presents new information about the results and prospects of surfactant therapy for bronchopulmonary pathology. The use of surfactant in acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults has been studied. An analysis of the composition of commercial drug products is conducted, and the current experience of replacement therapy with the exogenous surfactant preparation Surfactant-BL in infection caused by the SARS-CoV-2 virus (COVID-19) is provided. Personal experience in the use of the drug Surfactant-BL for treating patients with COVID-19 infection in real clinical practice is also presented using the example of 8 individuals. All patients (male and female) were over 18 years old, had a confirmed diagnosis of COVID-19, showed changes on chest CT scans (CT-2+), were undergoing oxygen therapy by any method, and had CRP > 30 mg/L. Surfactant-BL was administered to all patients as an inhaled emulsion at doses of 75–150 mg. An increase in oxygen saturation was observed in 1 (12.5%) patient 1 day after inhalation of the drug Surfactant-BL, in 4 (50%) patients on the 2nd day, and in 3 (12.5%) patients on the 7th day. The average duration of oxygen therapy was 4 days, and mechanical ventilation was 7 days. The average hospital stay of the patients was 25 days, which was reduced to 20 days after the use of Surfactant-B L. The drug Surfactant-BL demonstrated effectiveness; however, further research is needed as the authors have a limited number of cases studied.

Keywords: bronchopulmonary diseases, acute respiratory distress syndrome, phospholipids, surface tension, replacement therapy, decongestant barrier

For citation: Bliznova IV, Tolmacheva LN, Danilova MS, Bontsevich RA. The Role of Pulmonary Surfactant in the Pathogenesis of Bronchopulmonary Diseases and the Prospects of Surfactant Therapy in COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):116–122. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-479.

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

ВВЕДЕНИЕ

Легочный сурфактант (ЛС) представляет собой сложный липопротеидный комплекс, основной функцией которого является снижение поверхностного натяжения на границе «воздух – вода» в альвеолах легких [1]. ЛС состоит из липидов (около 90%) и белков. Основной липидный компонент – дипальмитоилфосфатидилхолин (ДПФХ). Помимо липидов, в сурфактанте содержатся четыре группы сурфактант-ассоциированных белков (САБ): SP-A, SP-B, SP-C и SP-D, которые играют важную роль в стабилизации альвеол и иммуномодуляции [2].

ДПФХ представляет собой насыщенный фосфолипид, который является основным компонентом, ответственным за снижение поверхностного натяжения в альвеолах. Благодаря своей структуре ДПФХ может формировать стабильный липидный монослой, который снижает поверхностное натяжение с 72 мН/м до 20–25 мН/м [3]. Также некоторые экспериментальные данные доказывают, что ДПФХ может снижать поверхностное натяжение вплоть до 0 мН/м [3], что предотвращает спадение альвеол и существенно облегчает работу дыхательных мышц [1].

ДПФХ также способствует формированию и поддержанию стабильного сурфактантного слоя на внутренней поверхности альвеол и участвует в его регенерации после каждого дыхательного цикла [4].

Помимо ДПФХ, в состав липидной фракции сурфактанта входят фосфатидилглицерин (PG), фосфатидилинозитол (PI) и фосфатидилэтаноламин (PE). PG участвует в стабилизации сурфактанта путем взаимодействия с белками ЛС – SP-B и SP-C [5]. PI и PE играют вспомогательную роль в структуре и функциях сурфактанта. PI участвует в передаче сигналов, влияющих на выработку и секрецию сурфактанта, а также в процессе ремоделирования мембран. PE играет важную роль в стабилизации структуры липидного слоя и во взаимодействии САБ между собой, способствуя правильному распределению липидов и белков в ЛС [6, 7]. Еще одним компонентом липидной части сурфактанта является холестерин. Он изменяет физико-химические свойства липидов сурфактанта, что необходимо для адаптации к динамическим условиям дыхания [8], способствует уменьшению кристаллизации ДПФХ [9] и участвует во взаимодействиях с SP-B и SP-C, что помогает равномерно распределить и стабилизировать ЛС на поверхности альвеол [5].

САБ являются гидрофобными низкомолекулярными пептидами и составляют около 10% от массы сурфактанта. SP-A и SP-D принадлежат к семейству коллектина и играют важную роль во врожденном иммунитете. Они участвуют в распознавании и нейтрализации патогенов, таких как вирусы, бактерии и грибы, а также в активации и модуляции работы макрофагов и других иммунных клеток. SP-A и SP-D способствуют агрегации патогенов, что облегчает их удаление из легких [10]. Исследователи полагают, что эти белки также оказывают противовоспалительное действие при инфекциях и других патологических состояниях дыхательной системы [11]. SP-B и SP-C – гидрофобные белки, играют ключевую роль в снижении поверхностного натяжения и стабилизации альвеол. SP-B также необходим для сборки липидного слоя и формирования стабильной сурфактантной пленки. Дефицит SP-B приводит к тяжелому респираторному дистресс-синдрому, поскольку липидный монослой становится нестабильным и не может эффективно снижать поверхностное натяжение [12]. SP-C помогает в стабилизации липидного монослоя, особенно при низком поверхностном напряжении [5, 9]. Кроме того, этот белок участвует в переработке сурфактанта, способствуя его обновлению и предотвращая накопление неактивных компонентов [12]. Дефицит или дисфункция этих белков может привести к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и других легочных заболеваний [13].

Также важно отметить, что легочный сурфактант можно разделить на большие и малые агрегаты с использованием градиента плотности сахарозы и гель-хроматографии на сефарозе 6B. Большие агрегаты обладают высокой функциональной активностью и участвуют в снижении поверхностного натяжения в альвеолах. Малые агрегаты, которые образуются в процессе дыхательного цикла, являются менее активными и подвергаются реутилизации в альвеолярных клетках II типа или метаболизируются в альвеолярных макрофагах [2]. Изменение баланса между этими агрегатами может быть связано с развитием различных легочных заболеваний, таких как ОРДС и синдром острого повреждения легких (СОПЛ) [14].

ПРЕПАРАТЫ ЛЕГОЧНОГО СУРФАКТАНТА

Современные препараты легочного сурфактанта можно разделить на 3 группы: синтетические, гибридные и естественные. Синтетические сурфактанты производятся химическим путем и не содержат компонентов животного происхождения, обычно состоят из фосфолипидов, таких как дипальмитоилфосфатидилхолин (ДПФХ), и синтетических аналогов САБ, таких как KL-4-пептид (синтетический аналог SP-B). Следует отметить, что все синтетические препараты легочного сурфактанта содержат или только ДПФХ, или его смесь с пальмитоилолеоил фосфатидилглицерином и не содержат других фосфолипидов. В настоящее время активно используются в клинической практике 4 препарата синтетического происхождения: Exosurf Neonatal и ALEC (Artificial Lung Expanding Compound), содержащие только ДПФХ и стабилизатор гексадеканол; Surfaxin, содержащий KL-4 и ДПФХ; Кальфактант (Infasurf), который содержит ДПФХ, фосфатидилглицерин и синтетические аналоги SP-B и SP-C [15, 16]. Синтетические сурфактанты имеют ряд недостатков, например Exosurf и ALEC в своем составе не имеют сурфактантных белков, что снижает их эффективность. Кроме того, синтетические сурфактанты менее эффективны в предотвращении бронхолегочной дисплазии [17] и имеют высокую стоимость производства [18]. В сложных клинических случаях синтетические сурфактанты могут оказаться менее эффективными по сравнению с другими сурфактантами [19]. Гибридные сурфактанты представляют собой комбинированные препараты, которые включают как синтетические компоненты, так и добавленные природные элементы (например, белки или их аналоги). Этот подход позволяет объединить преимущества как естественных, так и синтетических сурфактантов, минимизируя их недостатки. На данный момент такие препараты находятся на стадии разработки и клинических испытаний. Их потенциал заключается в улучшенной биосовместимости и эффективности благодаря сочетанию синтетических липидов и естественных или синтетических белков [20].

Препараты легочного сурфактанта, полученные из природных источников, делятся на две основные группы: модифицированные и немодифицированные. Модифицированные сурфактанты, такие как Surfacten, Survanta, Curosurf и Surfactant-HL-10, получают путем добавления тех или иных компонентов к очищенным липидным экстрактам лаважной жидкости или ткани легкого животных [15]. Например, при производстве препарата Curosurf удаляют все нейтральные липиды и холестерин[1] [20]. Немодифицированные препараты, такие как Alveofact, Infasurf, BLES, Сурфактант-БЛ (МНН Таурактант) и Сурфактант-HL, получают из легких крупного рогатого скота или свиней, а также из амниотической жидкости рожениц. Эти препараты содержат сурфактантные белки SP-B и SP-C, а также все классы фосфолипидов легочного сурфактанта [15].

В настоящее время препараты сурфактанта применяются для лечения респираторного дистресс-синдрома у новорожденных, особенно недоношенных детей [21, 22].

Препарат Сурфактант-БЛ (МНН Таурактант) представляет собой биологический легочный сурфактант, получаемый из легких крупного рогатого скота. Процесс производства включает в себя экстракцию липидов и белков из ткани легкого, после чего смесь очищается и стабилизируется для клинического применения. Конечный продукт содержит 75–82% фосфолипидов, 5–6% нейтральных липидов, 9–11% свободного холестерина и его эфиров, 1,8–2,5% SP-B и SP-C (суммарно). Препарат содержит все классы фосфолипидов, включая 62–70% ФХ, 63–66% ДПФХ от ФХ и 5–6% нейтральных липидов [23]. Сурфактант-БЛ был успешно применен в лечении респираторного дистресс-синдрома (РДС) и для лечения и профилактики БЛД у новорожденных. Клинические испытания показали его эффективность в улучшении оксигенации и уменьшении продолжительности искусственной вентиляции легких [24]. На данный момент у новорожденных препарат используют в дозе 75 мг/кг массы тела на введение, а у взрослых – 12 мг/кг массы тела в сутки[2].

НАРУШЕНИЯ СВОЙСТВ ЛЕГОЧНОГО СУРФАКТАНТА ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ, ВЫЗВАННОМ ВИРУСОМ SARS-COV-2 (COVID-19)

Согласно последним данным, смертность от ОРДС остается высокой, несмотря на достижения в области медицины. Смертность в США при тяжелом ОРДС может достигать 46% [25].

ОРДС, согласно критериям американо-европейской согласительной комиссии, характеризуется тяжелой гипоксемией, устойчивостью к кислородотерапии, двусторонними затемнениями на рентгенограмме грудной клетки и отсутствием признаков левожелудочковой недостаточности [26]. Это состояние может развиваться вследствие как прямого повреждения легких (например, при тяжелой пневмонии, аспирации токсических агентов или контузии грудной клетки), так и системного повреждения (при сепсисе, массивных переливаниях крови и др.) [27]. Одной из причин развития ОРДС являются патогенные коронавирусы SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, они используют

[1] Инструкция по применению лекарственного препарата Curosurf для медицинского применения. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/curosurf__430.
[2] Инструкция по применению лекарственного препарата Сурфактант-БЛ для медицинского применения. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/surfactant-bl__20811.

рецептор ACE2 для доступа, инфицирования и разрушения альвеолярных клеток II типа, продуцирующих сурфактант [28]. Нарушения в составе и свойствах легочного сурфактанта при ОРДС тесно связаны с изменениями проницаемости альвеолокапиллярной мембраны: вследствие воспалительных процессов проницаемость мембраны резко возрастает. Это приводит к проникновению в альвеолы белков плазмы крови, в т.ч. альбумина, гемоглобина, фибриногена и мономеров фибрина [29, 30]. Высокие концентрации белков плазмы в альвеолах снижают концентрацию больших агрегатов в легких [31]. Мономеры фибрина подавляют способность ЛС снижать поверхностное натяжение, а ингибирующая способность фибриногена в присутствии физиологических концентраций SP-B и SP-C падает. Фосфолипиды связываются с фибрином, что приводит к уменьшению способности ЛС снижать поверхностное натяжение [32]. Описаны и другие механизмы ингибирования легочного сурфактанта, например нитрирование САБ и деградация липидных компонентов как следствие прямого окисления липидов и увеличения фосфолипазной активности. Также предполагается, что существенное снижение содержания SP-A [14], его деградация в легочной ткани и уменьшение опсонизирующей способности по отношению к различным патогенам вносят существенный вклад в снижение резистентности больных к гнойно-септическим осложнениям ОРДС [33]. Сурфактант, который остается активным, в значительной степени теряет свою способность снижать поверхностное натяжение в альвеолах [34, 35].

Исследования показывают, что у больных ОРДС наблюдается снижение содержания фосфолипидов, жирных кислот, нейтральных липидов, а также сурфактант-ассоциированных белков SP-A, SP-B и SP-C [34]. При этом уменьшается содержание крупных агрегатов сурфактанта, необходимых для его эффективного функционирования, и увеличивается количество малых агрегатов, что еще больше ухудшает функцию сурфактанта [35].

ПРИМЕНЕНИЕ СУРФАКТАНТА ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ, СВЯЗАННОМ С COVID-19

Исследования доказывают эффективность терапии сурфактантами при COVID-19. Положительное влияние ингаляционного сурфактанта у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, связанным с COVID-19, было оценено в исследовании С.Н. Авдеева и др. в 2021 г. [36]. Пациенты были разделены на две группы: сурфактант (n = 33) и контрольная (n = 32). Участники группы сурфактанта получали ингаляционный сурфактант в суточной дозе 150–300 мг. Были проанализированы параметры оксигенации и несколько клинических исходов. На пятый день терапии показатель $PaO2/FiO_2$ значительно улучшился в группе сурфактанта по сравнению с контрольной группой (184 (155–212) мм рт. ст. против 150 (91–173) мм рт. ст., p = 0,02). Ингаляционный сурфактант значительно снизил необходимость перевода пациентов в отделения интенсивной терапии (24,2% против 46,9%, p = 0,05) и инвазивной механической вентиляции (18,2% против 40,6%, p = 0,04). Более того, ингаляционная терапия сурфактантом сократила продолжительность неинвазивной вентиляции легких(7 (3–13) дней против 11 (5–22) дней, p = 0,02) и время пребывания в больнице (18 (16–27) дней против 26 (21–31) дней, p = 0,003) у пациентов с ОРДС, связанным с COVID-19 [36].

Ретроспективный анализ данных пациентов с COVID-19, получавших экзогенный натуральный сурфактант, был проведен S. Piva et al. [37] в 2021 г. Семь пациентов с положительным ПЦР-тестом на COVID-19 и ОРДС получили жидкий Curosurf (720 мг в 150 мл физиологического раствора, разделенного на пять долей по 30 мл), который вводился через бронхоскоп во вторичные бронхи. Пациенты были сопоставлены с 14 аналогичными субъектами, получавшими поддерживающую терапию для ОРДС в тот же период времени. Были исследованы целесообразность и безопасность, а также продолжительность механической вентиляции и смертности. Было выявлено, что у пациентов не наблюдалось признаков острой декомпенсации после инстилляции сурфактанта в малые бронхи. Регрессия Кокса показала снижение 28-дневной смертности в группе сурфактанта, хотя и незначительное.

Также эксперты считают, что клинические данные предоставляют веские основания для использования экзогенного сурфактанта у пациентов с COVID-19. На успех этой терапии могут повлиять стратегия механической вентиляции, время начала лечения, введенные дозы, метод доставки и используемые препараты. Более того, дальнейшая разработка улучшенных препаратов может также улучшить и этот подход к лечению [38].

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

Проведен ретроспективный сбор клинических данных о применении препарата Сурфактант-БЛ в виде эмульсии для ингаляционного введения по 75–150 мг для лечения пациентов с инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, в условиях стационара, согласно критериям временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ, версия 17 от 14.12.2022 г. [39].

Ингаляционную терапию суспензией Сурфактантом-БЛ проводили согласно инструкции с помощью компрессорного небулайзера в дозе 75–150 мг 2 раза в день курсом до 5 дней. Готовый раствор для небулайзера состоял из 5 мл разведенной суспензии препарата Сурфактант-БЛ и 1 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида, разведенного непосредственно перед использованием.

Всего в анализ были включены данные из медицинских карт 8 пациентов, находившихся на лечении в инфекционном отделении №3 инфекционного центра ОГБУЗ «Старооскольская окружная больница Святителя Луки Крымского» с 29.06.2023 г. по 31.11.2023 г.

Все пациенты были старше 18 лет, разного пола, с подтвержденным диагнозом «COVID-19», наличием изменений по КТ органов грудной клетки с объемом поражения более 25%, СРБ > 30 мг/л, с частотой дыхательных

движений ≥ 24 в минуту, насыщением артериальной крови (SpO_2) менее 92%, с потребностью в респираторной поддержке и проведении оксигенотерапии.

Для анализа использовались следующие данные: возраст пациента, пол, место госпитализации и объем поражения легких (как критерии тяжести), день введения Сурфактанта-БЛ после появления первых признаков коронавирусной инфекции и после госпитализации в стационар, сатурация в день введения Сурфактанта-БЛ и на 1, 2, 7-й дни после ингаляции, необходимость и длительность проведения кислородотерапии и искусственной вентиляции легких, длительность госпитализации, развитие нежелательных явлений и исход заболевания.

В исследовании приняли участие 8 пациентов (7 мужчин и одна женщина), средний возраст которых составил 41,6 +/- 15,3 года. У большинства пациентов (62,5%) степень поражения легких по данным КТ составляла КТ-3, у 37,5% пациентов – КТ-2.

Пациенты с COVID-19, пролеченные в стационаре с применением препарата Сурфактант-БЛ, проходили диагностические и терапевтические процедуры в соответствии с рутинной клинической практикой, никакие дополнительные процедуры не назначались. Лечение пациентов проводилось в соответствии с действующими рекомендациям для лечения COVID-19 с применением кортикостероидов [40].

С терапевтической целью препарат Сурфактант-БЛ был назначен на 4-е сут. 1 (12,5%) пациенту, на 5-е сут. – 1 (12,5%) больному, на 7-е сут. – 5 (25%) пациентам, на 8-е сут. – 1 (12,5%) больному после манифестации заболевания.

Сбор данных проведен в рамках госпитализации и стационарного лечения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

В ходе анализа определены доля и количество пациентов с положительной клинической динамикой (повышение сатурации) на 1, 2 и 7-й дни после введения препарата Сурфактант-БЛ, частота применения других препаратов из групп ингибиторов ИЛ-1, ИЛ-6, JAK-киназ, кортикостероидов, а также доля и количество пациентов с развитием нежелательных явлений, виды и исходы нежелательных явлений.

Средняя продолжительность кислородотерапии после введения препарата Сурфактант-БЛ составила 4 дня. Средняя продолжительность госпитализации пациентов, не получающих препарат, составила 25,7 дня, в группе пациентов, получивших терапию препаратом Сурфактант-БЛ, – 19,87 дня. Повышение сатурации через 1 сут. после ингаляционного введения препарата Сурфактант-БЛ наблюдалось у 1 (12,5%) пациента на 2-е сут. – у 4 (50%) пациентов, на 7-е сут. – у 3 (25,5%) человек. За время госпитализации всем пациентам вводили препараты из группы кортикостероидов. Нежелательные явления (НЯ) зафиксированы не были. Среди пациентов, получивших препарат, 6 (75%) выписаны из стационара в связи с выздоровлением, 2 (25%) пациента выписаны с улучшением, летальных исходов в рамках госпитализации не зафиксировано. В *таблице* приведены сводные данные по пациентам, принимающим Сурфактант-БЛ.

● ***Таблица.*** Сводные данные пациентов, принимающих Сурфактант-БЛ

● ***Table.*** Summary data of patients taking Surfactant-BL

Показатель	Значение
Демографические показатели	
Мужчины	7 (87,5%)
Женщины	1 (12,5%)
Средний возраст	41,6 +/- 15,3 года
Расовая принадлежность	Все пациенты европеоидной расы (100%)
Тяжесть заболевания	
КТ-2 (25–50% поражения)	3 пациента (37,5%)
КТ-2+ (50+% поражения)	5 пациентов (62,5%)
Госпитализация в отделение общего профиля	8 пациентов (100%)
Сроки введения препарата Сурфактант-БЛ	
На 4-е сут.	1 пациент (12,5%)
На 5-е сут.	1 пациент (12,5%)
На 7-е сут.	5 пациентов (62,5%)
На 8-е сут.	1 пациент (12,5%)
Динамика клинических и лабораторных данных	
Повышение сатурации через 1 сут.	1 пациент (12,5%)
Повышение сатурации через 2 сут.	4 пациента (50%)
Повышение сатурации на 7-е сут.	3 пациента (37,5%)
Дополнительная терапия	
Применение кортикостероидов	Всем пациентам
Длительность лечения	
Средняя продолжительность кислородотерапии	4 дня
Средняя продолжительность госпитализации	25,7 дня, после введения препарата – 19,875 +/- 2,9
Результаты лечения	
Выписаны в связи с выздоровлением	6 пациентов (75%)
Выписаны в связи с улучшением	2 пациента (25%)
Летальные исходы	Не зафиксированы
Данные по безопасности	
Нежелательные явления	Не зафиксированы

Контрольная группа больных с подтвержденным COVID-19 и поражением легких более 25%, не получавших терапию Сурфактантом-БЛ, составила 32 пациента.

Все пациенты из группы контроля получали респираторную поддержку через маску и носовые канюли с момента поступления. На 6–7-е сут. с момента дебюта заболевания

в отделение реанимации переведено 9 (28,2%) пациентов: на НИВЛ – 6 пациентов, на ИВЛ – 3; 21 пациент выписан на долечивание в условиях поликлиники или дневного стационара. Летальных исходов зафиксировано 2.

ВЫВОДЫ

Ингаляционное введение препарата Сурфактант-БЛ в дозе 75–150 мкг/мл для лечения инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), оказывало положительный клинический эффект на показатель насыщения крови кислородом и продолжительность госпитализации. Препарат обладает приемлемым профилем безопасности и при своевременном применении помогает предотвратить дальнейшее повреждение легких, развитие ОРДС и необходимость перевода пациентов на ИВЛ. На основании полученного клинического опыта можно предположить, что использование ингаляционной формы Сурфактанта-БЛ в составе комплексной терапии снижает выраженность дыхательной недостаточности и способствует благоприятному прогнозу у пациентов с COVID-19.

Поступила / Received 10.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2024
Принята в печать / Accepted 18.10.2024

Список литературы / References

1. Notter RH. *Lung surfactants: basic science and clinical applications*. New York: Marcel Dekker; 2000. 464 p. Available at: https://doi.org/10.1201/9781482270426.
2. Bernhard W. Lung surfactant: Function and composition in the context of development and respiratory physiology. *Ann Anat*. 2016;208:146–150. https://doi.org/10.1016/j.aanat.2016.08.003.
3. Hamm H, Fabel H, Bartsch W. The surfactant system of the adult lung: physiology and clinical perspectives. *Clin Investig*. 1992;70(8):637–657. https://doi.org/10.1007/bf00180279.
4. Clements JA, Avery ME. Lung surfactant and neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4):59–66. https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.4.nhlb1-1.
5. Johansson J, Curstedt T. Molecular structures and interactions of pulmonary surfactant components. *Eur J Biochem*. 1997;244(3):675–693. https://doi.org/10.1111/j.1432-1033.1997.00675.x.
6. Goss V, Hunt AN, Postle AD. Regulation of lung surfactant phospholipid synthesis and metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1831(2):448–458. https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2012.11.009.
7. Van Golde LM, Batenburg JJ, Robertson B. The pulmonary surfactant system: biochemical aspects and functional significance. *Physiol Rev*. 1988;68(2):374–455. https://doi.org/10.1152/physrev.1988.68.2.374.
8. Veldhuizen R, Nag K, Orgeig S, Possmayer F. The role of lipids in pulmonary surfactant. *Biochim Biophys Acta*. 1998;1408(2–3):90–108. https://doi.org/10.1016/s0925-4439(98)00061-1.
9. Pérez-Gil J. Structure of pulmonary surfactant membranes and films: the role of proteins and lipid-protein interactions. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1778(7–8):1676–1695. https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2008.05.003.
10. Carreto-Binaghi LE, Aliouat el M, Taylor ML. Surfactant proteins, SP-A and SP-D, in respiratory fungal infections: their role in the inflammatory response. *Respir Res*. 2016;17(1):66. https://doi.org/10.1186/s12931-016-0385-9.
11. King BA, Kingma PS. Surfactant protein D deficiency increases lung injury during endotoxemia. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44(5):709–715. https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0436oc.
12. Гасанов СШ, Мирзоева ИА, Алджанова СБ, Гасымова ЕА, Гулиева ГМ. Современные представления о функциях белков легочного сурфактанта. *Медицинские новости*. 2019;293(2):44–46. Режим доступа: https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=8599.
Hasanov SSh, Mirzoeva IA, Aldjanova SB, Gasimova YA, Gulieva GM. Modern representations of the functions of the pulmonary surfactant proteins. *Meditsinskie Novosti*. 2019;293(2):44–46. (In Russ.) Available at: https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=8599.
13. Wright JR. Immunomodulatory functions of surfactant. *Physiol Rev*. 1997;77(4):931–962. https://doi.org/10.1152/physrev.1997.77.4.931.
14. Greene KE, Wright JR, Steinberg KP, Ruzinski JT, Caldwell E, Wong WB et al. Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):1843–1850. https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.6.9901117.
15. Розенберг ОА. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (Часть I). *Общая реаниматология*. 2014;10(4):51–73. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-51-73.
Rozenberg OA. Pulmonary Surfactants for Acute and Chronic Lung Diseases (Part I). *Obshchaya Reanimatologiya*. 2014;10(4):51–73. (In Russ.) https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-51-73.
16. Morley CJ, Bangham AD, Miller N, Davis JA. Dry artificial lung surfactant and its effect on very premature babies. *Lancet*. 1981;1(8211):64–68. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)90002-7.
17. Deshpande S, Suryawanshi P, Ahya K, Maheshwari R, Gupta S. Surfactant Therapy for Early Onset Pneumonia in Late Preterm and Term Neonates Needing Mechanical Ventilation. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(8):SC09–SC12. https://doi.org/10.7860/jcdr/2017/28523.10520.
18. Sinha SK, Lacaze-Masmonteil T, Valls i Soler A, Wiswell TE, Gadzinowski J, Hajdu J et al. A multicenter, randomized, controlled trial of lucinactant versus poractant alfa among very premature infants at high risk for respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 2005;115(4):1030–1038. https://doi.org/10.1542/peds.2004-2231.
19. Polin RA, Carlo WA, Papile L-A, Tan R, Kumar P, Benitz W et al. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. 2014;133(1):156–163. https://doi.org/10.1542/peds.2013-3443.
20. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432–450. https://doi.org/10.1159/000499361.
21. Jobe A, Ikegami M. Surfactant for the treatment of respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136(5):1256–1275. https://doi.org/10.1164/ajrccm/136.5.1256.
22. Engle WA, Stark AR, Adamkin DH, Batton DG, Bell EF, Bhutani VK et al. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics*. 2008;121(2):419–432. https://doi.org/10.1542/peds.2007-3283.
23. Розенберг ОА. Легочный сурфактант и его применение при заболеваниях легких. *Общая реаниматология*. 2007;3(1):66–77. https://doi.org/10.15360/1813-9779-2007-1-66-77.
Rosenberg OA. Lung Surfactant and Its Use in Lung Diseases. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2007;3(1):66–77. (In Russ.) https://doi.org/10.15360/1813-9779-2007-1-66-77.
24. Затовка ГН, Дугинова СА, Сафаров АА, Нечаева МВ, Блауберг ЕН. Лечение респираторного дистресс-синдрома у новорожденных с применением сурфактанта BL. *Анестезиология и реаниматология*. 2006;(1):38–43. Режим доступа: https://biosurf.ru/upload/iblock/5ff/5ff2ca83e794d2141406a5163874d03b.pdf.
Zatovka GN, Duginova SA, Safarov AA, Nechaeva MV, Blauberg EN. Surfactant BL treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology*. 2006;(1):38–43. (In Russ.) Available at: https://biosurf.ru/upload/iblock/5ff/5ff2ca83e794d2141406a5163874d03b.pdf.
25. Eworuke E, Major JM, Gilbert McClain LI. National incidence rates for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and ARDS cause-specific factors in the United States (2006-2014). *J Crit Care*. 2018;47:192–197. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.07.002.
26. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3):818–824. https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.3.7509706.
27. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526–2533. https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669.
28. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J*. 2020;55(4):2000607. https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020.
29. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1334–1349. https://doi.org/10.1056/nejm200005043421806.
30. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:147–163. https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130158.
31. Brackenbury AM, Malloy JL, McCaig LA, Yao LJ, Veldhuizen RA, Lewis JF. Evaluation of alveolar surfactant aggregates in vitro and in vivo. *Eur Respir J*. 2002;19(1):41–46. https://doi.org/10.1183/09031936.02.00211202.

32. Günther A, Kalinowski M, Rosseau S, Seeger W. Surfactant incorporation markedly alters mechanical properties of a fibrin clot. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995;13(6):712–718. https://doi.org/10.1165/ajrcmb.13.6.7576709.
33. Baker CS, Evans TW, Randle BJ, Haslam PL. Damage to surfactant-specific protein in acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 1999;353(9160):1232–1237. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)09449-5.
34. Gregory TJ, Longmore WJ, Moxley MA, Whitsett JA, Reed CR, Fowler AA 3rd et al. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 1991;88(6):1976–1981. https://doi.org/10.1172/jci115523.
35. Günther A, Schmidt R, Harodt J, Schmehl T, Walmrath D, Ruppert C et al. Bronchoscopic administration of bovine natural surfactant in ARDS and septic shock: impact on biophysical and biochemical surfactant properties. *Eur Respir J*. 2002;19(5):797–804. https://doi.org/10.1183/09031936.02.00243302.
36. 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.
37. 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.
38. Veldhuizen RAW, Zuo YY, Petersen NO, Lewis JF, Possmayer F. The COVID-19 pandemic: a target for surfactant therapy? *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(5):597–608. https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1865809.
39. Авдеев СН, Адамян ЛВ, Алексеева ЕИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): временные методические рекомендации*. 2022. 260 с. Режим доступа: https://library.mededtech.ru/rest/documents/COVID-19_V17.
40. Рута АВ, Лучинина ЕВ, Шелехова ТВ, Зайцева МР, Лучинин ЕА, Бонцевич РА. Влияние преднизолона на биомаркеры воспаления при интерстициальной пневмонии, сопряженной с коронавирусной инфекцией. *Актуальные проблемы медицины*. 2022;45(2):129–140. https://doi.org/10.52575/2687-0940-2022-45-2-129-140.
Ruta AV, Luchinina EV, Shelekchova TV, Zaitseva MR, Luchinin EA, Bontsevich RA. Effect of prednisolone on inflammatory biomarkers in interstitial pneumonia associated with coronavirus infection. *Challenges in Modern Medicine*. 2022;45(2):129–140. (In Russ.) https://doi.org/10.52575/2687-0940-2022-45-2-129-140.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.
Contribution of authors: all authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Близнова Ирина Валентиновна, заведующая инфекционным отделением №3 инфекционного центра, Старооскольская окружная больница Святителя Луки Крымского; 309500, Россия, Белгородская обл., Старый Оскол, Южная объездная дорога, д. 9А; bliznova_i@mail.ru
Толмачева Лолита Николаевна, заведующая инфекционным центром, Старооскольская окружная больница Святителя Луки Крымского; 309500, Россия, Белгородская обл., Старый Оскол, Южная объездная дорога, д. 9А; tolmacheva.lolita@mail.ru
Данилова Марина Сергеевна, студент, Марийский государственный университет; 424000, Россия, Республика Марий Эл, Йошкар-Ола, площадь Ленина, д. 1; 67cloud40@gmail.com
Бонцевич Роман Александрович, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней №2, Марийский государственный университет; 424000, Россия, Республика Марий Эл, Йошкар-Ола, площадь Ленина, д. 1; доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Белгородский государственный национальный исследовательский университет; 308015, Россия, Белгород, ул. Победы, д. 85; доцент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; dr.bontsevich@gmail.com.

Information about the authors:

Irina V. Bliznova, Head of the Infectious Diseases Department No. 3 of the Infection Center, Starooskolsky District Hospital of St. Luke of the Crimea; 9A, Yuzhnaya Obezdnaya Doroga St., Stary Oskol, Belgorod Region, 309500, Russia; bliznova_i@mail.ru
Lolita N. Tolmacheva, Head of the Infectious Diseases Center, Starooskolsky District Hospital of St. Luke of the Crimea; 9A, Yuzhnaya Obezdnaya Doroga St., Stary Oskol, Belgorod Region, 309500, Russia; tolmacheva.lolita@mail.ru
Marina S. Danilova, Student, Mari State University; 1, Lenin Square, Yoshkar-Ola, Republic of Mari El, 424002, Russia; 67cloud40@gmail.com
Roman A. Bontsevich, Cand. Sci, (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases No. 2, Mari State University; 1, Lenin Square, Yoshkar-Ola, Republic of Mari El, 424002, Russia; Associate Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Belgorod State University; 85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; dr.bontsevich@gmail.com