

# Ингаляционный сурфактант при высокопоточной кислородотерапии у больных COVID-19: результаты ретроспективного анализа\*

**А.В. Аверьянов<sup>1,2</sup>**,  
e-mail: dr.averyanov@gmail.com  
**Т.В. Клыпа<sup>1</sup>**

**О.И. Балионис<sup>1,2</sup>**  
**М.В. Бычинин<sup>1</sup>**  
**А.В. Черняк<sup>2</sup>**

**А.В. Троицкий<sup>1</sup>**  
**Е.В. Трифонова<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28

## Резюме

В статье представлен сравнительный ретроспективный анализ клинических, лабораторных данных и исходов у 39 пациентов с COVID-19 тяжелого течения, осложнившегося острым респираторным дистресс-синдромом, находившихся на высокопоточной кислородотерапии, 19 из которых дополнительно назначался ингаляционный сурфактант БЛ в дозе 75 мг x 2 раза в сутки через небулайзер в течение 5 дней.

В результате летальность в группе пациентов, получавших лечение сурфактантом, составила 10,5%, тогда как в группе стандартной терапии – 50%; частота перевода на ИВЛ – 21 и 70% соответственно. Поскольку больным, получавшим сурфактант, чаще, чем в контрольной группе, вводились гипериммунная плазма реконвалесцентов COVID-19 и моноклональные антитела к рецепторам интерлейкина-6, мы пересчитали результаты без учета этих пациентов. Тем не менее существенная разница в частоте ИВЛ (в группе сурфактанта в 2,5 раза реже) и летальности (в группе сурфактанта в 3,5 раза меньше) сохранялась. По длительности госпитализации и пребывания в отделении реанимации пациенты с лечением сурфактантом и без него достоверно не отличались. Ингаляционная терапия сурфактантом БЛ хорошо переносилась даже больными, имевшими хронические обструктивные заболевания легких. Ни в одном случае не пришлось останавливать терапию из-за побочных эффектов, наиболее частым из которых был кашель во время ингаляции.

Данный ретроспективный анализ показывает, что назначение ингаляционного сурфактанта до перевода больных на искусственную вентиляцию легких может сдерживать прогрессирование дыхательной недостаточности, предотвратить ИВЛ и улучшить выживаемость.

**Ключевые слова:** COVID-19, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, высокопоточная кислородотерапия, сурфактант

**Для цитирования:** Аверьянов А.В., Клыпа Т.В., Балионис О.И., Бычинин М.В., Черняк А.В., Троицкий А.В., Трифонова Е.В. Ингаляционный сурфактант при высокопоточной кислородотерапии у больных COVID-19: результаты ретроспективного анализа. *Медицинский совет.* 2020;(17):75–80. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-75-80.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Inhaled surfactant in patients with covid-19 who took high-flow oxygen: the results of a retrospective analysis\*

**Alexander V. Averyanov<sup>1,2</sup>**,  
e-mail: dr.averyanov@gmail.com  
**Tatyana V. Klypa<sup>1</sup>**

**Olga I. Balionis<sup>1,2</sup>**  
**Mikhail V. Bychinin<sup>1</sup>**  
**Alexander V. Cherniak<sup>2</sup>**

**Alexander V. Troitskiy<sup>1</sup>**  
**Ekaterina V. Trifonova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Federal Research Clinical Center under Federal Medical Biological Agency of Russia; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

<sup>2</sup> Pulmonology Scientific and Research Institute under Federal Medical Biological Agency of Russia; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia

## Abstract

The article presents a comparative retrospective analysis of clinical, laboratory data and outcomes in 39 patients with severe COVID-19 complicated by acute respiratory distress syndrome, who received high-flow oxygen therapy. Of which, 19 patients additionally received 75 mg of inhaled surfactant BL twice daily for 5 days using a nebulizer.

\* Статья впервые была напечатана в журнале «Ремедиум» №7–8, 2020. Статья публикуется в журнале «Медицинский совет» с целью охвата большей целевой аудитории, с изменениями и дополнениями авторов (расширена аннотация к статье, опубликованы метаданные).

\* The article was first published in *Remedium Journal* No. 7–8, 2020. The article is published in the *Medical Council Journal* to reach a larger target audience, as amended and supplemented by the authors (the abstract to the article is expanded, the metadata are included).

As a result, mortality rate in the group of patients receiving surfactant was 10.5%, while in the standard therapy group – 50%; the number of patients transferred to the mechanical ventilation was 21% and 70%, respectively. As the patients receiving the surfactant were injected with COVID-19 hyperimmune convalescent plasma and monoclonal antibodies to interleukin-6 receptors more often than those from the control group, we recalculated the results regardless of these patients. However, a significant difference between the mechanical ventilation rate (2.5 times less often in the surfactant group) and mortality rate (3.5 times less in the surfactant group) was observed. The duration of hospitalization and stay at the intensive care unit was not significantly different between patients with and without surfactant treatment. Inhalation therapy with surfactant BL was well tolerated even by patients with chronic obstructive pulmonary disease. In no case did therapy have to be stopped due to side effects, the most common of which was coughing during inhalation.

This retrospective analysis shows that the prescription of an inhaled surfactant prior to transferring patients to mechanical ventilation can prevent the progression of respiratory failure, put down mechanical ventilation, and improve survival.

**Keywords:** COVID-19, pneumonia, acute respiratory distress syndrome, high-flow nasal cannula oxygen therapy, surfactant

**For citation:** Averyanov A.V., Klypa T.V., Balionis O.I., Bychinin M.V., Cherniak A.V., Troitskiy A.V., Trifonova E.V. Inhaled surfactant in patients with covid-19 who took high-flow oxygen: the results of a retrospective analysis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(17):75–80. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-75-80.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19, приведшая к возникновению множества случаев вирусного поражения легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, небывалой ранее нагрузке на систему здравоохранения и реанимационную службу в большинстве регионов, поставила перед медицинским сообществом задачи по поиску эффективных и безопасных методов лечения этих пациентов. Среди них наиболее часто обсуждается применение гипериммунной плазмы реконвалесцентов, моноклональных антител к ключевым факторам «цитокинового шторма», противовирусных агентов (ремдесивир, фавипиравир), плазмобменных технологий и др. Гораздо менее известно о потенциальном эффекте препаратов сурфактанта, которые в течение многих лет пытались использовать в комплексном лечении острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), в т. ч. при вирусных повреждениях легких [1]. Несмотря на почти 30-летнюю историю применения сурфактантов при ОРДС взрослых, в целом отношение к данному направлению среди зарубежных экспертов в области интенсивной терапии остается довольно сдержанным. Это связано с тем, что по результатам ряда рандомизированных клинических исследований и метаанализа, включавших 2575 пациентов, не было выявлено влияния препарата на выживаемость при ОРДС и остром повреждении легких (ОПЛ) у взрослых пациентов, хотя и отмечено улучшение оксигенирующей функции легких [2]. Однако следует отметить, что в большинстве исследований применялся синтетический сурфактант, а клинические причины ОРДС были весьма разнородными. В России более 20 лет назад был разработан оригинальный природный сурфактант (Сурфактант БЛ) на основе легких крупного рогатого скота, максимально приближенный по своему составу к легочному сурфактанту человека [3]. Именно его мы решили использовать у пациентов с COVID-19, поступавших в нашу клинику, тем более что в отличие от большинства других лекарственных препаратов, назначаемых

при коронавирусной инфекции off-label, все пациенты имели прямое показание, прописанное в инструкции, – ОРДС. Сразу следует подчеркнуть, что проводимая терапия не поддерживалась грантом от производителя и полностью финансировалась за счет средств нашего лечебного учреждения. Основным патогенетическим основанием для применения сурфактанта при COVID-19 является его профилактический эффект против распространения вируса в дыхательных путях путем предотвращения адгезии к эпителиоцитам, прямое и опосредованное противовирусное действие, а также препятствие коллапсу альвеол и гиперпроницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны [4, 5]. Однако данные представления применительно к COVID-19 носят гипотетический характер, поскольку на момент подготовки настоящей статьи не найдено ни одной публикации, которая оценивала бы клинические эффекты терапии сурфактантом у этих больных.

В данной работе мы хотели бы представить ретроспективный анализ клинических и лабораторных данных и исходов у пациентов с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2-инфекции с двусторонней полисегментарной пневмонией тяжелого течения, осложненной ОРДС, требовавшей назначения высокопоточной кислородотерапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были проанализированы истории болезни всех пациентов ( $n = 39$ ), находившихся на высокопоточной кислородотерапии (ВПКТ) в ОРИТ ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, из них 20 получали стандартную терапию, а 19 больным дополнительно назначался ингаляционный Сурфактант БЛ (производство ООО «Биосурф», РФ) в дозе 75 мг х 2 раза в сутки через небулайзер PARI LL в течение 5 дней. ВПКТ проводилась через носовые канюли с использованием аппарата AIRVO-2 (производство FISHER & PYKEL, США). Показанием к ВПКТ являлся уровень сатурации менее 90% при максимально возможных потоках кислорода (18 л/мин) при централизованной подаче и

● **Таблица 1.** Характеристики пациентов на день начала высокопоточной кислородотерапии (количественные данные представлены как медиана; 25–75% межквартильный интервал)

● **Table 1.** Patient characteristics on the day of start of high-flow oxygen therapy (quantitative data are presented as median (25–75% interquartile range)

	Группа 1 (n = 19) терапия сурфактантом	Группа 2 (n = 20) стандартная терапия	p
Пол м/ж	9/10	11/9	НД
Возраст (лет)	65 (50–72)	63,5 (55–71)	НД
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	31,8 (27,6–33,7)	30,7 (27,3–34,0)	НД
День заболевания от начала симптомов	12 (10–18)	9,5 (5,5–13,5)	НД
Степень поражения на КТ	3 (3–3,5)	3,25 (2,75–4,0)	НД
Pa O <sub>2</sub> (мм рт. ст.)	64,7 (57–79)	65,7 (52,75–81,05)	НД
PaCO <sub>2</sub> (мм рт. ст.)	31,5 (30–36)	32,15 (30,5–36,95)	НД
Уровень лейкоцитов крови x 10 <sup>9</sup> /л	9,7 (5,5–11,7)	8,51 (6,73–13,47)	НД
Число лимфоцитов крови x 10 <sup>9</sup> /л	0,85 (0,62–1,03)	1,02 (0,68–1,21)	НД
С-реактивный белок (мг/л)	99,6 (31,4–251,1)	162,05 (104,2–239,45)	<0,05
Д-димер (мкг/мл)	0,83 (0,41–1,35)	0,53 (0,25–1,17)	НД
Терапия моноклональными антителами к ИЛ-6 (n/%)	6/31,58%	1/5%	<0,05
Терапия антиковидной плазмой (n/%)	10/52,63%	3/15%	<0,05

НД – различия между группами недостоверны.

дыхании через лицевую маску в положении на животе. Сравнительные характеристики больных на ВПКТ, с терапией сурфактантом (группа 1) и без нее (группа 2) на момент начала лечения представлены в *табл. 1*. Группы не отличались между собой по полу, возрасту, индексу массы тела, степени поражения легких по данным КТ, уровню газов артериальной крови, лейкоцитов, лимфоцитов и Д-димера в крови. Однако пациенты, получавшие терапию сурфактантом, имели достоверно более низкий уровень С-реактивного белка, им чаще вводилась гиперимунная антиковидная плазма или моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6.

Статистический анализ различий между группами проводился при помощи критерия Пирсона (Chi-квадрат), динамика различий оценивалась критерием Манна – Уитни с использованием программы STATISTICA для Windows 10.

Следует отметить, что все пациенты начинали получать ингаляционный сурфактант в течение первых суток после подключения к ВПКТ, таким образом, день начала ВПКТ фактически являлся днем начала лечения сурфактантом.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Главные результаты анализа представлены в *табл. 2*. В группе терапии сурфактантом к 10-му дню от начала терапии наблюдалась достоверно лучшая динамика уровней кислорода и углекислого газа в артериальной крови и С-реактивного белка в сравнении с пациентами на ВПКТ, но без введения сурфактанта. Существенные различия между группами выявлены в частоте перевода

● **Таблица 2.** Основные показатели и исходы в группах высокопоточной кислородотерапии (данные представлены как медиана; 25–75% межквартильный интервал)

● **Table 2.** Key indicators and outcomes in the high-flow oxygen therapy groups (data presented as median (25–75% interquartile range)

	Группа 1 (n = 19) терапия сурфактантом	Группа 2 (n = 20) стандартная терапия	p
Длительность госпитализации (дни)	18 (15–24)	19 (14,5–23,5)	НД
Длительность пребывания в ОРИТ (дни)	9 (6–12)	11 (7,0–13,5)	НД
Переведены на ИВЛ (n/%)	4/21%	14/70%	< 0,01
Длительность ИВЛ (дней)	9,5 (6–11)	10 (7–16)	НД
Умерли (n/%)	2/10,5%	10/50%	< 0,01
Выписаны/переведены в другие учреждения (n/%)	17/89,5%	10/50%	< 0,01
Pa O <sub>2</sub> (мм рт. ст.) на 10-й день от начала терапии	96,2 (90,8–104)	84,3 (69,5–96,4)	< 0,05
PaCO <sub>2</sub> (мм рт. ст.) на 10-й день от начала терапии	28,5 (26,3–35,4)	45,5 (38,7–52,2)	< 0,01
Уровень лейкоцитов крови x 10 <sup>9</sup> /л на 10-й день от начала терапии	10,57 (6,96–14,08)	12,49 (7,93–14,63)	НД
Число лимфоцитов крови x 10 <sup>9</sup> /л на 10-й день от начала терапии	1,15 (0,6–2,37)	1,42 (0,52–1,72)	НД
С-реактивный белок (мг/л) на 10-й день от начала терапии	8,95 (6,15–18,95)	163,2 (45,2–222,2)	< 0,01
Д-димер (мкг/мл) на 10-й день от начала терапии	0,37 (0,34–1,54)	0,96 (0,47–1,85)	НД

НД – различия между группами недостоверны.

на ИВЛ и летальности. В то же время длительность ИВЛ, пребывания в ОРИТ и стационаре достоверно не отличалась. Ни у одного из пациентов, включая больных бронхиальной астмой и ХОБЛ, не было отмечено негативных эффектов или непереносимости ингаляционного сурфактанта, потребовавшего отмены или коррекции дозы препарата.

Наше исследование стало первым, при котором проведена оценка влияния терапии ингаляционным сурфактантом на прогрессирование дыхательной недостаточности и исходы у больных с тяжелым течением COVID-19. Наиболее важным, на наш взгляд, является тот факт, что у пациентов, получивших лечение сурфактантом, перевод на ИВЛ потребовался у 21% пациентов, а летальность составила 10,5%, тогда как в контрольной группе эти показатели были существенно выше – 70 и 50% соответственно. Однако эти результаты, кажущиеся революционными, вероятно, нельзя отнести только на счет эффектов сурфактанта. Данное исследование не было заранее спланированным, поэтому группа пациентов на ВПКТ, которые не получали сурфактант, относилась к первому месяцу работы нашей клиники, когда еще не была доступна гипериммунная антиковидная плазма реконвалесцентов COVID-19 (АКП), а возможности введения моноклональных антител (МКА) к ИЛ-6 были ограничены. В результате больные на ВПКТ без сурфактанта получили такую терапию в 15% случаев, а пациенты на сурфактанте – 68%. Для того чтобы исключить влияние МКА и АКП, мы оценили показатели частоты перевода на ИВЛ и летальности у 6 больных на ВПКТ, получивших сурфактант, которым не вводились тоцилизумаб или сарилумаб и гипериммунная плазма (табл. 3). Оказалось, что 2 таких больных (33,3%) были переведены на ИВЛ, из них 1 умер (16,6%). Среди 17 пациентов на ВПКТ, не получивших ни сурфактант, ни МКА, ни плазму, эти показатели составили 82,3 и 58,8% соответственно. Несмотря на то что малый объем выборки не позволяет говорить о статистически достоверных различиях между группами, тенденция по снижению риска перевода на ИВЛ и выживаемости у больных, получавших терапию сурфактантом, вполне очевидна. Возникает закономерный вопрос: неужели данные методы лечения (МКА и АКП) не влияют на течение болезни и исходы у больных COVID-19? Результаты первых рандомизированных исследований свидетельствуют именно об этом. 29 июля 2020 г. компания «Рош» опубликовала предварительный отчет о результатах двойного слепого плацебо-контролируемого исследования COVACTA, в котором у больных с тяжелым течением пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, у пациентов, получавших тоцилизумаб или плацебо, не было установлено различия в клиническом статусе, 28-дневной летальности и частоте перевода на ИВЛ [6]. Наше собственное исследование эффектов АКП показало, что плазма реконвалесцентов COVID-19 наиболее эффективна у больных среднетяжелого течения либо тяжелого течения на ранних стадиях дыхательной недостаточности, тогда как у пациентов в ОРИТ влияние на летальность, частоту перевода и длительность ИВЛ фактически отсутствовало [7].

● **Таблица 3.** Ключевые показатели и исходы у пациентов на ВПКТ, не получавших лечение моноклональными антителами и гипериммунной плазмой

● **Table 3.** Key indicators and outcomes in high-flow oxygen therapy patients, who did not receive monoclonal antibodies and hyperimmune plasma

	Группа 1 (n = 6) терапия сурфактантом	Группа 2 (n = 17) стандартная терапия
Длительность госпитализации (дни)	23 (14–31)	19 (15–21)
Длительность пребывания в ОРИТ (дни)	8 (6–18)	11 (7–13)
Переведены на ИВЛ	2 (33,3%)	14 (82,3%)
Длительность ИВЛ (дней)	9,5 (6–13)	10 (6–12,5)
Умерли	1 (16,7%)	10 (58,8%)
Выписаны/переведены в другие учреждения	5 (83,3%)	7 (41,2%)

Тем не менее результаты по оценке влияния ингаляционного сурфактанта кажутся слишком оптимистичными, чтобы их можно было принять безоговорочно. Вероятно, такую разницу в летальности и частоте ИВЛ у больных, получавших и не получавших сурфактант, можно отнести и на отсутствие опыта ведения таких пациентов в первые недели работы клиники с COVID-19, и на колоссальную нагрузку, выпавшую на долю персонала в этот период. Нельзя не учитывать и тот факт, что показания к ИВЛ в начале апреля 2020 г. в целом были гораздо шире, чем по мере накопления знаний и опыта в области COVID-19. Кроме того, больные, получавшие сурфактант, имели менее высокий уровень С-реактивного белка, а следовательно, и системного воспаления, что тоже наверняка сыграло роль в улучшении выживаемости.

Несмотря на целый ряд перечисленных выше ограничений нашего анализа, полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что ингаляционное введение сурфактанта при COVID-19 имеет точку приложения и оказывает позитивные эффекты как минимум на течение, а возможно, и исходы заболевания. В целом создается впечатление, что при данной новой нозологической форме роль экзогенного сурфактанта выше, чем при ОРДС взрослых, вызванном иными причинами. Возможным ответом на вопрос, с чем это может быть связано, является мнение ряда экспертов, которые считают, что при COVID-19 нередко развивается атипичная форма ОРДС, когда при сохранении механических свойств легких, нормальном комплаенсе наблюдается тяжелая гипоксемия, как это бывает у новорожденных с дефицитом сурфактанта [8, 9]. Еще одним отличием поражения легких при COVID-19 считается сочетание очагового альвеолярного коллапса с диффузной гиперплазией альвеолоцитов II типа, которые являются носителями рецептора ангиотензин-превращающего фермента (ACE-2), лигандом которого выступает SARS-CoV-2 [10]. Таким образом, альвеолоциты II типа, с одной стороны, служат входными воротами для нового коронавируса, а с другой – проду-


центами сурфактанта. Кроме того, в аутопсийном материале ткани легких находят значительное повышение экспрессии сурфактант-ассоциированного белка А [11]. По-видимому, коронавирус, первично повреждая альвеолярный эпителий, приводит к деградации слоя сурфактанта и альвеолярным ателектазам. А путем гиперплазии альвеолоцитов II типа и синтеза эндогенного сурфактанта зараженный организм пытается противостоять вирусному вторжению [12]. Наверняка изученные ранее противоинфекционные свойства сурфактанта также играют свою роль в общем эффекте при COVID-19. В экспериментах у мышей, зараженных летальной дозой вируса гриппа H1N1, экзогенный сурфактант и его компоненты предотвращали развитие диффузного альвеолярного повреждения, уменьшали степень воспалительных изменений и вирусную нагрузку [13, 14]. Также показано, что сурфактант является активатором макрофагальной реакции при коронавирусной инфекции SARS-CoV-1, ингибирует продукцию ИЛ-12 при липополисахаридной стимуляции [15, 16].

Несмотря на значимые эффекты в отношении частоты перевода на ИВЛ и летальности, группы исследования не отличались по длительности общей госпитализации и пребывания в ОРИТ. Это связано с тем, что пациенты, которые не переводились на ИВЛ, еще длительно требовали проведения ВПКТ и поэтому оставались в реанимационном отделении. Что касается отсутствия различий в продолжительности ИВЛ, здесь, по-видимому, основную роль играет крайне тяжелая степень поражения легких. Если диффузное альвеолярное повреждение с субтотальным захватом легочной паренхимы произошло несмотря на введение сурфактанта, дальнейший сценарий уже

вряд ли определяется предшествующим лечением. Наш опыт и результаты многих исследований свидетельствуют о том, что, кроме методов респираторной поддержки, ранней реабилитации, терапии и профилактики осложнений, пока невозможно рассчитывать на другое эффективное лечение у данной категории больных.

К вопросу о способе доставки. Мы использовали ингаляционный путь введения сурфактанта, хотя в большинстве исследований при ОРДС препарат вводится эндобронхиально при бронхоскопии. Поскольку больным с COVID-19 подобные процедуры в целом не рекомендуются, считаем, что ингаляции сурфактанта – удобный и безопасный метод доставки, который можно использовать не только в отделениях реанимации, но и в общем инфекционном стационаре.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш ретроспективный анализ течения заболевания и исходов у пациентов с COVID-19 тяжелого течения, находящихся на высокопоточной кислородотерапии, показал, что назначение ингаляционного сурфактанта до перевода больных на искусственную вентиляцию легких способно сдержать прогрессирование дыхательной недостаточности, предотвратить ИВЛ и улучшить выживаемость. Для подтверждения этих результатов требуется проведение рандомизированных контролируемых исследований, на основании которых возможно появление нового метода лечения коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. 

Поступила / Received 04.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 20.08.2020

Принята в печать / Accepted 20.08.2020

## Список литературы

1. Алексеев А.М., Яковлев А.А., Швечкова М.В., Сейлиев А.А., Волчков В.А., Розенберг О.А. Сурфактант-терапия пневмонии и ОРДС, ассоциированных с вирусом А/Н1N1. *Забайкальский медицинский вестник*. 2011;(1):23–27. Режим доступа: <https://biosurf.ru/upload/iblock/2dc/2dcd0e7ecb1b23fba665cfff03461824a.pdf>.
2. 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. doi: 10.1053/j.jvca.2011.11.006.
3. Розенберг О.А., Данилов Л.Н., Волчков В.А., Лебедева Е.С., Дубровская В.Ф., Валькович А.А. и др. Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов легочного сурфактанта. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1998;126(10):455–458. Режим доступа: <https://biosurf.ru/upload/iblock/549/549b47d36c944534286194a010a8a1ab.pdf>.
4. Pramod K., Kotta S., Jijith U.S., Aravind A., Abu Tahir M., Manju C.S., Gangadharappa H.V. Surfactant-based prophylaxis and therapy against COVID-19: A possibility. *Med Hypotheses*. 2020;143:110081. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110081.
5. Mirastschijski U., Dembinski R., Maedler K. Lung Surfactant for Pulmonary Barrier Restoration in Patients With COVID-19 Pneumonia. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:254. doi: 10.3389/fmed.2020.00254.
6. Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia. Available at: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>.
7. Баклаушев В.П., Аверьянов А.В., Сотникова А.Г., Перкина А.С., Иванов А.В., Юсубалиева Г.М. и др. Предварительные итоги исследования безопасности и эффективности гипериммунной плазмы реконвалесцентов в терапии COVID-19. *Клиническая практика*. 2020;11(2):38–50. doi: 10.17816/clinpract35168.
8. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M., Busana M., Rossi S., Chiumello D. COVID-19 does not lead to a “typical” acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(10):1299–1300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
9. Koumbourlis A.C., Motoyama E.K. Lung Mechanics in COVID-19 Resemble Respiratory Distress Syndrome, Not Acute Respiratory Distress Syndrome: Could Surfactant Be a Treatment? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(4):624–626. doi: 10.1164/rccm.202004-1471LE.
10. Tian S., Xiong Y., Liu H., Niu L., Guo J., Liao M., Xiao S.Y. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol*. 2020;33(6):1007–1014. doi: 10.1038/s41379-020-0536-x.
11. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика*. 2020;11(2):21–37. doi: 10.17816/clinpract34849.
12. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Med Hypotheses*. 2020;144:110020. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110020.
13. Fukushi M., Yamashita M., Miyoshi-Akiyama T., Kubo S., Yamamoto K., Kudo K. Laninamivir Octanoate and Artificial Surfactant Combination Therapy Significantly Increases Survival of Mice Infected with Lethal Influenza H1N1 Virus. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e42419. doi: 10.1371/journal.pone.0042419.
14. Numata M., Mitchell J.R., Tipper J.L., Brand J.D., Trombley J.E., Nagashima Y. et al. Pulmonary surfactant lipids inhibit infections with the pandemic H1N1 influenza virus in several animal models. *J Biol Chem*. 2020;295(6):1704–1715. doi: 10.1074/jbc.RA119.012053.
15. Leth-Larsen R., Zhong F., Chow V.T.K., Holmskov U., Lu J. The SARS coronavirus spike glycoprotein is selectively recognized by lung surfactant protein D and activates macrophages. *Immunobiology*. 2007;212(3):201–211. doi: 10.1016/j.imbio.2006.12.001.
16. Yamaguchi R., Sakamoto A., Yamamoto T., Ishimaru Y., Narahara S., Sugiuchi H., Yamaguchi Y. Surfactant Protein D Inhibits Interleukin-12p40 Production by Macrophages Through the SIRPα/ROCK/ERK Signaling Pathway. *Am J Med Sci*. 2017;353(6):559–567. doi: 10.1016/j.amjms.2017.03.013.

## References

1. Alekseev A.M., Yakovlev A.A., Shvechkova M.V., Seyliev A.A., Volchok V.A., Rozenberg O.A. Surfactant therapy for A/H1N1 virus-associated pneumonia and ARDS. *Zobaykalskiy meditsinskiy vestnik = Transbaikalian Medical Bulletin*. 2011;(1):23–27. (In Russ.) Available at: <https://biosurf.ru/upload/iblock/2dc/2dcd0e7ecb1b23fba665cfff03461824a.pdf>.
2. 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. doi: 10.1053/j.jvca.2011.11.006.
3. Rozenberg O.A., Danilov L.N., Volchok V.A., Lebedeva E.S., Dubrovskaya V.F., Valkovich A.A. et al. Pharmacological properties and therapeutic activity of domestic pulmonary surfactant drug products. *Byulleten eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1998;126(10):455–458. (In Russ.) Available at: <https://biosurf.ru/upload/iblock/549/549b47d36c944534286194a010a8a1ab.pdf>.
4. Pramod K., Kotta S., Jijith U.S., Aravind A., Abu Tahir M., Manju C.S., Gangadharappa H.V. Surfactant-based prophylaxis and therapy against COVID-19: A possibility. *Med Hypotheses*. 2020;143:110081. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110081.
5. Mirastshijski U., Dembinski R., Maedler K. Lung Surfactant for Pulmonary Barrier Restoration in Patients With COVID-19 Pneumonia. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:254. doi: 10.3389/fmed.2020.00254.
6. Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalized patients with severe COVID-19 associated pneumonia. Available at: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>.
7. Baklaushiev V.P., Averyanov A.V., Sotnikova A.G., Perkina A.S., Ivanov A.V., Yusubaliev G.M. et al. Safety and efficacy of convalescent plasma for COVID-19: the preliminary results of a clinical trial. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):38–50. (In Russ.) doi: 10.17816/clinpract35168.
8. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M., Busana M., Rossi S., Chiumello D. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(10):1299–1300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
9. Koumbourlis A.C., Motoyama E.K. Lung Mechanics in COVID-19 Resemble Respiratory Distress Syndrome, Not Acute Respiratory Distress Syndrome: Could Surfactant Be a Treatment? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(4):624–626. doi: 10.1164/rccm.202004-1471LE.
10. Tian S., Xiong Y., Liu H., Niu L., Guo J., Liao M., Xiao S.Y. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol*. 2020;33(6):1007–1014. doi: 10.1038/s41379-020-0536-x.
11. Zabozaev F.G., Kravchenko E.V., Gallyamova A.R., Letunovsky N.N. Pulmonary pathology of the new coronavirus disease (COVID-19). The preliminary analysis of post-mortem findings. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):21–37. doi: 10.17816/clinpract34849.
12. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Med Hypotheses*. 2020;144:110020. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110020.
13. Fukushi M., Yamashita M., Miyoshi-Akiyama T., Kubo S., Yamamoto K., Kudo K. Laninamivir Octanoate and Artificial Surfactant Combination Therapy Significantly Increases Survival of Mice Infected with Lethal Influenza H1N1 Virus. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e42419. doi: 10.1371/journal.pone.0042419.
14. Numata M., Mitchell J.R., Tipper J.L., Brand J.D., Trombley J.E., Nagashima Y. et al. Pulmonary surfactant lipids inhibit infections with the pandemic H1N1 influenza virus in several animal models. *J Biol Chem*. 2020;295(6):1704–1715. doi: 10.1074/jbc.RA119.012053.
15. Leth-Larsen R., Zhong F., Chow V.T.K., Holmskov U., Lu J. The SARS coronavirus spike glycoprotein is selectively recognized by lung surfactant protein D and activates macrophages. *Immunobiology*. 2007;212(3):201–211. doi: 10.1016/j.imbio.2006.12.001.
16. Yamaguchi R., Sakamoto A., Yamamoto T., Ishimaru Y., Narahara S., Sugiuchi H., Yamaguchi Y. Surfactant Protein D Inhibits Interleukin-12p40 Production by Macrophages Through the SIRPα/ROCK/ERK Signaling Pathway. *Am J Med Sci*. 2017;353(6):559–567. doi: 10.1016/j.amjms.2017.03.013.

## Информация об авторах:

**Аверьянов Александр Вячеславович**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; ORCID: 0000-0003-1031-6933; e-mail: dr.averyanov@gmail.com

**Клыпа Татьяна Валерьевна**, д.м.н., заместитель главного врача по анестезиологии – реанимации, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; ORCID: 0000-0002-2732-967X; e-mail: tvklypa@gmail.com

**Балионис Ольга Игоревна**, научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; ORCID: 0000-0002-8251-4050; e-mail: balionis.oi@gmail.com

**Бычинин Михаил Владимирович**, к.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; ORCID: 0000-0001-8461-4867; e-mail: drbychinin@gmail.com

**Черняк Александр Владимирович**, к.м.н., заведующий лабораторией функциональной и ультразвуковой диагностики, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; ORCID: 0000-0002-2001-5504; e-mail: achi2000@mail.ru

**Троицкий Александр Витальевич**, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; ORCID: 0000-0003-2411-6043; e-mail: dr.troitskiy@gmail.com

**Трифопова Екатерина Валерьевна**, научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства»; 115682, Россия, Москва, Ореховый бульвар, д. 28; e-mail: adonisvernalis@mail.ru

## Information about the authors:

**Alexander V. Averyanov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief research officer, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific and Research Institute under Federal Medical Biological Agency of Russia"; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; ORCID: 0000-0003-1031-6933; e-mail: dr.averyanov@gmail.com

**Tatyana V. Klypa**, Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director on Intensive Care, Federal State Budgetary Institution "Federal Research Clinical Center under Federal Medical Biological Agency of Russia"; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; ORCID: 0000-0002-2732-967X; e-mail: tvklypa@gmail.com

**Olga I. Balionis**, Research officer, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific and Research Institute under Federal Medical Biological Agency of Russia"; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; ORCID: 0000-0002-8251-4050; e-mail: balionis.oi@gmail.com

**Mikhail V. Bychinin**, Cand. of Sci. (Med.), Head of Intensive Care Unit, Federal State Budgetary Institution "Federal Research Clinical Center under Federal Medical Biological Agency of Russia"; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; ORCID: 0000-0001-8461-4867; e-mail: drbychinin@gmail.com

**Alexander V. Cherniak**, Cand. of Sci. (Med.), Head of the functional and ultrasound laboratory, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific and Research Institute under Federal Medical Biological Agency of Russia"; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; ORCID: 0000-0002-2001-5504; e-mail: achi2000@mail.ru

**Alexander V. Troitskiy**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director, Federal State Budgetary Institution "Federal Research Clinical Center under Federal Medical Biological Agency of Russia"; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; ORCID: 0000-0003-2411-6043; e-mail: dr.troitskiy@gmail.com

**Ekatereina V. Trifonova**, Researcher, Federal State Budgetary Institution "Pulmonology Scientific and Research Institute under Federal Medical Biological Agency of Russia"; 28, Orekhovy Boulevard, Moscow, 115682, Russia; e-mail: adonisvernalis@mail.ru