

ЭКЗОГЕННЫЙ СУРФАКТАНТ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2

Баутин А. Е.¹, Аптекарь В. В.¹, Лапшин К. Б.¹,
Семенов А. П.¹, Минеева Е. В.¹, Анохина Н. А.¹, Титова И. Э.¹,
Тян Н. А.¹, Загородникова К. А.¹, Лестьева Н. А.²,
Кашерининов И. Ю.¹

Контактная информация:

Баутин Андрей Евгеньевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: abautin@mail.ru

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Российский научно-исследовательский нейрохирургический
институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал ФГБУ
«НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург,
Россия

Статья поступила в редакцию 11.10.2020
и принята к печати 21.11.2020.

Резюме

Актуальность. Экспериментальные и клинические подтверждения эффективности препаратов сурфактанта при гриппе А/Н1N1 послужили предпосылками для использования экзогенного сурфактанта при лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19. **Цель исследования.** Анализ результатов применения препарата сурфактанта при лечении тяжелой пневмонии, вызванной SARS-CoV-2. **Материалы и методы.** Представлены данные ретроспективного контролируемого исследования, в которое вошли 68 пациентов с тяжелым течением вирусной пневмонии. Критерии включения: подтвержденная инфекция SARS-CoV-2; двусторонняя пневмония с поражением не менее 2 ст. по данным КТ; SpO₂ менее 92 % при ингаляции кислорода через лицевую маску с потоком ≥ 6 л/мин. Критерии невключения: нарушения методики ингаляционного введения препарата Сурфактант-БЛ; инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Комплексную терапию и ингаляции препарата Сурфактант-БЛ в дозе 1 мг/кг 2–3 раза в сутки на протяжении 3–5 дней получали 28 пациентов основной группы. Только традиционную комплексную терапию получали 40 пациентов контрольной группы. **Результаты.** В группе пациентов, находившихся на лечении в инфекционном отделении (16 пациентов получали сурфактант, 20 — традиционную терапию), обнаружен значимо больший прирост SaO₂ через сутки сурфактант-терапии, меньший риск перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (6,25 против 45 %, $p = 0,011$), тенденция к меньшей летальности (6,25 против 30 %, $p = 0,084$). В группе пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ и получавших неинвазивную масочную ИВЛ или высокопоточную кислородотерапию (12 пациентов получали сурфактант, 20 — традиционную терапию), обнаружены: значимо больший прирост SaO₂, значимо меньший риск перевода на ИВЛ (25 против 75 %, $p = 0,008$) и значимо меньшая летальность (25 против 75 %, $p = 0,008$). **Заключение.** Включение сурфактант-терапии в комплексное лечение тяжелой пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, позволило улучшить оксигенацию, значимо сократить риск перевода на ИВЛ и снизить летальность. Для подтверждения эффективности методики требуется проведение многоцентровых рандомизированных контролируемых испытаний.

Ключевые слова: вирусная пневмония, острая дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром, сурфактант, COVID-19.

Для цитирования: Баутин А.Е., Аптекарь В.В., Лапшин К.Б. и др. Экзогенный сурфактант в комплексном лечении тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Трансляционная медицина. 2020; 7 (6): 55-64. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-55-64

EXOGENOUS SURFACTANT IN THE TREATMENT OF SEVERE PNEUMONIA CAUSED BY THE SARS-COV-2 VIRUS

Bautin A. E.¹, Aptekar V. V.¹, Lapshin K. B.¹,
Semenov A. P.¹, Mineeva E. V.¹, Anokhina N. A.¹, Titova I. E.¹,
Tyan N. A.¹, Zagorodnikova K. A.¹, Lesteva N. A.²,
Kasherininov I. Yu.¹

Corresponding author:

Bautin Andrey E.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: abautin@mail.ru

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Polenov Neurosurgical Institute, Saint Petersburg, Russia

Received 11 October 2020; accepted
21 November 2020.

Abstract

Background. Experimental and clinical evidence of the effectiveness of surfactant application in treatment of influenza A/H1N1 became prerequisites for the use of surfactant in the treatment of patients with COVID-19. **Objective.** To analyze the results of the application of a surfactant inhalation therapy in the SARS-CoV-2 severe pneumonia treatment. **Design and methods.** The present study represents retrospective controlled study, including 68 patients with severe viral pneumonia. Inclusion criteria: confirmed SARS-Cov-2 infection; bilateral polysegmental COVID-19 pneumonia with a lesion of at least 2 deg. according to CT data; SpO₂ less than 92 % with face mask oxygen supplementation ≥ 6 l/min flow. Exclusion criteria: wrong in-closure administration of Surfactant-BL; invasive mechanical ventilation. Twenty-eight patients received traditional therapy (antiviral, anti-inflammatory, anticoagulant) combined with inhalation of Surfactant-BL at a dose of 1 mg/kg, 2–3 times a day, for 3–5 days. Forty patients from the control group received only traditional therapy. **Results.** In the group of patients who were treated in the infectious diseases department (16 patients received surfactant, 20 — traditional therapy), a significant increase in SaO₂ after 24 h of therapy, a lower risk of transfer to the ICU (6.25 % when using surfactant, 45 % — in control cases, $p = 0.011$), a tendency towards lower mortality (6.25 % when using a surfactant, 30 % in control, $p = 0.084$) were found. In the group of patients treated in the ICU and receiving non-invasive respiratory support (non-invasive mask mechanical ventilation or high-flow oxygen therapy, 12 patients received surfactant, 20 — traditional therapy), a significant increase in SaO₂ was found after 24 h of therapy, a significantly lower risk of transfer to invasive mechanical ventilation (25 % with surfactant therapy and 75 % — in control group, $p = 0.008$) and significantly lower mortality (25 % with surfactant therapy and 75 % in control cases, $p = 0.008$). In the combined group of inhalation surfactant therapy, 4 out of 28 patients (14.3 %) died, in the control group 21 out of 40 patients (52.5 %) died, $p = 0.001$. **Conclusion.** The inclusion of surfactant therapy in the treatment of severe SARS-CoV-2 pneumonia made it possible to improve oxygenation, significantly reduce the need in invasive mechanical ventilation, and reduce mortality. Considering the limitations of the study, this technique effectiveness confirmation requires multi-center randomized controlled trials.

Key words: acute respiratory distress syndrome, acute respiratory failure, COVID-19, surfactant, viral pneumonia.

For citation: Bautin AE, Aptekar VV, Lapshin KB, et al. Exogenous surfactant in the treatment of severe pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020; 7 (6): 55-64. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-55-64

Список сокращений: ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — компьютерная томография, НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких, НМГ — низкомолекулярные гепарины, НФГ — нефракционированные гепарины, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация, А/Н1N1 — грипп А, Н1N1 — серотип вируса, BiPAP — Biphasic Positive Airway Pressure / ИВЛ с двухфазным положительным давлением в дыхательных путях, CMV — Controlled Mechanical Ventilation / принудительная механическая вентиляция, COVID-19 — Coronavirus Disease 2019 / заболевание, вызванное коронавирусом, NEWS — National Early Warning Score / протокол оценки тяжести состояния пациента, PCR/ПЦР — Polymerase Chain Reaction / полимеразная цепная реакция, PCV — Pressure Control Ventilation / вентиляция с управляемым давлением, SARS-CoV-2 — Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 / тяжелый острый респираторный синдром, связанный с коронавирусом.

Введение

По данным источников литературы, обобщающих опыт лечения пациентов с COVID-19 в стационарах, на долю больных с тяжелым течением вирусной пневмонии, требующих пребывания в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), приходится 20–30 % [1–3]. Особое внимание к этой группе объясняется тем, что именно она определяет летальность при COVID-19 (смертность в ОРИТ достигает 45–55 % [1–3]), для этих пациентов характерны жизнеугрожающие осложнения и полиорганная недостаточность, наконец, интенсивная терапия в ОРИТ вносит основной вклад в стоимость лечения. К настоящему моменту сформировалось представление о трех патогенетических составляющих, определяющих клиническое течение у пациентов с тяжелой формой COVID-19: гипериммунной реакции, генерализованном эндотелиите с развитием тромбоэмболических осложнений и крайне выраженном повреждении легких. Значимость третьего компонента сегодня определяется не только его распространенностью — от 75 до 92 % больных, госпитализированных в ОРИТ, имеют острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [1–3], но и отсутствием явного прогресса в интенсивной терапии этого состояния. Действительно, если на основе применения антиинтерлейкиновых препаратов и модификации тактики использования глюкокор-

тикоидов появилась возможность контроля цитокинового шторма, а применение лечебных доз низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или целевой инфузии нефракционированного гепарина (НФГ) позволяет предупредить тромбоэмболические осложнения, значимого успеха в терапии тяжелой пневмонии с острой дыхательной недостаточностью пока не достигнуто. Общая летальность при ОРДС, ассоциированном с SARS-CoV-2, составляет 45–56 %, а при тяжелом ОРДС достигает 61–78 % [1–3]. Необходимо отметить то, что основные усилия были приложены к модификации методов коррекции гипоксемии, и это привело к определенному успеху: обозначена крайне важная позиция неинвазивной респираторной поддержки, найдены особенности проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и уточнены критерии перевода на экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО), а также особенности применения этой методики у пациентов с COVID-19. Вместе с тем в фармакологической терапии собственно повреждения легких при тяжелой вирусной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, до сих пор не достигнуто выраженного прогресса.

Воздействие вируса SARS-CoV-2 на легкие в первую очередь определяется повреждением альвеолоцитов II типа [4], гибель которых приводит к снижению синтеза легочного сурфактанта. Дефицит сурфактанта сегодня рассматривается как ключевая причина коллабироваия альвеол с развитием микроателектазирования и тяжелого нарушения вентиляционно-перфузионных отношений. На важность вторичного дефицита легочного сурфактанта в патогенезе тяжелых пневмоний было указано еще в конце прошлого века [5], тогда же было высказано предположение о возможной эффективности применения экзогенного сурфактанта в качестве компонента комплексной терапии пневмоний. Проведенные экспериментальные исследования выявили, что при вирусных пневмониях воздействие экзогенного сурфактанта не ограничивается лишь предупреждением микроателектазирования и улучшением вентиляционно-перфузионных отношений. Так, в экспериментальной модели повреждения легких вирусом гриппа А/Н1N1 мнорный фосфолипид сурфактанта пальмитоил-олеил фосфатидилглицерол показал высокую способность блокировать адгезию вирусов к мембранам клеток бронхиального эпителия. Кроме того, этот компонент сурфактанта легких снижал ассоциированную с инфицированием гибель клеток и продукцию цитокинов [6]. М. Fukushi и соавторы изучали эффекты комбинированной терапии противовирусным препаратом (ланинамивир)

и экзогенным сурфактантом в эксперименте на мышах, зараженных летальной дозой вируса гриппа А/Н1N1 [7]. Все животные контрольной группы умерли, тогда как при использовании экзогенного сурфактанта выжили 38 % мышей.

Теоретическое обоснование возможной патогенетической эффективности сурфактант-терапии при вирусных пневмониях и указанные выше экспериментальные данные послужили поводом для попыток клинического применения различных препаратов экзогенного сурфактанта в Европе во время пандемии гриппа А/Н1N1 2009–2010 гг. [8–10]. В указанных клинических наблюдениях применение сурфактант-терапии позволило не только улучшить газообмен, но и сохранить жизнь пациентов, даже в ситуациях с критической гипоксемией, предполагавшей применение ЭКМО. Однако широкое применение сурфактант-терапии для лечения вирусной пневмонии при гриппе А/Н1N1 было ограничено отсутствием в Европе препаратов сурфактанта, разрешенных для лечения взрослых пациентов, а представленные выше клинические случаи оставались лишь в рамках «off label» использования экзогенных сурфактантов.

Вполне закономерен современный интерес исследователей к состоянию системы сурфактанта при пневмониях, ассоциированных с SARS-CoV-2, и возможности применения сурфактант-терапии для лечения этих состояний. При этом эксперты подчеркивают актуальность традиционного взгляда на проблему: дефицит сурфактанта, вызванный гибелью альвеолоцитов II типа, приводит к микроателектазированию, шунтированию крови и снижению комплаенса легких [11, 12]. Однако появилось мнение и о наличии собственно противовирусного воздействия сурфактанта, которое реализуется через блокаду рецепторов альвеолоцитов II типа, связывание сурфактант-ассоциированных белков и липидных компонентов с оболочкой SARS-CoV-2, опсонизацией и представлением вирусных для дальнейших иммунологических процессов [11]. Причем некоторые исследователи считают противовирусное воздействие сурфактанта настолько значимым, что рассматривают гибель альвеолоцитов II типа с последующим снижением синтеза сурфактанта важнейшим механизмом, поддерживающим жизнеспособность и возможность репликации SARS-CoV-2 в легких [11]. В настоящее время в Великобритании, США и Канаде инициированы пилотные исследования эффективности сурфактант-терапии пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2 (Clinical Trials.gov IDs: NCT04375735; NCT04362059; NCT04384731). В эти

небольшие рандомизированные проекты планируется включить 20–24 пациента, больные основных групп будут получать различные препараты сурфактанта, причем будут использованы три разных способа назначения: ингаляционный, инстилляционная и бронхоскопическое введение. Поскольку за рубежом до сих пор нет препаратов сурфактанта, разрешенных для применения у взрослых пациентов, результаты этих исследований могут иметь ключевое значение для начала клинического использования сурфактант-терапии при COVID-19. В попытке спасти пациентов с крайне тяжелыми нарушениями газообмена на фоне вирусной пневмонии врачи из Италии использовали «off label» бронхоскопическое назначение препарата порактант альфа в серии из пяти наблюдений. Повреждения легких в этих случаях соответствовали степени тяжелого ОРДС, у всех пациентов индекс PaO₂/FiO₂ был менее 100 мм рт. ст., что требовало инвазивной механической вентиляции легких. На фоне проводимой сурфактант-терапии выжили четверо из пяти больных [13].

Иная ситуация сложилась в России. Еще в 2003 г. в нашей стране был разрешен для лечения ОРДС у взрослых пациентов природный препарат Сурфактант-БЛ. Отечественные специалисты показали эффективность этого экзогенного сурфактанта при лечении ОРДС различной этиологии, включая сепсис, термоингаляционную травму, повреждения легких при искусственном кровообращении [14–16]. Благодаря полученному в начале века опыту и отработанным методикам ингаляционного и эндобронхиального введения, Сурфактант-БЛ стали использовать в комплексной терапии вирусных пневмоний во время пандемии гриппа А/Н1N1 2009–2010 гг. В 2009 г. были опубликованы положительные результаты описательного исследования сурфактант-терапии у пациентов с тяжелым течением гриппа А/Н1N1 [17]. Сурфактант-БЛ был указан в Национальных клинических рекомендациях по лечению А/Н1N1 как средство коррекции рефрактерной гипоксемии [18].

Длительный опыт применения в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России сурфактант-терапии для лечения острой дыхательной недостаточности различного генеза, убедительные патогенетические обоснования, а также экспериментальные и клинические подтверждения эффективности экзогенных сурфактантов при вирусных пневмониях послужили предпосылками для использования нами ингаляционной терапии Сурфактантом-БЛ во время пандемии COVID-19.

Цель представленной работы — анализ результатов применения ингаляционной терапии пре-

паратом легочного сурфактанта в комплексном лечении тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Материалы и методы

В статье представлены данные ретроспективного контролируемого исследования результатов применения ингаляционной терапии препаратом сурфактанта в комплексном лечении пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Материалом для исследования послужили клинические наблюдения, полученные в Национальном медицинском исследовательском центре имени В. А. Алмазова (Санкт-Петербург) во время работы по оказанию помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией в период с мая по август 2020 г.

При ретроспективном отборе привлекались данные медицинской документации, если клинический случай соответствовал следующим критериям включения:

- подтвержденная по данным полимеразной цепной реакции (PCR/ПЦР) инфекция SARS-CoV-2;
- вирусная двусторонняя полисегментарная пневмония COVID-19 с поражением не менее 2 ст. по данным компьютерной томографии (КТ);
- острая дыхательная недостаточность с гипоксемией, SpO₂ менее 92 % при ингаляции кислорода через лицевую маску с потоком ≥ 6 л/мин;
- ингаляционная терапия препаратом Сурфактант-БЛ.

Критериями невключения считали:

- допущенные нарушения методики ингаляционного введения препарата Сурфактант-БЛ;
- инвазивная искусственная вентиляция легких, начатая до назначения сурфактант-терапии или до поступления в стационар ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Сурфактант-БЛ использовали в соответствии с инструкцией по применению препарата, по показанию «профилактика развития острого респираторного дистресс-синдрома». Учитывая указанное обстоятельство, одобрения локального этического комитета для применения Сурфактанта-БЛ не требовалось.

В исследование включили 28 случаев применения ингаляционной терапии сурфактантом. Средний возраст пациентов основной группы составил $60,5 \pm 9,8$ лет, были включены 17 мужчин и 11 женщин.

Контрольную группу составили 40 клинических наблюдений. Были использованы указанные выше критерии включения, но комплексное лечение COVID-19 не сопровождалось ингаляционной

терапией сурфактантом. В контрольную группу включили 23 мужчин и 17 женщин, средний возраст пациентов составил $65,5 \pm 13,6$ лет. Таким образом, в основную и контрольную группы представленного исследования вошли 68 случаев тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Комплексная терапия у всех пациентов включала противовирусное лечение (лопинавир/ритонавир, гидроксихлорохин), во всех случаях проводилась коррекция гипериммунного ответа [у 48 (70,6 %) пациентов — с использованием моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-6 (Тоцилизумаб или Сарилумаб)], у всех больных применяли лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов.

С целью коррекции гипоксии назначали ингаляцию кислорода через лицевую маску с потоком 6–10 л/мин. При неэффективности этой меры использовали неинвазивные методы респираторной терапии: неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ, опция аппаратов Drager Evita XL, Servo-U, Германия) в режиме поддержки давлением, высокопоточную кислородотерапию через носовые канюли (аппарат AIRVO-2, США). Интубация трахеи и перевод на искусственную вентиляцию легких потребовались у 25 пациентов. ИВЛ проводили в соответствии с принципами «протективной ИВЛ», использовали режимы CMV, PCV, BiPAP (аппараты Drager Evita 4, Drager Evita XL, Servo-U, Германия). У 5 пациентов крайне выраженные нарушения газообмена потребовали применения ЭКМО (аппарат Cardiohelp, Германия). На всех этапах лечения пациентов методы респираторной терапии сочетали с применением прона-позиции.

Ингаляционную терапию препаратом Сурфактант-БЛ («Биосурф», Россия) проводили с помощью ультразвукового 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 сутки, продолжительность терапии составляла от 3 до 5 суток. Критерием прекращения сурфактант-терапии была возможность отмены неинвазивной респираторной поддержки (для пациентов в ОРИТ) или возможность поддержания SpO₂ более 95 % при подаче кислорода с потоком 6 л/мин (для пациентов в инфекционных отделениях), а также неэффективность ингаляций сурфактанта.

Учитывая различия в степени повреждения легких и нарушений газообмена, 68 случаев, включенных в исследование, разделили на две группы. В первую вошли 36 больных, лечившихся в инфекционных отделениях, у которых при ингаляции

кислорода с потоком ≥ 6 л/мин не удавалось поддерживать SpO_2 выше 92 %, что создавало предпосылки для перевода в ОРИТ (16 получали сурфактант в составе указанной выше комплексной терапии, 20 — только комплексную терапию). Во вторую группу вошли 32 пациента с более тяжелыми нарушениями оксигенации, требовавшими применения неинвазивной респираторной поддержки (НИВЛ, высокопоточной кислородотерапии). У 12 больных второй группы дополнительно к комплексной терапии применяли ингаляции сурфактанта, у 20 — только комплексную терапию.

Статистический анализ проведен с помощью пакета Statistica 7.0 (StatSoft Inc., США). Учитывая то, что характер распределения данных отличен от нормального, показатели представлены в виде медиана (25-й; 75-й процентиль). Межгрупповые сравнения количественных показателей проводили с помощью метода Манна–Уитни. Для сравнения

качественных признаков применяли точный критерий Фишера. Критическим уровнем значимости считали $p = 0,05$.

Результаты

1. Сурфактант-терапия у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, находившихся на лечении в инфекционных отделениях и получавших кислород через лицевую маску.

Основные антропометрические данные, исходные показатели тяжести поражения легких и сопутствующие патологические состояния у пациентов этой группы представлены в таблице 1.

Мы не обнаружили значимых различий в антропометрических показателях пациентов групп сурфактант-терапии и контроля. Не было найдено значимых различий в степени исходного поражения легких, в распространенности и выраженности сопутствующих патологических состояний.

Таблица 1. Основные исходные характеристики пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, которым потребовалась в инфекционных отделениях ингаляция кислорода с потоком ≥ 6 л/мин, медиана (25-й; 75-й процентиль), $n = 36$

Показатель	Сурфактант-терапия, $n = 16$	Контроль, $n = 20$	p
Мужчины, n (%)	9 (56,3)	12 (60)	$p = 0,544$
Возраст, лет	64 (55; 70)	69 (59; 80)	$p = 0,272$
Индекс массы тела, кг/м ²	30,1 (28,9; 40,4)	30,6 (26,6; 33,8)	$p = 0,426$
Степень поражения легких по данным КТ	3 (3; 4)	3 (3; 4)	$p = 0,936$
Объем поражения легких по данным КТ, %	74 (60; 85)	68 (50; 80)	$p = 0,362$
Исходный показатель SpO_2 на фоне ингаляции O_2 , %	91 (90; 91)	91 (88; 91)	$p = 0,93$
Оценка тяжести по шкале NEWS	9 (8; 10)	9 (8; 10)	$p = 0,562$
Использование антиинтерлейкиновых препаратов, n (%)	10 (62,5)	10 (50)	$p = 0,341$
Перенесенный ранее ИМ, n (%)	4 (25)	2 (10)	$p = 0,227$
Сахарный диабет, n (%)	4 (25)	3 (15)	$p = 0,369$
Ожирение ≥ 1 ст., n (%)	5 (31,3)	5 (25)	$p = 0,481$
ХОБЛ, n (%)	1 (6,3)	1 (5)	$p = 0,698$
Число пациентов без указанных сопутствующих патологических состояний, n (%)	6 (37,5)	6 (30)	$p = 0,451$

Примечания: Для оценки межгрупповых различий по качественным показателям использован точный критерий Фишера, по количественным показателям — метод Манна–Уитни; КТ — компьютерная томография; NEWS — National Early Warning Score (<https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>); ИМ — инфаркт миокарда; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 2. Результаты применения сурфактант-терапии у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, которым потребовалась в инфекционных отделениях ингаляция кислорода с потоком ≥ 6 л/мин, медиана (25-й; 75-й процентиль), n = 36

Показатель	Сурфактант-терапия, n = 16	Контроль, n = 20	p
Изменение SaO ₂ через 24 ч терапии, %	2 (1; 3)	0 (0; 0)	p = 0,002
Перевод в ОРИТ, n (%)	1 (6,25)	9 (45)	p = 0,011
Перевод на ИВЛ, n (%)	1 (6,25)	6 (30)	p = 0,084
Продолжительность пребывания в стационаре выживших пациентов, сут.	31 (17; 38)	21 (17; 22)	p = 0,147
Летальность, n (%)	1 (6,25)	6 (30)	p = 0,084

Примечания: Для оценки межгрупповых различий по качественным показателям использован точный критерий Фишера, по количественным показателям — метод Манна-Уитни; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

Применение ингаляций сурфактанта сопровождалось улучшением оксигенации, что проявлялось значимо большим приростом насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом через сутки терапии (табл. 2). У 45 % пациентов контрольной группы газообмен ухудшался, это потребовало перевода в ОРИТ. Использование ингаляций сурфактанта позволило предупредить дальнейшее ухудшение состояния, перевод в ОРИТ потребовался только 6,25 % пациентов, различия статистически значимы. В группе сурфактант-терапии отмечена тенденция к меньшему риску использования инвазивной респираторной поддержки и меньшей летальности, однако эти различия не получили статистического подтверждения.

2. Сурфактант-терапия у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, получавших неинвазивную респираторную поддержку в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Основные антропометрические данные, показатели исходной тяжести поражения легких и наличия сопутствующих заболеваний у этих больных представлены в таблице 3. Мы не обнаружили каких-либо значимых различий между группой сурфактант-терапии и группой контроля.

Как следует из данных, представленных в таблице 4, назначение ингаляций сурфактанта пациентам рассматриваемой группы также сопровождалось статистически значимым повышением оксигенации.

Сурфактант-терапия позволяла предупредить дальнейшее повреждение легких и в три раза сократить риск перевода пациентов на инвазивную

вентиляцию, различие между группами было статистически значимым. Применение ингаляции сурфактанта у пациентов, нуждавшихся в неинвазивной респираторной поддержке, привело к значимому трехкратному снижению летальности.

Следует отметить, что в объединенной группе ингаляционной терапии препаратом сурфактанта у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, умерли 4 из 28 больных (14,3 %), в контрольной группе летальные исходы отмечены у 21 из 40 пациентов (52,5 %), различие между группами статистически значимо, p = 0,001.

Обсуждение

Выполненный анализ продемонстрировал возможность ингаляционной терапии препаратом сурфактанта значимо повышать оксигенацию у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Это воздействие, связанное с улучшением вентиляционно-перфузионных отношений, было достаточно ожидаемым, поскольку неоднократно подтверждалось не только в случаях ОРДС различной этиологии [14–16], но и при вирусной пневмонии, вызванной гриппом A/H1N1 [17]. Однако настоящее исследование указывает и на возможность предупреждения дальнейшего повреждения легких при назначении экзогенного сурфактанта. Последнее подтверждалось сокращением риска перевода на инвазивную вентиляцию легких и значимым снижением летальности. Возможно, этот протективный эффект связан не столько с предупреждением коллабироваия альвеол, сколько с влиянием сурфактанта на локальный иммунитет легких и ве-

Таблица 3. Основные исходные характеристики пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, которым потребовалась неинвазивная респираторная поддержка, медиана (25-й; 75-й процентиль), n = 32

Показатель	Сурфактант-терапия, n = 12	Контроль, n = 20	p
Мужчины, n (%)	8 (66,7)	11 (55)	p = 0,392
Возраст, лет	57,5 (55; 63,5)	64,5 (58; 70)	p = 0,098
Индекс массы тела, кг/м ²	29,7 (27,4; 41,7)	30 (27,7; 33,6)	p = 0,444
Степень поражения легких по данным КТ	4 (3; 4)	4 (3; 4)	p = 0,352
Объем поражения легких по данным КТ, %	89 (80; 91)	84 (70; 90)	p = 0,24
Исходный показатель SaO ₂ на фоне ингаляции O ₂ , %	90 (89; 91)	90 (85; 92)	p = 0,825
Оценка тяжести по шкале NEWS	11 (10; 11)	11 (10; 11)	p = 0,876
Использование антиинтерлейкиновых препаратов, n (%)	11 (91,7)	17 (85)	p = 0,515
Перенесенный ранее ИМ, n (%)	1 (8,3)	5 (25)	p = 0,248
Сахарный диабет, n (%)	3 (25)	5 (25)	p = 0,656
Ожирение ≥ 1 ст., n (%)	5 (41,7)	5 (25)	p = 0,2751
ХОБЛ, n (%)	1 (8,3)	2 (10)	p = 0,69
Число пациентов без указанных сопутствующих патологических состояний, n (%)	6 (50)	5 (25)	p = 0,146

Примечания: Для оценки межгрупповых различий по качественным показателям использован точный критерий Фишера, по количественным показателям — метод Манна-Уитни; КТ — компьютерная томография; ИМ — инфаркт миокарда; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; NEWS — National Early Warning Score (<https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>).

Таблица 4. Результаты применения сурфактант-терапии у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, которым потребовалась неинвазивная респираторная поддержка, медиана (25-й; 75-й процентиль), n = 32

Показатель	Сурфактант-терапия, n = 12	Контроль, n = 20	p
Изменение SaO ₂ через 24 ч терапии, %	1,5 (0; 2)	0 (-1; 0)	p = 0,025
Перевод на ИВЛ, n (%)	3 (25)	15 (75)	p = 0,008
Продолжительность пребывания в стационаре выживших пациентов, сут.	28 (24; 32)	27 (27; 31)	p = 0,841
Летальность, n (%)	3 (25)	15 (75)	p = 0,008

Примечания: Для оценки межгрупповых различий по качественным показателям использован точный критерий Фишера, по количественным показателям — метод Манна-Уитни; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии.

роятное противовирусное воздействие [11]. Можно предположить, что использование этого протективного эффекта на более ранних стадиях пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, поможет предупредить выраженное повреждение легких и риск тяжелого течения инфекции, а также значительно снизить число пациентов, требующих респираторной поддержки.

Серьезным ограничением представленного исследования является его ретроспективный характер с отсутствием рандомизации, что определялось известными сложностями работы клиники в условиях пандемии. Кроме того, необходимо учитывать неизбежную в подобной ситуации гетерогенность выборки в отношении факторов риска неблагоприятного течения вирусной пневмонии (коморбидности, возраста, ожирения). Обнаружив первые указания на эффективность методики, мы уже не могли вводить критерии, ограничивающие назначение сурфактанта. Гетерогенность выборки определялась еще одной особенностью клинической работы в условиях текущей пандемии COVID-19 — изменением тактики ведения больных на протяжении нескольких месяцев и постепенным улучшением результатов лечения от марта к августу, связанным с оптимизацией организации и методологии. В то время как контрольная группа хронологически представлена относительно равномерно, группа сурфактант-терапии существенно увеличилась на более поздних этапах, когда эффективность методики стала достаточно очевидной. Указанные обстоятельства настоятельно требуют проверки полученных позитивных результатов в рандомизированном контролируемом исследовании. Возможно, эта задача будет решена в рамках проекта, организованного в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (ClinicalTrials.gov IDs: NCT04568018, «Surfactant-BL in Adult Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19»).

Заключение

Включение сурфактант-терапии в комплексное лечение тяжелой двусторонней пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, позволило обеспечить улучшение газообмена, статистически значимо сократить риск перевода на инвазивную вентиляцию легких и снизить летальность. Учитывая ограничения настоящей работы, эффективность методики требует подтверждения в многоцентровых рандомизированных контролируемых испытаниях.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально конфликтных интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180 (7): 934–943.
2. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, et al. Clinical characteristics and morbidity associated with coronavirus disease 2019 in a series of patients in Metropolitan Detroit. *JAMA Netw Open.* 2020; 3 (6): e2012270.
3. Chand S, Kapoor S, Orsi D, et al. COVID-19-associated critical illness—report of the first 300 patients admitted to intensive care units at a New York City Medical Center. *J Intensive Care Med.* 2020; 35 (10): 963–970.
4. Zhang H, Zhou P, Wei Y, et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of a patient with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020; 172 (9): 629–632.
5. Günther A, Siebert C, Schmidt R, et al. Surfactant alterations in severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and cardiogenic lung edema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153 (1): 176–184.
6. Numata M, Kandasamy P, Nagashima Y, et al. Phosphatidylglycerol suppresses influenza A virus infection. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012; 46 (4): 479–487.
7. Fukushi M, Yamashita M, Miyoshi-Akiyama T, et al. Laninamivir octanoate and artificial surfactant combination therapy significantly increases survival of mice infected with lethal influenza H1N1 virus. *PLoS One.* 2012; 7 (8): e42419.
8. Busani S, Girardis M, Biagioni E, et al. Surfactant therapy and intravenous zanamivir in severe respiratory failure due to persistent influenza A/H1N1 2009 virus infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182 (10): 1334.
9. Kula R, Maca J, Sklienka P, et al. Exogenous surfactant as a component of complex non-ECMO therapy for ARDS caused by influenza A virus (2009 H1N1). *Bratisl Lek Listy.* 2011; 112 (4): 218–222.
10. Witczak A, Prystupa A, Kurys-Denis E, et al. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) complicating influenza A/H1N1v infection — a clinical approach. *Ann Agric Environ Med.* 2013; 20 (4): 820–822.
11. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Med Hypotheses.* 2020; 144: 110020.
12. Schousboe P, Wiese L, Heiring C, et al. Assessment of pulmonary surfactant in COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 552.
13. Busani S, Dall'Ara L, Tonelli R, et al. Surfactant replacement might help recovery of low-compliance lung in severe COVID-19 pneumonia. *Ther Adv Respir Dis.* 2020; 14: 1753466620951043.
14. Bautin AE, Osovskikh VV, Hubulava GG, et al. Multicenter clinical trials of surfactant-BL for the treatment of adult respiratory distress syndrome. *Klinicheskie Issledovaniya Lekarstvennykh Sredstv v Rossii* = Clinical trials of medicines in Russia. 2002; 2: 18–23. In Russian [Бautин А.Е., Осовских В.В., Хубулава Г.Г. и др. Многоцентровые клинические испытания сурфактанта-BL для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых. Клинические исследования лекарственных средств в России. 2002; 2: 18–23].
15. Vlasenko A, Osovskikh V, Tarasenko M, et al. Efficiency of surfactant therapy for ALI/ARDS in homogenous nosologic groups of patients. *Eur Respir J.* 2005; 26 (SUPPL 49): 90.

16. Bautin A, Khubulava G, Kozlov I, et al. Surfactant therapy for patients with ARDS after cardiac surgery. *J Liposome Res.* 2006; 16: 265–272.

17. Alekseev AM, Shupinskiy OV, Hrapov KN. Intensive care of patients with pneumonia complicated severe influenza A (H1N1). *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*=*Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology.* 2009; 6 (6): 35–38. In Russian [Алексеев А.М., Шупинский О.В., Храпов К.Н. Интенсивная терапия больных с тяжелым течением гриппа А(H1N1), осложненного пневмонией. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2009; 6 (6): 35–38].

18. Guidelines of the all-russian public organization “Federation of anesthesiologists and reanimatologists” for treatment of influenza A/H1N1/2009. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*=*Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology.* 2011; (1): 41–47. In Russian [Методические рекомендации по лечению гриппа А/H1N1/2009 Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2011; 8 (1): 41–47].

Информация об авторах:

Баутин Андрей Евгеньевич, д.м.н., доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Аптекарь Валерия Владимировна, клинический ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лапшин Кирилл Борисович, заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии № 14, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Семенов Андрей Петрович, заведующий кардиологическим отделением № 7, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Минеева Евгения Викторовна, к.м.н., заведующая кардиологическим отделением № 6, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Анохина Наталья Анатольевна, заведующая отделением ревматологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Титова Инга Эдуардовна, врач-кардиолог отделения хирургического лечения пациентов онкологического профиля, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тян Наталья Афанасьевна, заведующая кардиологическим отделением Консультативно-диагностического центра, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Загородникова Ксения Александровна, к.м.н., заведующая отделом клинической фармакологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лестьева Наталья Александровна, к.м.н., заведующая отделением анестезиологии-реанимации, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кашерининов Игорь Юрьевич, к.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 4, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Bautin Andrey E., Dr. Sci., MD, Associate Professor, Head of the Research Laboratory of Anesthesiology and Intensive Care, Almazov National Medical Research Center;

Aptekar Valeriya V., clinical resident of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Almazov National Medical Research Center;

Lapshin Kirill B., Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care No. 14, Almazov National Medical Research Center;

Semenov Andrey P., Head of the Cardiology Department No. 7, Almazov National Medical Research Center;

Mineeva Evgeniya V., MD, PhD, Head of the Cardiology Department No. 6, Almazov National Medical Research Center;

Anokhina Natalya A., Head of the Department of Rheumatology, Almazov National Medical Research Center;

Titova Inga E., Cardiologist of the Department of Surgical Treatment of Oncological Patients, Almazov National Medical Research Center;

Tyan Natalia A., Head of the Cardiology Department of the Consultative and Diagnostic Center, Almazov National Medical Research Center;

Zagorodnikova Ksenia A., MD, PhD, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Almazov National Medical Research Center;

Lesteva Natalya A., MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Polenov Neurosurgical Institute, Almazov National Medical Research Center;

Kasherininov Igor Yu., MD, PhD, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care No. 4, Almazov National Medical Research Center.