

Ассоциация анестезиологов-реаниматологов
Северо-Запада

**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
COVID-19**

Санкт-Петербург
2021

УДК 616.832
ББК 52.63

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19: пособие для врачей / под ред. профессора А.Н. Кондратьева. – СПб.: Ассоциация анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада, 2021. – 128 с.

Авторы:

Кондратьев Анатолий Николаевич – Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист МЗ РФ по анестезиологии-реаниматологии СЗФО, заведующий НИЛ «Нейропротекции и нейрометаболических нарушений» РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал «НМИЦ им. В.А. Алмазова», председатель Ассоциации анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада (Санкт-Петербург);

Александрович Юрий Станиславович – д.м.н., профессор, проректор по послевузовскому и дополнительному профессиональному образованию СПбГПМУ, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии с курсом ФПК и ПП СПбГПМУ, главный внештатный детский анестезиолог-реаниматолог комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, главный детский анестезиолог-реаниматолог МЗ РФ в СЗФО (Санкт-Петербург);

Анохина Наталья Анатольевна – заведующая отделением ревматологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», (Санкт-Петербург);

Аптекарь Валерия Владимировна – клинический ординатор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Афанасьев Василий Владимирович – д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, главный токсиколог Ленинградской области, сотрудник Института токсикологии (Санкт-Петербург);

Баутин Андрей Евгеньевич – д.м.н., доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Вавилова Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования «НМИЦ им. В.А. Алмазова», главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике МЗ РФ (Санкт-Петербург);

Власов Владимир Сергеевич – аспирант кафедры лабораторной медицины и генетики Института медицинского образования «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Дрягина Наталья Владимировна – к.м.н., заведующая КДЛ с экспресс-группой, ст. н. с. НИЛ «Нейропротекции и нейрометаболических нарушений» РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Загородникова Ксения Александровна – к.м.н., заведующая отделом клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Кашерининов Игорь Юрьевич – к.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии № 4 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Кожевин Антон Петрович – врач анестезиолог-реаниматолог Ленинградской областной клинической больницы (Санкт-Петербург);

Латишин Кирилл Борисович – заведующий отделением анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии № 14 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Изготовлено в ООО «АЛЬГИЗ»

Подписано в печать 25.09.2020.

Формат 60×88 ¹/₁₆. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Гарнитура Minion. Уч.-изд. л. 1.1. Усл.-печ. л. 1.5

© Коллектив авторов, 2021

Лейдерман Илья Наумович – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Лестева Наталья Александровна – к.м.н., ст. н. с. НИЛ «Нейропротекции и нейрометаболических нарушений» РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал «НМИЦ им. В.А. Алмазова», заведующая отделением анестезиологии и реанимации (Санкт-Петербург);

Мазурок Вадим Альбертович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Минеева Евгения Викторовна – к.м.н., заведующая кардиологическим отделением № 6 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Петрова Марина Владимировна – д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-клинической деятельности ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии, заведующая кафедрой анестезиологии и реаниматологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ (Москва);

Ржеутская Рита Евгеньевна – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Ризаханов Даниял Магомедович – к.м.н., начальник отдела координации медико-биологических исследований ООО «НТФФ «Полисан» (Санкт-Петербург);

Рудаев Лев Яковлевич – к.м.н., заведующий отделением анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Киришская клиническая межрайонная больница» (г. Кириши, Ленинградская область);

Семенов Андрей Петрович – заведующий кардиологическим отделением № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Серафимов Станислав Викторович – к.м.н., главный врач ГБУЗ «Киришская клиническая межрайонная больница» (г. Кириши, Ленинградская область);

Титова Инга Эдуардовна – врач-кардиолог отделения хирургического лечения пациентов онкологического профиля ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Торина Татьяна Венедиктовна – д.м.н., профессор, главный врач Ленинградской областной клинической больницы, главный внештатный кардиолог Ленинградской области (Санкт-Петербург);

Тян Наталья Афанасьевна – заведующая кардиологическим отделением консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Ценцигер Любовь Марковна – к.м.н., врач анестезиолог-реаниматолог, эндокринолог, ст. н. с. НИЛ «Нейропротекции и нейрометаболических нарушений» РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал «НМИЦ им. В.А. Алмазова», доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург);

Шевелев Олег Алексеевич – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИИ реабилитологии ФНКЦ реаниматологии и реабилитологии, профессор кафедры общей патологии и патологической физиологии имени В.А. Фролова Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ (Москва).

В пособии описана роль центральной и периферической нервной системы в регуляции воспалительного процесса, сформулированы фармакологические принципы создания лечебной сааногенетической доминанты и церебропротекции. Обоснованы методики нейровегетативной и метаболической стабилизации больных с осложненным течением коронавирусной инфекции COVID-19; антикоагуляционной терапии, респираторной поддержки, применения сурфактанта, коррекции эндокринных нарушений у данной категории больных

Пособие предназначено для анестезиологов-реаниматологов, инфекционистов, педиатров, терапевтов, студентов и ординаторов медицинских вузов.

Все права авторов защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера, либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения авторов

Оглавление

Предисловие	7
ГЛАВА I. МЕТОДИКА ДВУХКОМПОНЕНТНОЙ МОДЕЛИ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ СТАБИЛИЗАЦИИ БОЛЬНЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19	9
Список сокращений	9
I.1. Участие нервной системы в инфекционном процессе	10
I.2. Роль вегетативной нервной системы в регуляции воспалительного процесса	10
I.3. Концепция лечебной доминанты	12
I.4. Метаболическое «программирование»	15
I.5. Практическая реализация описываемой методики	21
I.6. Описание клинических случаев применения описываемой методики у пациентов с тяжелым течением НКИ	23
I.7. Заключение	27
Литература	27
ГЛАВА II. ЭВОЛЮЦИЯ ПОДХОДОВ К МЕХАНИЧЕСКОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКЕ ПРИ COVID-19	30
II.1. Переосмысление приоритетов механической респираторной поддержки при COVID-19	33
II.2. Повреждение легких в результате самостоятельного дыхания? Обоснование использования опиатной седации	35
II.3. Положение на животе – лучший маневр мобилизации альвеол	37
II.4. Пермиссивная гипоксия – новая сущность?	40
II.5. Респираторная поддержка: все – кроме ИВЛ	44
II.6. Показания к переводу на вентиляцию легких	48
II.7. ИВЛ – когда совсем плохо	50
II.8. Клинические результаты	54
II.9. Организационные аспекты	54
II.10. Заключение	55
Литература	56

ГЛАВА III. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ СУРФАКТАНТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2	57
Список сокращений	57
Введение	58
III.1. Патогенетическое обоснование и экспериментальные данные, подтверждающие эффективность применения препаратов экзогенного сурфактанта при вирусных пневмониях	59
III.2. Повреждение легких в результате самостоятельного дыхания? Обоснование использования опиатной седации	64
III.3. Препараты легочного сурфактанта в комплексной терапии пневмонии, вызванной вирусом гриппа А/Н1N1	65
III.4. Препараты легочного сурфактанта в комплексной терапии пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2	67
III.5. Одноцентровое ретроспективное контролируемое исследование результатов применения ингаляций препарата сурфактанта в комплексной терапии пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2.	68
III.6. Обсуждение	71
III.7. Выводы	72
Литература	72
 ГЛАВА IV. СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА, ТРОМБОЗЫ И КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ COVID-19	76
Литература	97
 ГЛАВА V. ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕРМИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ЛИХОРАДКОЙ ПРИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19	99
Список сокращений	99
Предисловие	100
V.1. Особенности поражения нервной системы при новой коронавирусной инфекции	101
V.2. Патогенетическое значение лихорадки при COVID-19	103
V.3. Применение гипотермии для борьбы с лихорадкой	107
V.4. Эффекты селективной гипотермии коры больших полушарий в остром периоде церебральных катастроф	108

V.5. Результаты применения КЦГ для борьбы с лихорадкой и поддержания у пациентов с сепсисом и инфицированных COVID-19.....	109
Заключение	112
Литература	113
Глава VI. ЭНДОКРИННАЯ ПАТОЛОГИЯ И НОВАЯ КОРОНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ.....	115
VI.1. НКИ и гипоталамо-гипофизарная система.....	115
VI.2. НКИ и щитовидная и паращитовидные железы.	116
VI.3. НКИ и надпочечники	118
VI.4. НКИ и половые железы	119
VI.5. НКИ и ожирение	120
VI.6. Нарушения углеводного обмена и НКИ.....	120
Литература	126

ПРЕДИСЛОВИЕ

Пандемия нового коронавируса SARS-CoV-2 принесла в медицинское сообщество множество проблем, вопросов, дискуссий, мнений. Специфические (свойственные только этой инфекции) паттерны клинических, лабораторных, инструментальных данных, высокая летальность при тяжелых случаях заболевания и отсутствие ожидаемой эффективности от проводимой терапии, а также необходимость срочно принимать решения, не надеясь на скорое получение рекомендаций, подтвержденных методами научно-доказательной медицины, – все это в совокупности за короткое время изменило привычные к протоколам и стандартам стереотипы врачебного мышления. Коллективы врачей, занимающиеся лечением этой категории больных COVID-19, стали предлагать свои подходы, основанные на собственных наблюдениях и умозаключениях. Появилось множество школ, семинаров, отдельных лекций, в которых врачи-клиницисты делятся с коллегами полученным опытом (как успешной, так и неуспешной терапии пациентов), своими выводами и предположениями. В результате консолидации медицинского сообщества в интенсивной терапии больных с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (НКИ) появились более или менее эффективные и обоснованные методики лечения, что позволило при отсутствии этиотропной терапии спасти жизни множества пациентов. При этом, безусловно, нам по-прежнему необходимы данные эпидемиологических исследований и рандомизированных клинических испытаний, результаты исследований патофизиологов, вирусологов, инфекционистов и других специалистов.

Тем не менее обобщения, впечатления, мнения специалистов, непосредственно участвующих в лечении пациентов с НКИ, актуальны не только с практической точки зрения, но и как основание для постановки целей и задач проспективных рандомизированных исследований. По-видимому, новый коронавирус стал нашим довольно неприятным соседом на долгое время. Многого можно сделать на «дореанимационном» этапе. Не стоит забывать про такие годами проверенные средства, как горчичники, банки, пиявки.

Этот сборник статей посвящен больным с тяжелым течением COVID-19. Двухкомпонентная модель нейровегетативной и метаболической стабилизации пациентов хорошо показала себя в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова во время двух эпизодов участия института в оказании помощи больным с НКИ. Существенные дополнения и обоснования выбранной методики внес профессор В.В. Афанасьев. Принципы проведения респираторной поддержки и её патофизиологическая и клиническая обоснованность ясно и четко представлены профессором В.А. Мазурком. Очень интересные данные о результатах

использования сурфактанта в нескольких отделениях реанимации НМИЦ им. В.А. Алмазова представлены профессором А.Е. Баутиным. Положительные эффекты отечественного препарата не только статистически обоснованы, но и подтверждаются ощущениями больных, испытывавших чувство «облегчения» после ингаляции сурфактанта. Профессор Т.В. Вавилова представила обзор по важнейшему звену патогенеза НКИ – нарушениям гемокоагуляции. Трудно переоценить размышления и материалы Татьяны Владимировны – ведущего специалиста в этой проблеме. Поддержание нормальной температуры тела и умеренное охлаждение головного мозга нефармакологическими методами, в частности, использование краниocereбральной гипотермии, аргументировано и патофизиологически обосновано профессором О.А. Шевелевым. Большой практический интерес представляет обзор эндокринной патологии и нарушений углеводного обмена у пациентов с НКИ.

Опыт в медицине копится по крупицам. В этом пособии некоторые из таких «крупниц» собраны вместе. Авторы надеются, что наши мысли и наблюдения будут полезны для всех специалистов, занимающихся лечением пациентов с НКИ.

Глава III

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ СУРФАКТАНТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛОЙ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2

*Баутин А.Е., Аптекарь В.В., Лапишин К.Б., Семенов А.П., Минеева Е.В.,
Анохина Н.А., Титова И.Э., Тян Н.А., Лестева Н.А., Кашерининов И.Ю.,
Загородникова К.А., Мазурок В.А., Лейдерман И.Н., Ржеутская Р.Е.*

Список сокращений

A/H1N1	– грипп А, H1N1 – 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
NEWS	– National Early Warning Score
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
ИВЛ	– искусственная вентиляция лёгких
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

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 выраженным повреждением 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 глюкокортикоидов 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 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. Одним из возможных направлений

эффективного фармакологического воздействия на повреждение легких при пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, представляется использование препаратов экзогенного сурфактанта. Доводами для начала применения препаратов сурфактанта стали патогенетические обоснования этого метода лечения, данные о положительных эффектах сурфактант-терапии вирусных пневмоний, полученные в экспериментах на животных, а также позитивный опыт использования препаратов сурфактантов для лечения ОРДС при пандемии вируса гриппа А/Н1N1 2009–2010 гг.

III.1. Патогенетическое обоснование и экспериментальные данные, подтверждающие эффективность применения препаратов экзогенного сурфактанта при вирусных пневмониях

III.1.1. Современные представления о структуре и физиологическом значении сурфактантной системы легких

Сурфактантная система легких подразделяется на неклеточный и клеточный компоненты. Неклеточный представлен сурфактантным альвеолярным комплексом, который включает межфазный сурфактант, резервный сурфактант, а также гипофазу. Клеточный компонент объединяет альвеолоциты I и II типов, секреторные клетки респираторных бронхиол (клетки Клара) и альвеолярные макрофаги. Сурфактант синтезируется альвеолоцитами II типа (АП), однако эти клетки выполняют и репродуктивную функцию, обеспечивая регенерацию альвеолярной выстилки [4, 5].

Сурфактант, выделенный из жидкости бронхоальвеолярного лаважа, представлен липидами (90%) и белками (10%). Нейтральные липиды и холестерин составляют 20% липидной части сурфактанта, остальные 80% приходятся на фосфолипиды. В свою очередь фосфолипиды большей частью представлены фосфотидилхолинами: дипальмитоилфосфатидилхолином (ДПФХ), на долю которого приходится до 65% и фосфатидилглицерином [5].

В состав сурфактанта входят так называемые сурфактант-ассоциированные белки, подразделяющиеся на четыре группы: САБ-А, САБ-В, САБ-С и САБ-Д [7]. В то время как САБ-А и САБ-Д представляют собой большие гидрофильные белки, САБ-В и САБ-С являются гидрофобными низкомолекулярными пептидами. По отношению к массе фосфолипидов содержание САБ-А составляет около 4%, а САБ-В и САБ-С – по 1%. Данные о количестве САБ-Д противоречивы.

Синтез сурфактанта начинается на 16-й неделе внутриутробного периода, а секреция быстро повышается только с 24-й недели. У взрослого ежедневно секретруется до 20% пула сурфактанта [8]. Показано, что секреция стимулируется гипервентиляцией и даже одиночным глубоким вдохом. Стимулируют секрецию простагландин E₂, вазопрессин и эндотелин. После экзоцитоза из АП крупные агрегаты сурфактанта абсорбируются на поверхности альвеол и образуют внеклеточный резерв.

Сурфактантная система находится в состоянии динамического равновесия, благодаря которому сохраняется постоянство количества внеклеточного сурфактанта [5, 8]. Чем больше сурфактанта синтезируется альвеолоцитами, тем активнее происходит его удаление путем мукоцилиарного транспорта и ферментативного разрушения с поглощением продуктов распада макрофагами. В элиминации деградированного сурфактанта участвуют также АП, которые активно реутилизируют часть ими же синтезированного сурфактанта [9]. Считается, что подобное поглощение внеклеточных деградированных фосфолипидов с последующей их реутилизацией служит главным механизмом внутриклеточной рециркуляции компонентов сурфактанта [9].

Точный период обновления отдельных компонентов сурфактанта не известен. В экспериментальных исследованиях установлено, что катаболизму подвергается 1–3% фосфатидилхолина, а 90% его пула реутилизируется. Полупериод жизни отдельных компонентов сурфактанта колеблется от 2,5 до 11 ч, что свидетельствует об интенсивном обновлении сурфактантной системы [5].

Важнейшим свойством сурфактанта является его способность снижать поверхностное натяжение на границе воздух – вода, обеспечивая тем самым механику дыхания. Известно, что поверхностное натяжение воды равно 72 мН/м, а адсорбция сурфактанта на границе водного слоя гликокаликса альвеолярного эпителия снижает этот показатель до 23–25 мН/м, что существенно уменьшает усилие дыхательной мускулатуры на вдохе [5]. При выдохе происходит уменьшение поверхности альвеол с угрозой спадения и слипания их стенок. В 1998 г. А. Bangham предположил, что при выдохе основная масса фосфолипидов сурфактанта переходит в водную фазу альвеолярного пространства, что обогащает поверхность альвеол дипальмитоилфосфатидилхолином. Последний при физиологической температуре находится в твердокристаллическом состоянии, обеспечивая «жесткий» каркас альвеол в конце выдоха [5]. Кроме фосфолипидов в поддержании биофизических свойств альвеол значимую роль играют сурфактант-ассоциированные белки групп В и С. Повреждение гена, отвечающего за синтез САБ-В приводит к невозможности поддержания альвеол в раскрытом состоянии, тотальному необратимому ателектазированию и смерти животных [10]. САБ-С влияет на потребление и реутилизацию

фосфолипидов АП и альвеолярными макрофагами, а также предотвращает инактивацию сурфактанта белками сыворотки крови [11].

В конце прошлого века были обобщены данные, свидетельствующие о второй важной функции легочного сурфактанта – обеспечении местного иммунитета [12]. Особую роль в поддержании барьерных свойств сурфактанта играют САБ-А и САБ-D. Повышение резистентности к микроорганизмам достигается в двух направлениях: агрегацией и инактивацией повреждающих агентов, а также влиянием на иммунокомпетентные клетки [5]. САБ-А и САБ-D связывают липополисахарид грамотрицательных бактерий и агрегируют различные микроорганизмы. Эти белки влияют на активность тучных, дендритных клеток, лимфоцитов и альвеолярных макрофагов [5, 13].

III.1.2. Повреждения системы легочного сурфактанта при вирусных пневмониях

На важность вторичного дефицита легочного сурфактанта в патогенезе тяжелых пневмоний было указано еще в конце прошлого века [14]. При этом повреждение системы легочного сурфактанта при вирусных пневмониях имеет мультифакторный характер (рис. 1). Во-первых, воздействие вирусов на легкие в первую очередь определяется повреждением альвеолоцитов II типа, гибель которых приводит к катастрофическому снижению синтеза легочного сурфактанта. Подобное цитопатическое воздействие подтверждено и для SARS-CoV-2 [15]. Второй механизм формирования выраженного вторичного дефицита сурфактанта связан с локальным и системным воспалительным ответом, приводящим к симптомокомплексу ОРДС.

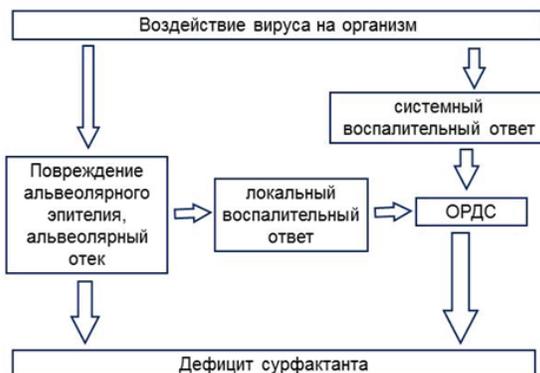


Рис. 1. Ведущие патогенетические механизмы формирования дефицита сурфактанта при тяжелых вирусных пневмониях

III.1.3. Повреждения системы легочного сурфактанта при остром респираторном дистресс-синдроме

Патофизиологические процессы, лежащие в основе развития ОРДС, приводят к структурным нарушениям в системе сурфактанта и снижению его содержания в легких, что является важнейшей причиной развития микроателектазирования и гипоксемии [16–18]. Однако эти изменения ответственны не только за нарушения газообмена, но также вносят вклад в снижение растяжимости легких и уменьшение местной резистентности к инфекции [17, 18].

При ОРДС значительно подавлена способность бронхоальвеолярной жидкости снижать поверхностное натяжение, а ее состав обеднен фосфолипидами, жирными кислотами и нейтральными липидами [16–18]. Кроме того, на фоне ОРДС имеются качественные изменения фосфолипидов сурфактанта: увеличение содержания минорных компонентов и ненасыщенных жирных кислот [19]. Значимым изменениям при ОРДС подвергается и протеиновый компонент комплекса легочного сурфактанта. Снижается содержание сурфактант-ассоциированных белков, причем в большей мере это касается белков типов А, В и С [5, 17, 20].

Структурные нарушения комплекса легочного сурфактанта и снижение его содержания в первую очередь связаны с проникновением в альвеолярное пространство белков плазмы, медиаторов воспаления, свободных радикалов и протеаз. Белки плазмы, особенно мономеры фибрина, ингибируют способность сурфактанта снижать поверхностное натяжение. При полимеризации фибрин-мономеров нити фибрин-полимера связывают фосфолипиды сурфактанта, что сопровождается полной потерей способности снижать поверхностное натяжение [5, 16–18]. Кроме того, синтез сурфактанта снижается вследствие повреждения и гибели АП под воздействием гуморальных факторов воспаления и активированных нейтрофилов.

Вторичный дефицит сурфактанта имеет ключевое значение в поддержании важнейшего патогенетического механизма ОРДС – формировании микроателектазирования со значительным нарушением вентиляционно-перфузионного соотношения [5, 17, 18]. Эти нарушения приводят к значимому шунтированию крови и поддержанию выраженной гипоксемии. Распространенные зоны микроателектазирования изменяют биомеханику легких, снижают их растяжимость, уменьшают функциональную остаточную емкость (ФОЕ), увеличивают работу дыхания [5, 17]. Важным вкладом вторичного дефицита сурфактанта в патогенез ОРДС следует считать нарушения локального иммунитета и барьерных функций, способствующие быстрому развитию вентилятор-ассоциированных пневмоний (ВАП) [5, 21].

III.1.4. Экспериментальные данные об эффективности терапии экзогенными сурфактантами при вирусных пневмониях

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 минорный фосфолипид сурфактанта пальмитоил-олеоилфосфатидилглицерол 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 [22]. М. Fukushi и соавт. изучали эффекты комбинированной терапии противовирусным препаратом (ланинамивир) и экзогенным сурфактантом в эксперименте на мышах, зараженных летальной дозой вируса гриппа А/Н1N1 [23]. Все животные контрольной группы умерли, тогда как при использовании экзогенного сурфактанта выжили 38% мышей.

III.1.5. Ключевые механизмы воздействия препаратов сурфактанта при вирусных пневмониях

Принимая во внимание биохимические свойства препаратов экзогенного сурфактанта и данные экспериментальных исследований, можно предположить два фармакодинамических направления воздействия при тяжелых вирусных пневмониях.

Первое – собственно заместительная терапия характерного для ОРДС вторичного дефицита легочного сурфактанта. При этом можно рассчитывать на то, что препарат экзогенного сурфактанта осуществляет:

- восстановление содержания фосфолипидов, предотвращение коллапса альвеол и микроателектазирования;
- препараты, содержащие сурфактант-ассоциированные белки, повышают активность альвеолярных макрофагов;
- многократное введение чужеродного сурфактанта стимулирует синтез эндогенного сурфактанта альвеолоцитами II типа.

Второй фармакодинамический механизм обеспечивает противовирусные эффекты препаратов экзогенного сурфактанта:

- блокаду рецепторов к вирусам на клеточной мембране эпителия трахеобронхиального дерева и альвеол;

– связывание сурфактант-ассоциированных белков и липидных компонентов с оболочкой вирусов, опсонизацию и представление вирусов для дальнейших иммунологических процессов.

III.2. Препараты сурфактанта в комплексной терапии острого респираторного дистресс-синдрома

Сурфактант-терапия тяжелых вирусных пневмоний предполагает использование разрешенных для клинического применения препаратов экзогенного сурфактанта. Первоначально эта фармакологическая группа, сегодня включающая более десятка препаратов, была предназначена для лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденных. В конце прошлого века начали изучать возможность применения экзогенных сурфактантов для лечения ОРДС у взрослых пациентов. К настоящему времени на эту тему проведено уже несколько десятков исследований, в том числе и многоцентровых рандомизированных. Влияние методики на летальность не доказано, однако, во многих работах продемонстрировано снижение сроков респираторной поддержки и пребывания в ОРИТ, улучшение показателей газообмена (табл. 1).

Таблица 1

Результаты многоцентровых рандомизированных исследований эффективности препаратов сурфактанта при лечении ОРДС

Авторы	Препарат	Число пациентов	Результат
A. Anzueto и соавт., 1996	Exosurf	725	Нет различий в летальности.
R. Spragg и соавт., 2004	Venticute	448	Нет различий в летальности. В подгруппе прямого ОРДС летальность достоверно ниже.
J. Kesecioglu и соавт., 2009	Surfactant HL-10	418	Нет различий в летальности.
D. Willson и соавт., 2015	Calfactant (Infasurf)	308	Нет различий в летальности.

Наиболее известное многоцентровое рандомизированное исследование было выполнено под руководством R.G. Spragg [24], оно включило 448 пациентов. Не было обнаружено снижения летальности при использовании син-

тетического препарата сурфактанта Venticute, но было показано улучшение параметров оксигенации при применении сурфактант-терапии. При дополнительном анализе было установлено, что при прямом ОРДС (113 случаев бактериальных пневмоний и аспираций содержимого желудка) летальность в подгруппе сурфактант-терапии была значимо ниже, чем в контрольной подгруппе (26.3% против 39.3%) [24]. В метаанализе, основанном на материалах 9 крупных рандомизированных исследований, указывается на значимое улучшение оксигенации в ответ на сурфактант-терапию ОРДС [25]. Отрицательные результаты многоцентровых контролируемых рандомизированных исследований и отсутствие доказанной в метаанализах клинической эффективности стали причиной, по которой в настоящее время за рубежом нет экзогенных сурфактантов, разрешенных для лечения ОРДС у взрослых пациентов.

В России для лечения ОРДС у взрослых используется природный препарат Сурфактант-БЛ. В 2003 г. Сурфактант-БЛ был разрешен для лечения ОРДС у взрослых, эффективность препарата продемонстрирована при повреждениях легких различной этиологии [21, 26–28].

В клинических рекомендациях Федерации анестезиологов и реаниматологов (ФАР), утвержденных в 2020 г., учитывая позиции доказательной медицины, не рекомендуется рутинное применение сурфактант-терапии при ОРДС. Однако, с учетом данных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований и отечественного опыта, этот документ указывает на возможную пользу сурфактант-терапии при ОРДС с прямым повреждением легких [29].

III.3. Препараты легочного сурфактанта в комплексной терапии пневмонии, вызванной вирусом гриппа А/Н1N1

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. [30–32].

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 ви-

русной 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.

Благодаря наличию препарата сурфактанта, разрешенного к применению у взрослых, в России сурфактант-терапия ОРДС на фоне гриппа А/Н1N1 стала использоваться уже в начале эпидемии 2009 г. А.М. Алексеев и соавт. первыми опубликовали результаты лечения 8 пациентов с пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1. Эти больные требовали ИВЛ с высокими значениями FiO_2 и ПДКВ. Включение Сурфактанта-БЛ в комплексную терапию позволило достигнуть стойкого улучшения газообмена и перевода пациентов на самостоятельное дыхание, летальных исходов не было [33]. Несколько позже в международном издании были опубликованы результаты описательного исследования сурфактант-терапии 30 пациентов с тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 [34]. У всех больных индекс $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ был менее 200 мм рт. ст., что требовало респираторной поддержки с FiO_2 более 0,8. У 28 пациентов было достигнуто улучшение показателей газообмена с последующим переводом на самостоятельное дыхание, скончались два пациента (летальность составила 6,7%).

Результаты первого многоцентрового контролируемого нерандомизированного исследования эффективности применения Сурфактанта-БЛ в комплексной терапии тяжелой пневмонии на фоне А/Н1N1 были опубликованы в 2011 г. [35]. В это исследование включили 48 пациентов из клиник Санкт-Петербурга и Тюмени с подтвержденным диагнозом гриппа А/Н1N1 и тяжелой гипоксией с $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ менее 200 мм рт. ст. на фоне вирусной пневмонии. 23 пациентам основной группы в комплексной терапии применяли эндобронхиальное введение Сурфактанта-БЛ. У 25 пациентов контрольной группы сурфактант-терапию не использовали. Было отмечено более быстрое восстановление газообмена, позволившее раньше перевести пациентов группы сурфактант-терапии на самостоятельное дыхание ($16 \pm 0,89$ против $29,3 \pm 2,8$ суток, $p < 0,001$). В группе применения Сурфактанта-БЛ скончалась одна из 23 пациентов, летальность составила 4,3%. В контрольной группе умерли 16 из 25 больных, летальность была равна 64%, что значительно выше, чем в группе сурфактант-терапии.

Учитывая положительный опыт применения сурфактант-терапии при лечении беременных с ОРДС на фоне гриппа А/Н1N1, этот метод был указан в Информационном письме Министерства здравоохранения России «Грипп А/Н1N1 и вызванная им пневмония у беременных. Этиотропная и респираторная терапия» [36].

В клинических рекомендациях Федерации анестезиологов и реаниматологов, обобщающих опыт интенсивной терапии у пациентов в критических состояниях на фоне гриппа А/Н1N1 [37], указано на возможность применения сурфактант-терапии для коррекции тяжелой гипоксемии, рефрактерной к традиционному лечению.

III.4. Препараты легочного сурфактанта в комплексной терапии пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2

Вполне закономерен современный интерес исследователей к состоянию системы сурфактанта при пневмониях, ассоциированных с SARS-CoV-2, и возможности применения сурфактант-терапии для лечения. При этом эксперты подчеркивают актуальность традиционного взгляда на проблему: дефицит сурфактанта, вызванный гибелью альвеолоцитов II типа, приводит к микроателектазированию, шунтированию крови и снижению комплайнса легких [38, 39]. 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 вирусов для дальнейших иммунологических процессов [38]. 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 [38]. 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 пациентов, больные основных групп будут получать различные препараты сурфактанта, причем будут использованы три разные 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 слу-

чаях соответствовали степени тяжелого ОРДС, у всех пациентов индекс PaO_2/FiO_2 был менее 100 мм рт. ст., что требовало инвазивной механической вентиляции легких. На фоне проводимой сурфактант-терапии выжили четверо из пяти больных [40].

Длительный опыт применения в НМИЦ им. В.А. Алмазова сурфактант-терапии острой дыхательной недостаточности различного генеза, а также подтверждения эффективности этого подхода при вирусных пневмониях послужили предпосылками для использования нами ингаляционной терапии Сурфактантом-БЛ во время пандемии COVID-19.

III.5. Одноцентровое ретроспективное контролируемое исследование результатов применения ингаляций препарата сурфактанта в комплексной терапии пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2

III.5.1. Цель исследования

Анализ результатов применения ингаляционной терапии препаратом легочного сурфактанта в комплексном лечении тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

III.5.2. Материалы и методы

Материалом для исследования послужили клинические наблюдения, полученные в Национальном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова во время работы по оказанию помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией в период с мая по август 2020 года.

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

- 1) подтвержденная по данным PCR инфекция SARS-Cov-2;
- 2) вирусная двусторонняя полисегментарная пневмония COVID-19 с поражением не менее 2 ст. по данным компьютерной томографии (КТ);
- 3) острая дыхательная недостаточность с гипоксемией, SpO_2 менее 92% при ингаляции кислорода через лицевую маску с потоком ≥ 6 л/мин;
- 4) ингаляционная терапия препаратом Сурфактант-БЛ.

Критериями невключения считали:

- 1) допущенные нарушения методики ингаляционного введения препарата Сурфактант-БЛ;
- 2) инвазивная искусственная вентиляция легких, начатая до назначения сурфактант-терапии или до поступления в наш стационар.

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 мужчины 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). 25 пациентов потребовали интубации трахеи и перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). ИВЛ проводили в соответствии с принципами «протективной ИВЛ», использовали режимы CMV, PCV, BiPAP (аппараты «Drager Evita 4», «Drager Evita XL», «Servo-U», Германия). У пяти пациентов крайне выраженные нарушения газообмена потребовали применения ЭКМО (аппарат «Cardiohelp», Германия). На всех этапах лечения пациентов методы респираторной терапии сочетали с применением прон-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 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 SpO_2 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, лечившиеся в инфекционных отделениях, у которых при ингаляции кислорода с потоком ≥ 6 л/мин не удавалось поддержать 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, требовавшие применения неинвазивной респираторной поддержки (НИВЛ, высокопоточной кислородотерапии). У 12 больных второй группы дополнительно к комплексной терапии применяли ингаляции сурфактанта, у 20 – только комплексную терапию (рис. 2).

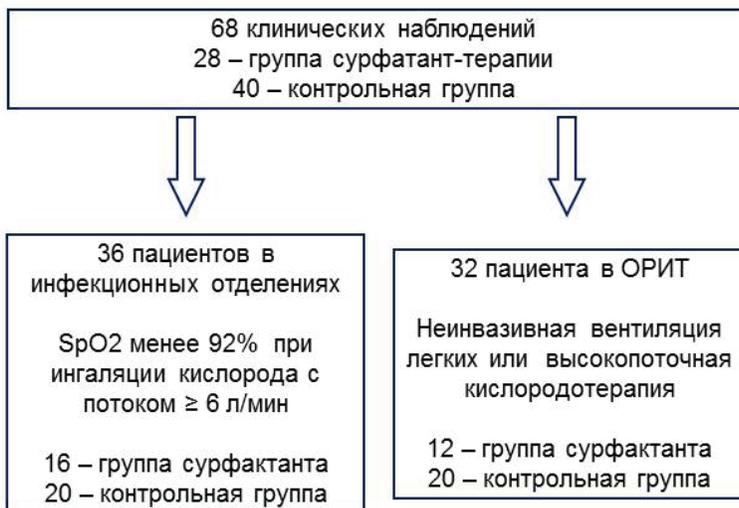


Рис. 2. Схема распределения пациентов в группах исследования

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 перцентиль; 75 перцентиль). Межгрупповые сравнения количественных показателей проводили с помощью метода Манна-Уитни. Для сравнения качественных признаков применяли точный критерий Фишера. Критическим уровнем значимости считали $p = 0,05$.

III.6. 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 [21, 26–28], но и при вирусной пневмонии, вызванной гриппом A/H1N1 [30–35]. 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 коллабирования альвеол, сколько с влиянием сурфактанта на локальный иммунитет легких и вероятное противовирусное воздействие. 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.

Использованная нами методика ингаляционной терапии тяжелой вирусной пневмонии SARS-CoV-2 была предложена С.Н. Авдеевым и применяется в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова. Поскольку группы пациентов в НМИЦ В.А. Алмазова и в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова не различались по своим исходным характеристикам и степени поражения легких, мы сочли возможным объединить наш опыт и опубликовать полученные данные [41]. В указанной статье представлены подтверждения эффективности сурфактант-терапии в выборке из 112 пациентов (56 получали ингаляции сурфактанта, 66 составили группу ретроспективного контроля). Эффективность сурфактант-терапии тяжелых пневмоний SARS-CoV-2 была подтверждена и в исследовании, выполненном под руководством А.В. Аверьянова в ФНКЦ ФМБА России. В выборке из 49 пациентов, требовавших проведения высокопоточной кис-

лородотерапии в ОРИТ, было показано статистически значимое снижение летальности с 50 до 10% при использовании в составе комплексной терапии ингаляций сурфактанта [42].

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 Первом МГМУ им. И.М. Сеченова (Clinical Trials.gov IDs: NCT04568018, «Surfactant-BL in Adult Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19»).

III.7. Выводы

Включение сурфактант-терапии в комплексное лечение тяжелой двухсторонней 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.

Список литературы

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 R.A., Malette K.M. 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. Sanders R.L. The composition of pulmonary surfactant / R. L. Sanders // *Lung development: Biological and Clinical Perspectives* / P.M. Farrell ed. – New York: Academic Press, 1982. – Vol. 1. – P. 193–210.
5. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта и сурфактанттерапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы) // *Креативная хирургия и онкология*. – 2019. – Т. 9. № 1. – С. 50–65.
6. Bončuk-Dayanikli P., Taeusch, W.H. Essential and nonessential constituents of exogenous surfactants. – In: Robertson B. and Taeusch H.W., eds. *Surfactant therapy for lung disease, Lung biology in health and disease*, v. 84. – New York: Marcel Dekker, Inc; 1995. – P. 217–238.
7. Possmayer F. A proposed nomenclature for pulmonary surfactant-associated proteins. *Am. Rev. Respir. Dis*. 1988; 138: 990–998.
8. Wright J.R., Dobbs L.G. Regulation of pulmonary surfactant secretion and clearance // *Annu. Rev. Physiol*. – 1991. – V. 53. – P. 395–414.
9. Jacobs H., Jobe A., Ikogami M., Conaway D. the significance of reutilization of surfactant phosphatidylcholine // *J. Biol. Chem*. – 1983. – V. 258. – P. 4159–4165.
10. Noguee L.M., Garnier G., Dietz H.C. et al. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. – *J. Clin. Invest*. 1994; 93 (4): 1860–1863.
11. Weaver T.E., Conkright J.J. Function of surfactant proteins B and C. – *Annu. Rev. Physiol*. 2001; 63: 555–578.
12. Van Iwaarden J.F. Claassen E., Jeurissen S.H. et al. Alveolar macrophages, surfactant lipids, and surfactant protein B regulate the induction of immune responses via the airways. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2001; 24 (4): 452–458.
13. Wright J.R. Surfactant: A pulmonary link between innate and adaptive immunity. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol*. 2004; 13: 104–105.
14. Günther A., Siebert C., Schmidt R., et al. Surfactant alterations in severe pneumonia, ARDS and cardiogenic lung edema. – *Am. J. Resp. Crit. Care Med*. 1996; 153(1):176–184.
15. 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: 629–632.
16. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта и сурфактанттерапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы) // *Креативная хирургия и онкология*. – 2019. – Т. 9. № 1. – С. 50–65.
17. Schmidt R., Markart P., Ruppert C., Wygrecka M., Kuchenbuch T., Walmrath D., Seeger W., Guenther A. Time-dependent changes in pulmonary surfactant function and composition in ARDS due to pneumonia or aspiration. *Respiratory Research* 2007; 8 (1): 55–66.

18. Gunther A., Ruppert C., Schmidt R. et al. Surfactant alteration and replacement in acute respiratory distress syndrome. – *Respir. Res.* 2001; 2 (6): 353–364.
19. Schmidt R., Meier U., Yabut-Perez M. et al. Alteration of fatty acid profiles in different pulmonary surfactant phospholipids in acute respiratory distress syndrome and pneumonia. – *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2001; 163: 95–100.
20. Green K.E., Wright J.R., Steinberg K.R. et al. Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. – *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1999; 160: 843–1850.
21. Баутин А.Е. Использование сочетания маневра мобилизации альвеол и эндобронхиального введения экзогенного сурфактанта в комплексной терапии острого респираторного дистресс-синдрома после кардиохирургических вмешательств// *Вестник интенсивной терапии.* – 2015. – № 1. – С. 3–11.
22. Numata M., Kandasamy P., Nagashima Y. et al. Phosphatidylglycerol suppresses influenza A virus infection. – *Am J. Respir Cell Mol Biol.* 2012; 46(4): 479–87.
23. 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.
24. Spragg R.G., Lewis J.F., Walrath H.D. et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 884–892.
25. Meng H., Sun Y., Lu J. et al. 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// *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2012; 26: 849–856.
26. Власенко А.В., Остапченко Д.А., Мороз В.В., Розенберг О.А. Применение Сурфактанта-БЛ у взрослых с острым респираторным дистресс-синдромом различного генеза. – *Общая реаниматология.* – 2005; 6: 21–29.
27. Гранов А.М., Розенберг О.А., Цыбульский Э.К. и др. Медицина критических состояний. Сурфактант-терапия синдрома острого повреждения легких. – *Вестник РАМН.* – 2001; 5: 34–38.
28. Баутин А.Е., Наумов А.Б., Рубинчик В.Е. и др. Применение препарата экзогенного сурфактанта в кардиохирургических клиниках Санкт-Петербурга: от разработки методики к эволюции лечебной тактики// *Трансляционная медицина.* 2014; 1: 92–97.
29. Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома: клинические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов России [Электрон. ресурс] / А.И. Ярощцкий, А.И. Грицан, С.Н. Авдеев [и др.] – 2020. – Режим доступа: <http://www.far.org.ru/recomendation>.
30. 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.
31. 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): 218–22.

32. Witzcak A., Prystupa A., Kurys-Denis E. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) complicating influenza A/H1N1v infection – a clinical approach. – *Ann Agric Environ Med.* 2013; 20(4): 820–2.
33. Алексеев А.М., Шупинский О.В., Храпов К.Н. Интенсивная терапия больных с тяжелым течением гриппа А(Н1N1), осложненного пневмонией. – *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* – 2009. – № 6. – С. 35–38.
34. Rosenberg O., Alekseev A., Iakovlev A., Shvechkova M., Seiliev A., Volchkov V. Surfactant therapy of A/H1N1 severe pneumonia and ARDS is a chance for survival? *Eur Respir J.* 2010; 36: Suppl. 54, P4261. Электронный ресурс: <https://www.ers-education.org/Media/Media.aspx?idMedia=139453>
35. 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 мед. журнал.* – 2011; 1: 23–27.
36. Грипп А/Н1N1 и вызванная им пневмония им беременных. Этиотропная и респираторная терапия// Информационное письмо № 24-5/10/2-9533 от 28 ноября 2009 г.
37. Методические рекомендации по лечению гриппа А/Н1N1/2009 Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*, 2011. – № 1. – С. 41–47.
38. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Med Hypotheses.* 2020; 144: 110020.
39. Schousboe P, Wiese L, Heiring C. et al. Assessment of pulmonary surfactant in COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020; 24(1): 552.
40. 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: 1–6.
41. Баутин А.Е., Авдеев С.Н., Сейлиев А.А., Швечкова М.В., Мержоева З.М., Трущенко 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 легких.* – 2020. – Т. 98. № 9. – С. 6–13.
42. Аверьянов А.В., Клыпа Т.В., Балионис О.И., Бычинин М.В., Черняк А.В., Троицкий А.В. Ингаляционный сурфактант при высокопоточной кислородотерапии у больных COVID-19: результаты ретроспективного анализа // *Ремедиум.* – 2020. – № 7–8. – С. 84–88.