



Постковидное поражение легких с дыхательной недостаточностью: есть ли терапевтические инструменты?

А.В. Аверьянов, Т.И. Дивакова, О.И. Балионис, А.С. Перкина, А.Г. Сотникова

У множества пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с тяжелым поражением легких, длительно сохраняется тяжелая дыхательная недостаточность (ДН). Далекое не всегда у таких больных удается добиться положительного эффекта при помощи известных терапевтических инструментов. В настоящей статье представлен опыт лечения ингаляционным сурфактантом пациентов с тяжелой ДН в постковидном периоде. Проанализированы истории болезни 11 пациентов, у которых после выписки из инфекционного госпиталя сохранялись признаки тяжелой ДН. Всем пациентам со 2–3-го дня госпитализации назначался препарат Сурфактант-БЛ (ООО “Биосурф”, РФ) в дозе 75 мг ингаляционно 3 раза в день. У 10 из 11 больных к 10-му дню после начала лечения сурфактантом наблюдалась положительная динамика – уменьшение признаков ДН, снижение потребности в дополнительном кислороде. Наиболее значимое и более быстрое снижение потоков кислорода относительно исходного уровня наблюдалось у пациентов, получавших неинвазивную вентиляцию легких. Применение ингаляций препарата Сурфактант-БЛ в схеме лечения больных, перенесших COVID-19, с длительно сохраняющейся после инфекции ДН в комбинации с экспираторной гимнастикой или неинвазивной вентиляцией легких в режиме с постоянным положительным давлением на выдохе (СРАР-терапия) может способствовать ускорению восстановления газообмена с клиническим улучшением и уменьшением объема кислородотерапии.

Ключевые слова: COVID-19, Сурфактант-БЛ, ООО “Биосурф”, дыхательная недостаточность, неинвазивная вентиляция легких, реабилитация.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) привела к появлению множества пациентов, перенесших это заболевание с тяжелым поражением легких. В течение многих недель и даже месяцев после острой фазы болезни у них могут сохраняться дыхательная недостаточность (ДН), зависимость от кислородной поддержки, невозможность выполнения обычных нагрузок, несмотря на полную нормализацию лабораторных маркеров системного воспаления и отсутствие инфекционного процесса в легких. Такие пациенты обычно проходят лечение в реабилитационных центрах и пульмонологических отделениях, но далеко не всегда используемые терапевтические инструменты, такие как дыхательная

гимнастика, физиотерапия, массаж, гипербарическая оксигенация, различного рода метаболические, а в некоторых случаях и антифибротические препараты, приводят к существенному регрессу сохраняющейся симптоматики.

С августа 2021 г. в пульмонологическом центре ФМБА России, являющемся клинической базой ФГБУ “НИИ пульмонологии” ФМБА России, после выхода из режима работы ковидного госпиталя проходят лечение пациенты с постковидным поражением легких, в том числе с наличием ДН, которая на протяжении нескольких недель не имела тенденции к уменьшению выраженности, а следовательно, невозможным было снижение уровня кислородной поддержки. В нашем центре накоплено определенное количество дан-

Александр Вячеславович Аверьянов – докт. мед. наук, профессор, и.о. директора ФГБУ “НИИ пульмонологии” ФМБА России, рук. центра пульмонологии ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий” ФМБА России, Москва.

Татьяна Ильинична Дивакова – врач-пульмонолог ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий” ФМБА России, Москва.

Ольга Игоревна Балионис – науч. сотр. ФГБУ “НИИ пульмонологии” ФМБА России, врач-пульмонолог ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий” ФМБА России, Москва.

Анастасия Сергеевна Перкина – науч. сотр. ФГБУ “НИИ пульмонологии” ФМБА России, врач-пульмонолог ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий” ФМБА России, Москва.

Анна Геннадьевна Сотникова – канд. мед. наук, зав. отделением пульмонологии ФГБУ “Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий” ФМБА России, Москва.

Контактная информация: Аверьянов Александр Вячеславович, averyanovav@mail.ru



Характеристика пациентов, получавших терапию сурфактантом в форме ингаляций, при поступлении в стационар

№ пациента	Пол	Возраст, годы	Объем кислородотерапии, л/мин	СРБ, мг/л	Объем поражения легких по данным КТ ОГК, %
1	М	68	7–8	5,6	85
2	М	43	6	2,0	80
3	М	39	6	1,7	90
4	Ж	64	30 (ВПКТ с FiO ₂ 60%)	5,1	85
5	М	56	5	4,1	75
6	М	60	5	6,5	70
7	М	39	3	1,5	65
8	М	73	35 (ВПКТ с FiO ₂ 50%)	45	90
9	Ж	79	12	6,6	85
10	Ж	54	12	5,0	80
11	М	76	10	4,3	80

Обозначения: ВПКТ – высокопоточная кислородотерапия, Ж – женщина, КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки, М – мужчина, СРБ – С-реактивный белок.

ных об использовании ингаляционной формы сурфактанта в терапии таких больных, результаты анализа этих данных представлены в настоящей статье.

Материал и методы исследования

Проанализированы истории болезни 11 пациентов (8 мужчин, 3 женщины) в возрасте от 39 до 79 лет. Больные имели тяжелое или крайне тяжелое (ассоциированное с искусственной вентиляцией легких) течение COVID-19, а после выписки из инфекционного госпиталя у них сохранялись признаки тяжелой ДН. Всем таким пациентам была необходима постоянная кислородотерапия со значениями потока от 3 до 15 л/мин (n = 9) или высокопоточная (30–35 л/мин) кислородотерапия с ингаляционной фракцией кислорода во вдыхаемой смеси (FiO₂) 50–60% (n = 2) для поддержания сатурации в состоянии покоя на уровне 94–95%. Более подробная характеристика пациентов представлена в таблице.

У всех больных как минимум в течение 10 дней (в среднем 17 дней) до поступления в наш стационар не отмечалось уменьшения степени ДН и, соответственно, не было возможности снизить объем проводимой кислородной поддержки.

Все больные на момент поступления в наш стационар принимали системные глюкокортикостероиды (ГКС) (преднизолон от 10 до 20 мг/сут или дексаметазон 8 мг/сут с постепенной редукцией дозы). Ни один из пациентов до заболевания COVID-19 не имел хронических заболеваний нижних дыхательных путей.

На момент госпитализации в пульмонологический центр уровень С-реактивного белка

составлял в среднем $7,9 \pm 8,1$ мг/л (M ± SD) (см. таблицу) и у всех пациентов фиксировалась нормальная температура тела.

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) у всех больных отмечены характерные для коронавирусного поражения легких изменения – диффузные зоны “матового стекла”, участки консолидации, ретикулярные изменения. Объем пораженной легочной ткани по данным КТ ОГК варьировал от 65 до 90% (см. таблицу). Кроме того, у 2 пациентов на КТ ОГК были выявлены кисты в обоих легких.

Лечение в стационаре помимо приема системных ГКС и кислородотерапии включало назначение пирфенидона в дозе 267 мг 3 раза в день с эскалацией дозы 1 раз в неделю согласно инструкции к препарату (n = 7), массаж всех групп мышц (n = 9), дыхательную гимнастику с сопротивлением на выдохе (n = 7), неинвазивную вентиляцию легких в режиме CPAP (constant positive airway pressure – постоянное положительное давление на выдохе) 6–10 см вод. ст. (n = 3), прием витаминов группы В, муколитиков и других симптоматических препаратов.

Всем пациентам со 2–3-го дня госпитализации был назначен препарат Сурфактант-БЛ (ООО “Биосурф”, РФ) ингаляционно в дозе 75 мг 3 раза в день в течение 7–10 дней. Раствор для ингаляции приготавливался путем растворения лиофилизата в 5 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Для производства вдыхаемой мелкодисперсной аэрозольной смеси использовались небулайзеры Omron Comp Air NE-C28 Plus (OMRON Healthcare Co., Ltd., Япония) и Pari Boy SX (PARI GmbH, Германия). Ингаляции проводились сразу после завершения сеансов дыхательной гимнастики или CPAP-терапии.

Результаты

У 10 из 11 больных к 10-му дню после начала лечения сурфактантом наблюдалась положительная динамика – уменьшение признаков ДН, снижение объема кислородотерапии (рисунок). К 5-му дню лечения сурфактантом средний поток кислорода был снижен с 9,2 до 5,1 л/мин, а к 14-дню – до 3,2 л/мин. Через 14 дней лечения сурфактантом 2 больных уже не нуждались в кислородной поддержке, достигнув сатурации в состоянии покоя при вдыхании атмосферного воздуха 94–95%. Наиболее значимое и более быстрое снижение потоков кислородной смеси наблюдалось у пациентов, получавших неинвазивную вентиляцию легких (n = 3).

Серьезных побочных эффектов, требовавших отказа от ингаляционной терапии препаратом Сурфактант-БЛ, не отмечалось ни у одного из

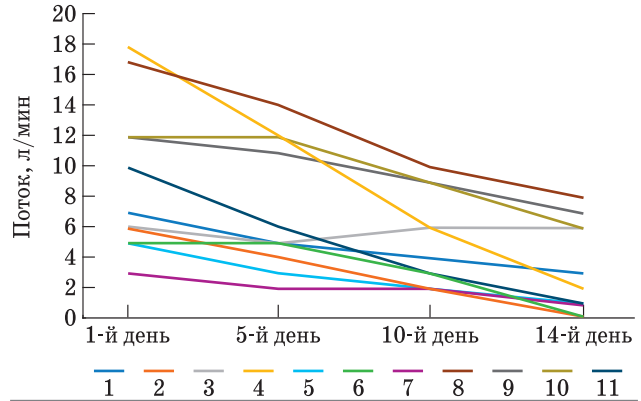


больных. Однако у 3 пациентов зафиксировано кратковременное усиление кашля после ингаляции.

Обсуждение

Реконвалесценты тяжелых форм COVID-19 с сохраняющимися респираторными симптомами – многочисленная группа больных, нередко нуждающаяся в продолжении лечения в условиях специализированного пульмонологического стационара или реабилитационной клиники. В среднем у 40% пациентов после выписки из ковидного стационара сохраняется одышка на протяжении более 6 мес, а аномальные изменения на КТ ОГК продолжают обнаруживаться после острого периода инфекции у 76% лиц, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, еще в течение 6–12 мес [1, 2].

Столь длительные клиничко-рентгенологические аномалии, наблюдаемые после коронавирусного поражения легких, которые ранее не отмечались у реконвалесцентов респираторных инфекций, требуют объяснения механизмов их развития. Морфологические изменения в ткани легких у пациентов, умерших в течение нескольких недель после инфицирования SARS-CoV-2, включают в себя признаки диффузного альвеолярного повреждения в экссудативной или пролиферативной фазе, десквамацию и гиперплазию альвеолоцитов II типа, микротромбозы капиллярного русла, депозицию фибрина в альвеолярных пространствах и интерстициальный фиброз [3]. Однако у выживших пациентов обширные изменения на КТ ОГК, которые первично могли бы быть трактованы как фиброз (ретикулярные аномалии, тракции бронхов, трансептальные уплотнения), по мере наблюдения либо полностью исчезают, либо существенно редуцируются, что не позволяет отнести их к состоявшемуся необратимому процессу фиброзной трансформации. По-видимому, продолжительные рентгеноморфологические признаки поражения легких после COVID-19 и сопутствующая им ДН обусловлены несколькими механизмами. Во-первых, разрастанием грануляционной ткани в просветах ацинуса по типу организующейся пневмонии, которое является потенциально обратимым процессом, особенно под воздействием системных ГКС. Во-вторых, посттромботической облитерацией капиллярного русла, которая со временем может быть преодолена за счет неангиогенеза. Наконец, множественные участки альвеолярного коллапса и дистелектазы, наблюдаемые у больных COVID-19 в острой фазе заболевания, вероятно, определяют длительное нарушение газообмена и сохранение зон “матового



Динамика значений потока кислородной смеси при проведении кислородотерапии у пациентов, получавших Сурфактант-БЛ в форме ингаляций. 1–11 – номера пациентов (см. таблицу).

стекла” и консолидации на КТ высокого разрешения ОГК.

Появление ателектазов в легких при COVID-19 связано с прямым повреждением SARS-CoV-2 альвеолоцитов II типа, продуцирующих эндогенный сурфактант и одновременно несущих на своей поверхности рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту [4, 5]. Причем это повреждение может сохраняться в течение долгого времени и в целом отражает степень газообменных нарушений. O. Sibila et al. через 6 мес после начала COVID-19 обнаружили у пациентов повышенные уровни белков сурфактанта (SP-A, SP-D) в сыворотке крови, причем наибольшие значения отмечались у лиц со снижением диффузионной способности легких <50% от должных величин [6].

Мы предполагаем, что существенное клиническое улучшение, наблюдавшееся у большинства наших пациентов, вероятно, связано с преодолением таких патогенетических механизмов ДН, как множественные ателектазы из-за повреждения слоя эндогенного сурфактанта. В целом, это тот же самый эффект, который имеет место у многих пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом с COVID-19. В ряде клинических исследований было отмечено положительное влияние экзогенного сурфактанта, как при ингаляционном, так и при эндобронхиальном введении, на снижение риска перевода на искусственную вентиляцию легких, увеличение выживаемости, улучшение газообмена [7, 8].

Вероятно, добавление ингаляционного сурфактанта в схемы лечения пациентов с постковидной ДН способствует стабилизации альвеолярной поверхности, особенно если ингаляция проводится сразу после сеанса дыхания с экспираторным сопротивлением при помощи дыхательного тренажера или СРАР-терапии. Что касается возможности влияния других факторов



на клиническое течение заболевания у наших больных, мы считаем, что такие лекарственные препараты, как системные ГКС, вряд ли могли повлиять на ускоренное разрешение процесса, поскольку все пациенты получали их длительно, еще до поступления в наш стационар. Пирфенидон, назначенный большинству пациентов, также не мог успеть проявить свое антифибротическое действие за столь короткий срок, тем более что достижение целевой эффективной дозы препарата состоялось только через 2 нед от начала терапии. Соппротивление выдоху, которое часто используется у больных в постковидном периоде в дыхательной гимнастике, направленное на расправление альвеолярных ателектазов, на наш взгляд, не может приводить к стойкому эффекту из-за сохранения альвеолярного коллапса при дефиците эндогенного сурфактанта.

Заключение

Проведенная нами оценка эффектов ингаляционного сурфактанта у пациентов со стабильной тяжелой ДН после COVID-19 не была спланированным исследованием, выполнялась ретроспективно, без группы контроля и не может претендовать на высокий уровень доказательности. Тем не менее это первая публикация, которая может положить начало новому направлению в лечении пациентов с постковидным поражением легких. Дальнейшие сравнительные проспективные исследования должны доказать или опровергнуть высказанную нами гипотезу.

Выводы

Включение ингаляций Сурфактанта-БЛ в схемы лечения больных, перенесших COVID-19, с длительной ДН в комбинации с экспираторной гимнастикой или СРАР-терапией может способствовать ускорению восстановления газообмена с клиническим улучшением и уменьшением кислородной зависимости.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Список литературы

1. Cares-Marambio K, Montenegro-Jiménez Y, Torres-Castro R, Vera-Uribe R, Torralba Y, Alsina-Restoy X, Vasconcello-Castillo L, Vilaró J. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Chronic Respiratory Disease* 2021 Jan-Dec;18:14799731211002240.
2. Sonnweber T, Tymoszyk P, Sahanic S, Boehm A, Pizzini A, Luger A, Schwabl C, Nairz M, Grubwieser P, Kurz K, Koppelstätter S, Aichner M, Puchner B, Egger A, Hoermann G, Wöll E, Weiss G, Widmann G, Tancevski I, Löffler-Ragg J. Investigating phenotypes of pulmonary COVID-19 recovery: a longitudinal observational prospective multicenter trial. *eLife* 2022 Feb;11:e72500.
3. D'Onofrio V, Keulen L, Vandendriessche A, Dubois J, Cartuyvels R, Vanden Abeele ME, Fraussen J, Vandormael P, Somers V, Achten R, Dendooven A, Driessen A, Augsburg L, Hellings N, Lammens M, Vanrusselt J, Cox J. Studying the clinical, radiological, histological, microbiological, and immunological evolution during the different COVID-19 disease stages using minimal invasive autopsy. *Scientific Reports* 2022 Jan;12(1):1360.
4. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine* 2020 Apr;46(4):586-90.
5. Schousboe P, Ronit A, Nielsen HB, Benfield T, Wiese L, Scoutaris N, Verder H, Berg RMG, Verder P, Plovsing RR. Reduced levels of pulmonary surfactant in COVID-19 ARDS. *Scientific Reports* 2022 Mar;12(1):4040.
6. Sibila O, Perea L, Albacar N, Moisés J, Cruz T, Mendoza N, Sollarat B, Lledó G, Espinosa G, Barberá JA, Badia JR, Agustí A, Sellarés J, Faner R. Elevated plasma levels of epithelial and endothelial cell markers in COVID-19 survivors with reduced lung diffusing capacity six months after hospital discharge. *Respiratory Research* 2022 Feb;23(1):37.
7. Cattel F, Giordano S, Bertiond C, Lupia T, Corcione S, Scaldaferrri M, Angelone L, De Rosa FG. Use of exogenous pulmonary surfactant in acute respiratory distress syndrome (ARDS): role in SARS-CoV-2-related lung injury. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2021 Jun;288:103645.
8. Avdeev SN, Trushenko NV, Chikina SY, Tsareva NA, Merzhoeva ZM, Yaroshetskiy AI, Sopova VI, Sopova MI, Rosenberg OA, Schermuly RT, Kosanovic D. Beneficial effects of inhaled surfactant in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Respiratory Medicine* 2021 Aug-Sep;185:106489.

PostCOVID Lung Tissue Damage with Respiratory Failure: Are There Any Therapeutic Tools?

A.V. Averyanov, T.I. Divakova, O.I. Balionis, A.S. Perkina, and A.G. Sotnikova

A persistent severe respiratory failure is a post COVID-19 sequela, which is common among patients, whose acute period of the disease was characterized severe lung damage. In some of these patients known therapeutic tools are of no effect. In this review we would like to share our experience of postcovid severe respiratory failure treatment with inhaled surfactant. We analysed medical story of 11 patients, presenting with severe persistent respiratory failure after being discharged from Covid19 hospitals. In all patients treatment with inhaled Surfactant BL (Biosurf) 75mg 3 times daily was initiated on day 2 or 3 of their hospitalisation. 10 out of 11 patients showed positive results – respiratory failure regression, reduction of supplemental oxygen dependency – 10 days after treatment initiation. The most significant and fastest rate of reduction of supplemental oxygen requirements was seen in patients who have received non-invasive ventilation Conclusion: Treatment protocols combining Surfactant BL with expiratory breathing technics and non-invasive ventilation could speed up rehabilitation, leading to faster clinical improvement and decreasing oxygen dependency. The authors did not declare any conflicts of interest. The study had no sponsorship.

Key words: COVID-19, Surfactant-BL. Biosurf, respiratory failure, non-invasive ventilation, rehabilitation.