



Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии

А. Е. БАУТИН¹, С. Н. АВДЕЕВ², А. А. СЕЙЛИЕВ³, М. В. ШВЕЧКОВА⁴, З. М. МЕРЖОЕВА², Н. В. ТРУШЕНКО², А. П. СЕМЕНОВ¹, К. Б. ЛАПШИН¹, О. А. РОЗЕНБЕРГ³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

²ФГАОУВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, РФ

³ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

⁴ГУЗ «Перинатальный центр», г. Тюмень, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель работы: оценить эффективность ингаляционной сурфактант-терапии в комплексном лечении тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии в многоцентровом проспективном клиническом исследовании препарата сурфактант-БЛ.

Материалы и методы. В исследование включено 122 пациента с COVID-19-пневмонией тяжелого течения, лечившиеся в двух лечебных центрах. Все они получали противовирусную, антикоагуляционную и противовоспалительную терапию. Получали еще ингаляционную терапию с препаратом сурфактант-БЛ (ООО «Биосурф», Санкт-Петербург, Россия) в дозе 1 мг/кг 2-3 раза в день 56 больных. Остальные 66 пациентов не получали ингаляций препарата сурфактант-БЛ. Все пациенты разделены по тяжести состояния на момент включения в исследование на две группы: 62 человека (I группа) нуждались для коррекции гипоксемии в ингаляции кислорода через лицевую маску с потоком 6-8 л/мин (27 получали сурфактант-терапию, 35 – не получали), другим 60 пациентам (II группа) требовалась неинвазивная респираторная поддержка (постоянное положительное давление в дыхательных путях, неинвазивная искусственная вентиляция легких, высокопоточная кислородотерапия), из них 29 получали сурфактант-терапию, 31 – не получали.

Результаты. В I группе перевод на инвазивную искусственную вентиляцию легких потребовался 3/27 (11,1%) пациентам, получавшим сурфактант-терапию, и 10/35 (28,6%) – не получавшим ее ($p = 0,085$), летальность составила 3/27 (11,1%) и 9/35 (25,7%) ($p = 0,131$) соответственно. Во II группе частота перевода на инвазивную ИВЛ составила 5/29 (17,2%) среди получавших сурфактант-терапию и 18/31 (58,1%) – среди не получавших ($p = 0,001$), летальность составила 5/29 (17,2%) и 18/31 (58,1%) ($p = 0,001$) соответственно.

В объединенной группе из 122 больных тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонией среди получавших сурфактант-терапию умерли 8 (14,3%) из 56 больных, а среди не получавших – 27 (40,9%) из 66. ($p = 0,001$).

Вывод. Ингаляционная сурфактант-терапия позволяет снизить частоту перевода больных на ИВЛ и статистически значимо снизить летальность при тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19, грипп А/Н1N1, вирусная пневмония, ОРДС, острая дыхательная недостаточность

Для цитирования: Баутин А. Е., Авдеев С. Н., Сейлиев А. А., Швечкова М. В., Мержоева З. М., Трушенко Н. В., Семенов А. П., Лапшин К. Б., Розенберг О. А. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 9. – С. 6-12. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>

Inhalation surfactant therapy in the integrated treatment of severe COVID-19 pneumonia

А. Е. БАУТИН¹, С. Н. АВДЕЕВ², А. А. СЕЙЛИЕВ³, М. В. ШВЕЧКОВА⁴, З. М. МЕРЖОЕВА², Н. В. ТРУШЕНКО², А. П. СЕМЕНОВ¹, К. Б. ЛАПШИН¹, О. А. РОЗЕНБЕРГ³

¹Almazov National Medical Research Center. St. Petersburg, Russia

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

³A. M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia

⁴Perinatal Center, Tyumen, Russia

ABSTRACT

The objective: to evaluate the effectiveness of inhaled surfactant therapy in the integrated treatment of severe COVID-19 pneumonia in a multicenter prospective clinical trial of surfactant-BL.

Subjects and methods. 122 patients with severe COVID-19-associated pneumonia treated in two treatment centers were enrolled in the study. All of them received antiviral, anticoagulant and anti-inflammatory therapy. 56 patients also received inhalation therapy with surfactant-BL (ООО Biosurf, St. Petersburg, Russia) at a dose of 1 mg/kg 2-3 times a day. The remaining 66 patients received no surfactant-BL inhalation. When included into the study, all patients were divided into two groups based on severity of the condition at the time of inclusion: 62 people (Group I) needed oxygen inhalation through a face mask with the flow of 6-8 L/min for hypoxemia correction (27 received surfactant therapy and 35 did not); other 60 patients (Group II) required non-invasive respiratory support (constant positive airway pressure, non-invasive mechanical ventilation, high-flow oxygen therapy), of them 29 received surfactant therapy, while 31 patients did not.

Results. In Group I, switching to invasive mechanical ventilation was required for 3/27 (11.1%) patients who received surfactant therapy, and 10/35 (28.6%) who received no surfactant therapy ($p = 0.085$); lethality made 3/27 (11.1%) and 9/35 (25.7%) ($p = 0.131$), respectively. In Group II, among those who received surfactant therapy, 5/29 (17.2%) were switched to invasive mechanical ventilation and 18/31 (58.1%) among those who did not receive it ($p = 0.001$); lethality made 5/29 (17.2%) and 18/31 (58.1%) ($p = 0.001$), respectively.

In the pooled group of 122 patients with severe COVID-19-associated pneumonia, 8 (14.3%) of 56 patients who received surfactant died, and 27 (40.9%) of 66 died among those who did not receive it, ($p = 0.001$).

Conclusion: Inhalation surfactant therapy can reduce the frequency of switching patients to mechanical ventilation and statistically significantly reduce lethality caused by severe pneumonia associated with SARS-CoV-2.

Key words: COVID-19, influenza A/H1N1, viral pneumonia, ARDS, acute respiratory failure

For citations: Bautin A. E., Avdeev S. N., Seyliev A. A., Shvechkova M. V., Merzhoeva Z. M., Trushenko N. V., Semenov A. P., Lapshin K. B., Rozenberg O. A. Inhalation surfactant therapy in the integrated treatment of severe COVID-19 pneumonia. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 9, P. 6-12. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>

Для корреспонденции:

Розенберг Олег Александрович
E-mail: rozenberg@biosurf.ru

Correspondence:

Oleg A. Rosenberg
Email: rozenberg@biosurf.ru

С сожалением следует признать, что пандемия COVID-19 демонстрирует недостаточную эффективность как этиотропной, так и патогенетической фармакотерапии тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Подтверждением этому служат частые, порой разнонаправленные изменения лечебных тактик, ни одна из которых так и не получила достаточного признания в соответствии с положениями доказательной медицины. Одним из возможных подходов в поиске решений по терапии пневмонии при COVID-19 является экстраполяция данных, полученных ранее в экспериментальных и клинических исследованиях эффективности сурфактант-терапии при тяжелой вирусной пневмонии и остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) при гриппе А/Н1N1.

Мишенью для вируса SARS-CoV-2 являются альвеолоциты II типа, гибель которых сопровождается выраженным снижением синтеза легочного сурфактанта (ЛС) [14]. Дефицит ЛС признан значимой причиной коллабироваия альвеол с развитием микроателектазирования и тяжелого нарушения вентиляционно-перфузионных отношений. Наличие вторичного дефицита ЛС в патогенезе тяжелой пневмонии и ОРДС было обоснованием применения препаратов ЛС в комплексной терапии [8]. Экспериментальные исследования выявили дополнительные, чрезвычайно важные терапевтические механизмы действия экзогенного ЛС при тяжелых пневмониях на фоне гриппа А/Н1N1. Так, минорный фосфолипид ЛС пальмитоил-олеоил фосфатидилглицерол в эксперименте показал высокую способность блокировать адгезию вируса гриппа А/Н1N1 к мембранам клеток бронхиального эпителия. Этот компонент ЛС значимо снижал гибель клеток и продукцию цитокинов, ассоциированную с инфицированием вирусом [10]. Fukushi et al. после заражения мышей летальной дозой вируса гриппа А/Н1N1 использовали комбинированную терапию противовирусным препаратом (ланинами-вир) и ЛС [7]. Все животные контрольной группы погибли, а при использовании препарата ЛС выжили 38% животных.

Патогенетическое обоснование сурфактант-терапии при ОРДС при гриппе А/Н1N1 послужило поводом для клинических попыток применения различных препаратов ЛС во время эпидемии 2009-2010 гг. [6, 9, 17]. Использование препаратов ЛС позволяло улучшить газообмен и даже при критической гипоксемии избежать перевода больных на экстра-

корпоральную мембранную оксигенацию. В этих небольших исследованиях получены положительные результаты. Широкое применение сурфактант-терапии для лечения ОРДС при гриппе А/Н1N1 было ограничено отсутствием в Европе и США препаратов ЛС, разрешенных для лечения взрослых. Вышеприведенные клинические случаи оставались в рамках «off-label»-применения препаратов ЛС.

В 2003 г. в России разрешен для лечения ОРДС у взрослых пациентов природный препарат ЛС сурфактант-БЛ, показавший высокую эффективность при лечении ОРДС при прямом и непрямом повреждении легких [3]. Разработана методика и накоплен опыт сурфактант-терапии для лечения острой дыхательной недостаточности при сепсисе, термоингаляционной травме, после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения и др. [5, 11, 16]. Важно отметить, что препарат сурфактант-БЛ является единственным в мировой практике препаратом ЛС, разрешенным для лечения ОРДС у взрослых. Этот препарат существенно богаче компонентами ЛС in situ, в том числе он содержит около 2% сурфактант-ассоциированных белков В и С [4, 12, 13]. Полагаем, что этот препарат устойчив к ингибированию его фибриногеном, проникающим в альвеолярное пространство совместно с другими белками плазмы крови через поврежденную альвеолокапиллярную мембрану при ОРДС на фоне вирусных пневмоний. Указанные обстоятельства объясняют применение в России сурфактант-терапии во время эпидемии гриппа А/Н1N1 2009-2010 гг., при этом получены положительные результаты [1, 2].

Вышеуказанные экспериментальные подтверждения, патофизиологические обоснования и накопленный ранее нашей группой клинический опыт послужили основанием для применения сурфактанта-БЛ в терапии тяжелой пневмонии, вызванной SARS-CoV-2.

Цель исследования: оценить эффективность ингаляционной сурфактант-терапии в комплексном лечении тяжелой COVID-19-ассоциированной пневмонии в пострегистрационном многоцентровом проспективном клиническом исследовании препарата сурфактант-БЛ.

Материалы и методы

При клиническом исследовании использованы критерии включения/исключения.

Критерии включения в исследование: 1) подтвержденная по данным PCR инфекция SARS-CoV-2; 2) вирусная двусторонняя полисегментарная пневмония с поражением не менее 50% по данным компьютерной томографии (КТ); 3) острая дыхательная недостаточность с гипоксемией, $SpO_2 \leq 92\%$ при дыхании атмосферным воздухом.

Критерии исключения: 1) нарушение методики ингаляционного введения препарата сурфактант-БЛ; 2) проведение инвазивной механической вентиляции легких.

Пациенты находились на лечении в двух клинических центрах – Первом МГМУ им. И. М. Сеченова (г. Москва) и Национальном медицинском исследовательском центре им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург).

Сурфактант-БЛ использовали в соответствии с инструкцией по применению препарата по показанию «профилактика развития острого респираторного дистресс-синдрома». Учитывая указанное обстоятельство, одобрения локальных этических комитетов для применения сурфактант-БЛ не требовалось.

Согласно критериям в исследование включено 122 пациента. Из них 56 получали сурфактант-терапию (СТ+) (28 находились на лечении в Первом МГМУ им. И. М. Сеченова и 28 – в НМИЦ им. В. А. Алмазова), средний возраст составил $60,3 \pm 10,7$ года, мужчин было 32, женщин – 24.

Остальные 66 пациентов не получали сурфактант-терапию (СТ-) (26 – лечились в Первом МГМУ им. И. М. Сеченова и 40 – в НМИЦ им. В. А. Алмазова), средний возраст составил $62,8 \pm 13,9$ года, мужчин было 38, женщин – 28.

Комплексная терапия в двух клинических центрах у всех пациентов в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава РФ включала противовирусное лечение (гидрохлорохин, лопинавир/ритонавир), в большинстве случаев коррекция гипериммунного ответа требовала применения моноклональных антител к рецепторам интерлейкина-6 (тоцилизумаб или сарилумаб), у всех пациентов использовали лечебные дозы низкомолекулярных гепаринов.

С целью коррекции гипоксии применяли ингаляцию кислорода через лицевую маску с потоком 6-8 л/мин. При неэффективности кислородотерапии использовали неинвазивные методы респираторной терапии: постоянное положительное давление в дыхательных путях (СРАР-терапия, аппараты Prisma 25S BiLevel Machine и Prisma VENT30, Löwenstein Medical, Германия), неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ, опция аппарата «Dräger Evita XL», Германия; Respiroics Trilogy 202, Philips Healthcare, США) в режиме поддержки давлением, высокопоточную кислородотерапию через носовые канюли (аппарат AIRVO-2, США). Интубация трахеи и перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) потребовались 36 пациентам. ИВЛ прово-

дили в соответствии с принципами «протективной ИВЛ», использовали режимы CMV, PCV, BiPAP (аппараты «Dräger Evita 4», «Dräger Evita XL», Германия). У 5 пациентов крайне выраженные нарушения газообмена сделали необходимым применение экстракорпоральной мембранной оксигенации (аппарат Cardiohelp, Германия).

Ингаляционную терапию препаратом сурфактант-БЛ (ООО «Биосурф», Санкт-Петербург, Россия) проводили с помощью меш-небулайзера Aerogen Solo (Aerogen, Ирландия). Предварительно готовили эмульсию препарата, содержащую 5 мг в 1,0 физиологического раствора. Препарат назначили в дозе 1 мг/кг 2-3 раза в сутки, продолжительность терапии составляла от 3 до 5 сут. Критерием прекращения сурфактант-терапии была возможность отмены неинвазивной респираторной поддержки, возможность поддержания SpO_2 более 95% при подаче кислорода с потоком ≤ 6 л/мин или неэффективность ингаляций сурфактанта.

С учетом различий в степени повреждения легких и нарушений газообмена 122 включенных в исследование пациента разделены на две группы. В I группу вошли 62 больных, лечившихся в инфекционных отделениях, для поддержания адекватной оксигенации им была необходима ингаляция кислорода через лицевую маску с потоком ≥ 6 л/мин (27 получали сурфактант-терапию, 35 – не получали). Во II группу – 60 пациентов с более тяжелыми нарушениями оксигенации, требовавшие применения неинвазивной респираторной поддержки (СРАР, НИВЛ, высокопоточной кислородотерапии). У 29 больных II группы применяли ингаляции сурфактант-БЛ, у 31 – не применяли.

Статистический анализ проведен с помощью пакета Statistica 7.0 (Statsoft Inc., США). Учитывая, что характер распределения данных отличен от нормального, показатели представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. 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 исследования

Эффективность сурфактант-терапии у пациентов I группы (получавших кислород через лицевую маску)

Основные антропометрические данные и исходные показатели тяжести поражения легких и нарушений газообмена у пациентов I группы представлены в табл. 1.

Значимых различий в антропометрических показателях среди пациентов получавших (СТ+) и не получавших (СТ-) сурфактант-терапию не обнаружено. Тяжесть повреждения легких по шкале NEWS при включении в исследование была более выраженной

у больных (СТ+), что сопровождалось и более глубоким исходным нарушением оксигенации.

Применение ингаляций сурфактанта сопровождалось улучшением оксигенации, что отражалось значимо большим приростом насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом через сутки терапии (табл. 2). Это позволило предупредить дальнейшее ухудшение состояния, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) потребовался только 11,1% пациентов СТ+. При этом у 34,3% пациентов СТ- продолжалось ухудшение газообмена, что потребовало перевода в ОРИТ. Среди пациентов I группы СТ+ отмечена тенденция к меньшему риску использования инвазивной респираторной поддержки и меньшей летальности по сравнению с

пациентами I группы СТ-, однако эти различия не получили статистического подтверждения.

Эффективность сурфактант-терапии у пациентов II группы (получавших неинвазивную респираторную поддержку)

Основные антропометрические данные и исходные показатели тяжести поражения легких и нарушений газообмена у пациентов II группы представлены в табл. 3. Во II группе не обнаружено каких-либо значимых различий по антропометрическим данным между пациентами СТ+ и СТ-.

Как следует из табл. 4, назначение ингаляций сурфактанта пациентам II группы также сопровождалось статистически значимым повышением оксигенации.

Таблица 1. Основные исходные характеристики пациентов I группы, медиана (25-й; 75-й процентиль), n = 62

Table 1. Main initial characteristics of patients in Group I, median (25th; 75th percentile), n = 62

Показатель	СТ+ (n = 27)	СТ- (n = 35)	p
Мужчины, n (%)	14 (51,9%)	18 (51,4%)	0,588
Возраст, лет	63 (54; 71)	66 (52; 75)	0,667
Индекс массы тела, кг/м ²	29,1 (27,8; 33,1)	30 (25,8; 34,5)	0,925
Степень поражения легких по данным КТ	3 (3; 4)	3 (2; 4)	0,718
Исходный показатель SaO ₂ на фоне ингаляции O ₂ , %	91 (90; 94)	92 (91; 96)	0,052
Оценка тяжести по шкале NEWS	8 (6; 9)	7 (5; 8)	0,029

Примечание: КТ – компьютерная томография; NEWS – National Early Warning Score 3 <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>

Таблица 2. Динамические изменения у пациентов I группы на фоне лечения (25-й; 75-й процентиль), n = 62

Table 2. Changes in patients of Group I during treatment (25th; 75th percentile), n = 62

Показатель	СТ+ (n = 27)	СТ- (n = 35)	p
Изменение SaO ₂ через 24 ч терапии, %	2 (0; 3)	0 (-1; 1)	0,008
Перевод в ОРИТ, n (%)	3 (11,1%)	12 (34,3%)	0,033
Перевод на ИВЛ, n (%)	3 (11,1%)	10 (28,6%)	0,085
Продолжительность пребывания выживших пациентов в стационаре, сут	19 (16; 33)	20 (17; 23)	0,944
Летальность, n (%)	3 (11,1%)	9 (25,7%)	0,131

Примечание: для оценки межгрупповых различий по качественным показателям использован точный критерий Фишера, по количественным показателям – метод Манна – Уитни; ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

Таблица 3. Основные исходные характеристики пациентов II группы, медиана (25-й; 75-й процентиль), n = 60

Table 3. Main initial characteristics of patients in Group II, median (25th; 75th percentile), n = 60

Показатель	СТ+ (n = 29)	СТ- (n = 31)	p
Мужчины, n (%)	18 (62,1%)	20 (64,5%)	0,528
Возраст, лет	58 (53; 64)	64 (51; 68)	0,143
Индекс массы тела, кг/м ²	30,9 (28; 36,8)	30,1 (27,3; 32)	0,525
Степень поражения легких по данным КТ	4 (3; 4)	4 (3; 4)	0,479
Исходный показатель SaO ₂ на фоне ингаляции O ₂ , %	90 (88; 91)	90 (87; 90)	0,282
Оценка тяжести по шкале NEWS	10 (9; 11)	11 (9; 11)	0,354

Примечание: NEWS – National Early Warning Score, <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>

Таблица 4. Динамические изменения у пациентов II группы на фоне лечения, медиана (25-й; 75-й процентиль), $n = 60$
Table 4. Changes in patients of Group II during treatment, median (25th; 75th percentile), $n = 60$

Показатель	СТ+ ($n = 29$)	СТ- ($n = 31$)	p
Изменение SaO ₂ через 24 ч терапии, %	3 (0; 6)	0 (0; 5)	0,049
Перевод на ИВЛ, n (%)	5 (17,2%)	18 (58,1%)	0,001
Продолжительность пребывания в стационаре выживших пациентов, сут	25,5 (18; 32)	25 (22; 31)	0,834
Летальность, n (%)	5 (17,2%)	18 (58,1%)	0,001

Примечание: для оценки межгрупповых различий по качественным показателям использован точный критерий Фишера, по количественным показателям – метод Манна – Уитни

Сурфактант-терапия позволяла предупредить дальнейшее повреждение легких и сократить частоту перевода пациентов СТ+ на инвазивную вентиляцию легких, по сравнению с пациентами СТ- (17,2 и 58,1%) различие статистически значимо ($p = 0,001$). У пациентов с тяжелой COVID-19-пневмонией, нуждавшихся на момент включения в исследование в неинвазивной респираторной поддержке, применение ингаляции сурфактанта-БЛ привело к статистически значимому снижению летальности (17,2% у пациентов СТ+ против 58,1% у пациентов СТ-).

Следует отметить, что среди всех 122 пациентов, включенных в исследование, умерли 35 пациентов, летальность среди пациентов, получавших сурфактант-терапию, составила 14,3% (8 пациентов из 56), а летальность среди пациентов, не получавших сурфактант, – 40,9% (27 пациентов из 66), $p = 0,001$.

Выполненный анализ первого опыта применения ингаляционной терапии препаратом сурфактанта в комплексном лечении тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, обнаружил высокую эффективность технологии. Следует отметить, что подтверждено не только ожидаемое положительное влияние на оксигенацию, связанное с нормализацией вентиляционно-перфузионных отношений, но и обнаружены признаки предупреждения дальнейшего повреждения легких. Последнее подтверждалось сокращением частоты перевода на инвазивную вентиляцию легких и значимым снижением летальности.

Влияние сурфактант-терапии заметнее среди сложных пациентов, получавших неинвазивную респираторную поддержку на момент включения в исследование, чем среди пациентов, нуждавшихся только в подаче кислорода через лицевую маску. Вероятно, указанный протективный эффект связан не только с основной биофизической ролью сурфактанта (снижение поверхностного натяжения и предупреждение коллабироваия альвеол), но и с его влиянием на локальный иммунитет легких. Важным фактором, определившим эффективность этого механизма лечебного воздействия, стал выбор природного препарата ЛС. Сурфактант-БЛ максимально приближен к свойствам нативного ЛС, которые включают сорбцию на везикулах сурфактанта вирусов и бактерий, представление их альвеолярным макрофагам для поглощения нагруженных вирусом везикул, стимулирование мукоцилиарного клиренса, подавление выброса цитокинов лейкоцитами, обеспечение врожденного и приобретенного иммунитета легких [4, 13, 15].

Заключение

Включение сурфактант-терапии в комплексное лечение пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, позволило обеспечить улучшение газообмена, статистически значимо сократить частоту перевода на инвазивную вентиляцию легких и снизить летальность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. - С. 35-38.
2. 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 журнал. - 2011. - № 1. - С. 23-27.
3. Баутин А. Е., Осовских В. В., Хубулава Г. Г., Гранов Д. А., Козлов И. А., Ерохин В. В., Лихванцев В. В., Царенко С. В., Казеннов В. В., Жилин Ю. Н., Попцов В. Н., Шульга А. Э., Кириллов Ю. А., Сейлиев А. А., Волчков В. А., Розенберг О. А. Многоцентровые клинические испытания сурфактанта-БЛ для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых // Клинические исследования лекарственных средств в России. - 2002. - № 2. - С. 18-23.

REFERENCES

1. Alekseev A.M., Shupinskiy O.V., Khrapov K.N. Intensive care of patients with severe influenza A(H1N1) complicated by pneumonia. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2009, no. 6, pp. 35-38. (In Russ.)
2. Alekseev A.M., Yakovlev A.A., Shvechkova M.V., Seyliev A.A., Volchokov V.A., Rozenberg O.A. Surfactant therapy for pneumonia and ARDS associated with the A/H1N1 virus. *Zabaykalskiy Meditsinskiy Journal*, 2011, no. 1, pp. 23-27. (In Russ.)
3. Bautin A.E., Osovskikh V.V., Khubulava G.G., Granov D.A., Kozlov I.A., Erokhin V.V., Likhvantsev V.V., Tsarenko S.V., Kazennov V.V., Zhilin Yu.N., Poptsov V.N., Shulga A.E., Kirillov Yu.A., Seyliev A.A., Volchokov V.A., Rozenberg O.A. Multi-center clinical trials of surfactant-BL for the treatment of respiratory distress syndrome of adults. *Klinicheskie Issledovaniya Lekarstvennykh Sredstv v Rossii*, 2002, no. 2, pp. 18-23. (In Russ.)

4. Розенберг О. А., Данилов Л. Н., Волчков В. А., Лебедева Е. С., Дубровская В. Ф., Валькович А. А., Клестова О. В., Кириллов Ю. А., Сейлиев А. А., Шалдзян А. А., Лошакова Л. В., Шульга А. Э., Жуйков А. Г. Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов легочного сурфактанта // Бюлл. эксперим. биол. и мед. - 1998. - Т. 126, № 10. - С. 455-458.
4. Rozenberg O.A., Danilov L.N., Volchkov V.A., Lebedeva E.S., Dubrovskaya V.F., Valkovich A.A., Klestova O.V., Kirillov Yu.A., Seyliev A.A., Shaldzhyan A.A., Loshakova L.V., Shulga A.E., Zhuykov A.G. Pharmacological properties and therapeutic activity of the Russian pulmonary surfactant. *Bull. Eksp. Biol. i Med.*, 1998, vol. 126, no. 10, pp. 455-458. (In Russ.)
5. Bautin A., Chubulava G., Kozlov I., Poptzov V., Osovskikh V., Seiliev A., Volchkov V. and Rosenberg O. Surfactant therapy for patients with ards after cardiac surgery // *J. Liposome Research*. - 2006. - Т. 16, № 3. - С. 265-272.
5. Bautin A., Chubulava G., Kozlov I., Poptzov V., Osovskikh V., Seiliev A., Volchkov V. and Rosenberg O. Surfactant therapy for patients with ards after cardiac surgery. *J. Liposome Research*, 2006, vol. 16, no. 3, pp. 265-272.
6. Busani S., Girardis M., Biagioni E. Surfactant therapy and intravenous Zanamivir in severe respiratory failure due to persistent influenza A/H1N1 2009 virus infection // *Am. J. Respir. Critical Care Med.* - 2010. - Vol. 182, № 10. - P. 1334.
6. Busani S., Girardis M., Biagioni E. Surfactant therapy and intravenous Zanamivir in severe respiratory failure due to persistent influenza A/H1N1 2009 virus infection. *Am. J. Respir. Critical Care Med.*, 2010, vol. 182, no. 10, pp. 1334.
7. Fukushi M., Tohru M., Miyoshi-Akiyama, 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. - Vol. 7, № 8. - P. e42419. doi:10.1371/journal.pone.0042419.
7. Fukushi M., Tohru M., Miyoshi-Akiyama, 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, vol. 7, no. 8, pp. e42419. doi:10.1371/journal.pone.0042419.
8. Günther A., Siebert C., Schmidt R., Ziegler S., Grimminger F., Yabut M., Temmesfeld B., Walmrath D., Morr H., Seeger W. Surfactant alterations in severe pneumonia, ARDS and cardiogenic lung edema // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* - 1996. - Vol. 153, № 1. - P. 176-184. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.153.1.8542113>. PMID: 12030716.
8. Günther A., Siebert C., Schmidt R., Ziegler S., Grimminger F., Yabut M., Temmesfeld B., Walmrath D., Morr H., Seeger W. Surfactant alterations in severe pneumonia, ARDS and cardiogenic lung edema. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 1996, vol. 153, no. 1, pp. 176-184. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.153.1.8542113>. PMID: 12030716.
9. Kula R., Maca J., Sklienka P., Szturz P., Jahoda S., Czerny D., Chulek V., Sukenik P. Exogenous surfactant as a component of complex non-ECMO therapy for ARDS caused by influenza A virus (2009 A1/H1) // *Bratisl Lek Listy*. - 2011. - № 112. - P. 218-222.
9. Kula R., Maca J., Sklienka P., Szturz P., Jahoda S., Czerny D., Chulek V., Sukenik P. Exogenous surfactant as a component of complex non-ECMO therapy for ARDS caused by influenza A virus (2009 A1/H1). *Bratisl Lek Listy*, 2011, no. 112, pp. 218-222.
10. Numata M., Kandasamy P., Nagashima Y., Posey J., Hartshorn K., Woodland D., Voelker D. R. Phosphatidylglycerol suppresses influenza A virus infection // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* - 2012. - Vol. 46, № 4. - P. 479-487. doi: 10.1165/rcmb.2011-0194OC.
10. Numata M., Kandasamy P., Nagashima Y., Posey J., Hartshorn K., Woodland D., Voelker D. R. Phosphatidylglycerol suppresses influenza A virus infection. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*, 2012, vol. 46, no. 4, pp. 479-487. doi: 10.1165/rcmb.2011-0194OC.
11. Rosenberg O. A., Bautin A. E., Osovskikh V. V., Tsubulkin E. K., Gavrilin S. V., Kozlov I. A. When to start surfactant therapy (ST-thetrapy) of acute lung injury? // *Eur. Respir. J.* - 2001. - Vol. 18, Suppl. 38. - P. 153, 7s. (11th ERS Annual Congress, Berlin).
11. Rosenberg O.A., Bautin A.E., Osovskikh V.V., Tsubulkin E.K., Gavrilin S.V., Kozlov I.A. When to start surfactant therapy (ST-thetrapy) of acute lung injury? *Eur. Respir. J.*, 2001, vol. 18, suppl. 38, pp. 153, 7s. (11th ERS Annual Congress, Berlin).
12. Rosenberg O. A., Bautin A. E., Seiliev A. A. Late Start of surfactant therapy and surfactant drug composition as major causes of failure of phase III multi-center clinical trials of surfactant therapy in adults with ARDS // *Intern. J. Biomedicine*. - 2018. - № 8. - P. 253-254.
12. Rosenberg O.A., Bautin A.E., Seiliev A.A. Late Start of surfactant therapy and surfactant drug composition as major causes of failure of phase III multi-center clinical trials of surfactant therapy in adults with ARDS. *Intern. J. Biomedicine*, 2018, no. 8, pp. 253-254.
13. Rosenberg O., Seiliev A., Zhuikov A. Lung surfactants: Correlation between biophysical characteristics, composition and therapeutic efficacy. In: Gregory Gregoriadis, ed., *Liposome Technology*, Informa Healthcare, Taylor&Francis Group, 2006, 3rd ed, Vol. III, Ch. 17. - P. 317-346.
13. Rosenberg O., Seiliev A., Zhuikov A. Lung surfactants: Correlation between biophysical characteristics, composition and therapeutic efficacy. In: Gregory Gregoriadis, ed., *Liposome Technology*, Informa Healthcare, Taylor&Francis Group, 2006, 3rd ed, Vol. III, Ch. 17, pp. 317-346.
14. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2 // *Medical Hypotheses*. - 2020. № 144: 110020. - P. 1-2.
14. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Medical Hypotheses*, 2020, no. 144, 110020, pp. 1-2.
15. van Iwaarden F. J., van Golde L. M. J. Pulmonary surfactant and lung defense. In: Robertson B., Taeusch H.W. (eds.). *Surfactant therapy for lung disease // Lung Biol. Health Dis.* - Vol. 84. New York: Marcel Dekker Inc; 1995. - P. 75-84.
15. van Iwaarden F.J., van Golde L.M.J. Pulmonary surfactant and lung defense. In: Robertson B., Taeusch H.W. (eds.). *Surfactant therapy for lung disease. Lung Biol. Health Dis.*, vol. 84, New York, Marcel Dekker Inc., 1995, pp. 75-84.
16. Vlasenko A., Osovskikh V., Tarasenko M., Rozenberg O. Efficiency of surfactant therapy for ALI/ARDS in homogenous nosologic groups of patients // *Eur. Respir. J.* - 2005. - Vol. 26, Suppl. 49. - P. 90.
16. Vlasenko A., Osovskikh V., Tarasenko M., Rozenberg O. Efficiency of surfactant therapy for ALI/ARDS in homogenous nosologic groups of patients. *Eur. Respir. J.*, 2005, vol. 26, suppl. 49, pp. 90.
17. Witczak A., Prystupa A., Kurys-Denis E. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) complicating influenza A/H1N1v infection – a clinical approach // *Ann. Agricultural Environmental Med.* - 2013. - Vol. 20, № 4. - P. 820-822.
17. Witczak A., Prystupa A., Kurys-Denis E. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) complicating influenza A/H1N1v infection – a clinical approach. *Ann. Agricultural Environmental Med.*, 2013, vol. 20, no. 4, pp. 820-822.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ,
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

Баутин Андрей Евгеньевич

заведующий лабораторией анестезиологии и реанимации.

Тел.: 8 (812) 702-37-28.

E-mail: abautin@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5031-7637>

Семенов Андрей Петрович

заведующий отделением кардиологии № 7.

Тел.: 8 (812) 702-37-49, доб. 005722.

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0459-4494>

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Almazov National Medical Research Center,
2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341.

Andrey E. Bautin

Head of Anesthesiology and Intensive Care Laboratory.

Phone: +7 (812) 702-37-28.

Email: abautin@mail.ru

ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5031-7637>

Andrey P. Semenov

Head of Cardiology Department no. 7.

Phone: +7 (812) 702-37-49, ext. 005722,

ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0459-4494>

Лапшин Кирилл Борисович

заведующий ОАИР № 14.
Тел.: 8 (812) 702-37-49, доб. 005722.
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7337-0972>

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ
(Сеченовский университет),
119146, Москва, Большая Пироговская ул., д. 19 с. 1.
Тел.: 8 (495) 708-35-76.

Авдеев Сергей Николаевич

доктор медицинских наук,
член-корреспондент Российской академии наук, профессор,
заведующий кафедрой пульмонологии.
E-mail: serg_avdeev@list.ru
ORCID <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

Мержоева Замира Магомедовна

кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры пульмонологии.
E-mail: zamira.merzhoeva@bk.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>

Трушенко Наталья Владимировна

кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры пульмонологии.
E-mail: trushenko.natalia@yandex.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>

ФГБУ «РНЦРХТ

им. акад. А. М. Гранова»,
197758, Санкт-Петербург,
Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.
Тел.: 8 (812) 596-87-87.

Сейлиев Андрей Алиевич

ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской
биотехнологии.
E-mail: asa@biosurf.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8917-360X>

Розенберг Олег Александрович

доктор медицинских наук, профессор,
руководитель лаборатории медицинской биотехнологии.
E-mail: rozenberg@biosurf.ru;
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4952-8936>

Швечкова Марина Владимировна

ГУЗ «Перинатальный центр»,
заведующая ОРИТ.
625023, г. Тюмень, ул. Энергетиков, д. 26.
Тел.: 8 (345) 220-86-68.
E-mail: smv911@yandex.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6078-3690>

Kirill B. Lapshin

Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 14.
Phone: +7 (812) 702-37-49, ext. 005722,
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7337-0972>

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University),
Build. 1, 19 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119146.
Phone: +7 (495) 708-35-76.

Sergey N. Avdeev

Doctor of Medical Sciences,
Correspondent Member of the Russian Academy of Science,
Professor, Head of Pulmonology Department.
Email: serg_avdeev@list.ru
ORCID <http://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

Zamira M. Merzhoeva

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Pulmonology Department.
Email: zamira.merzhoeva@bk.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3174-5000>

Natalia V. Trushenko

Candidate of Medical Sciences,
Assistant of Pulmonology Department.
Email: trushenko.natalia@yandex.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0685-4133>

A.M. Granov Russian Research Center of Radiology

and Surgical Technologies,
70, Leningradskaya St., Settlement of Pesochny, St. Petersburg,
197758.
Phone: +7 (812) 596-87-87.

Andrey A. Seyliev

Leading Researcher
of Medical Biotechnological Laboratory.
Email: asa@biosurf.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8917-360X>

Oleg A. Rosenberg

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Medical Biotechnological Laboratory.
Email: rozenberg@biosurf.ru;
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-4952-8936>

Marina V. Shvchikova

Perinatal Center,
Head of Intensive Care Department.
26, Energetikov St., Tyumen, 625023.
Phone: +7 (345) 220-86-68.
Email: smv911@yandex.ru
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6078-3690>

