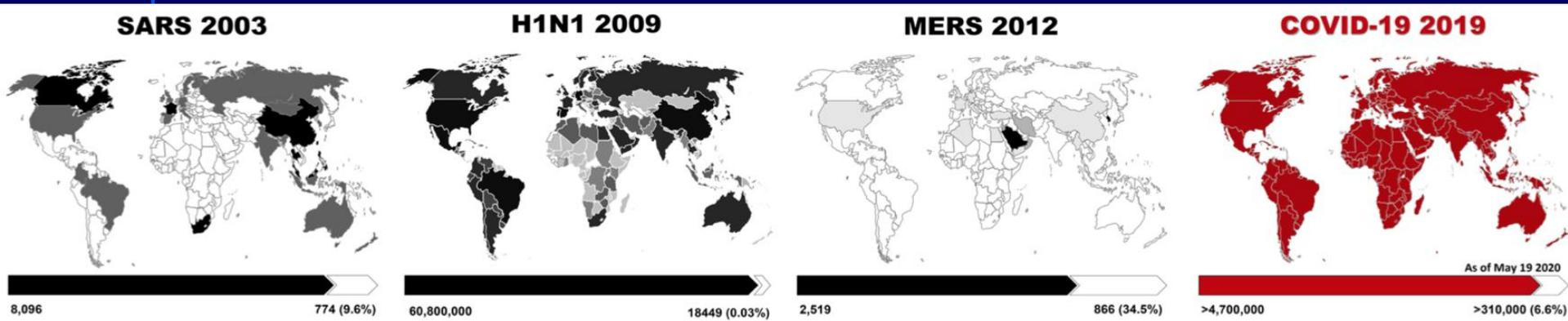


Опыт применения ингаляций отечественного

«Сурфактанта – БЛ»

у больных с тяжелым COVID-19

Т.В.Клыпа, А.В.Аверьянов
ФГБУ ФНКЦ ФМБА России
Москва



Количество зараженных случаев (цветная полоса) и количество смертей (белая полоса) с указанием процента смертей. Длина полосок обозначает примерное соотношение инфицированных и умерших. Географическое распределение COVID-19 на этом рисунке не выражено, так как число и страны все еще меняются. По состоянию на 19 мая 2020 года общее число инфицированных составляло более 4700000 человек, и более 310000 человек (6,6%) умерли от COVID-19.

Cho HJ, Heinsar S, Jeong IS, Shekar K, Li Bassi G, Jung JS, Suen JY, Fraser JF. ECMO use in COVID-19: lessons from past respiratory virus outbreaks-a narrative review. Crit Care. 2020 Jun 6;24(1):301. doi: 10.1186/s13054-020-02979-3.

Степени тяжести COVID-19 пневмонии

Клиническая классификация COVID-19 (по данным [5, 6], <https://www.cdc.gov/coronavirus>)

Клиническая форма	Легкая	Средняя	Тяжелая	Крайне тяжелая
Описание	Умеренная клиническая манифестация в виде ОРВИ без рентгенологических признаков пневмонии	Признаки развернутой ОРВИ с рентгенологически подтвержденной пневмонией без изменения SatO ₂	Умеренная дыхательная недостаточность, ЧДД ≥ 30/мин, SatO ₂ 89–93%	Тяжелая дыхательная недостаточность, ОРДС, шок, полиорганная недостаточность, SatO ₂ ≤ 88%
Частота, %		81	14	5
Летальность, %		0	2,4	49

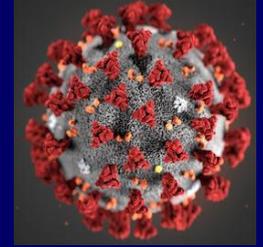
Примечание. ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, ЧДД — частота дыхательных движений, SatO₂ — сатурация (насыщение) артериальной крови кислородом, ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром.

Лабораторные показатели тяжести COVID-19

Показатель	Группа без ИВЛ, n=24	Группа ИВЛ, n=46	p
Гемоглобин, г/л	136 (±17)	134 (±20)	0,715
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	8,0 (5,2–9,3)	7,7 (5,6–11,3)	0,612
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	229 (±77)	213 (±73)	0,404
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,0 (0,8–1,2)	0,8 (0,5–1,0)	0,013*
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	6,3 (3,8–8,2)	6,5 (4,5–10,4)	0,383
Нейтрофил-лимфоцитарное соотношение	5,8 (3,9–11,8)	9,2 (6,3–14,6)	0,019*
Фибриноген, г/л	4,6 (±1,2)	5,3 (±1,5)	0,083
D-димер, мкг/мл	0,40 (0,29–0,68)	0,95 (0,57–2,31)	0,001*
Калий, ммоль/л	3,9 (±0,6)	3,9 (±0,6)	0,808
Натрий, ммоль/л	138 (135–141)	137 (134–139)	0,152
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (5,0–7,7)	7,4 (6,1–9,3)	0,002*
Альбумин, г/л	36 (±4)	34 (±5)	0,346
Высокочувствительный тропонин T, пг/мл	9,0 (5,8–25,2)	20 (10,6–34)	0,115
Креатинин, мкмоль/л	74 (63–98)	92 (64–114)	0,180
Билирубин, мкмоль/л	10 (7–16)	13 (9–16)	0,156
C-реактивный белок, мг/л	116 (86,8–159)	155 (114–206)	0,069
Прокальцитонин, нг/мл	0,2 (0,1–0,3)	0,2 (0,1–0,9)	0,207
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	40 (30–61)	44 (32–53)	0,799
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	26 (17–46)	29 (22–50)	0,201
Ферритин, нг/мл	600 (404–1010)	900 (536,4–1708)	0,165

Патогенетические особенности SARS-CoV-2

I



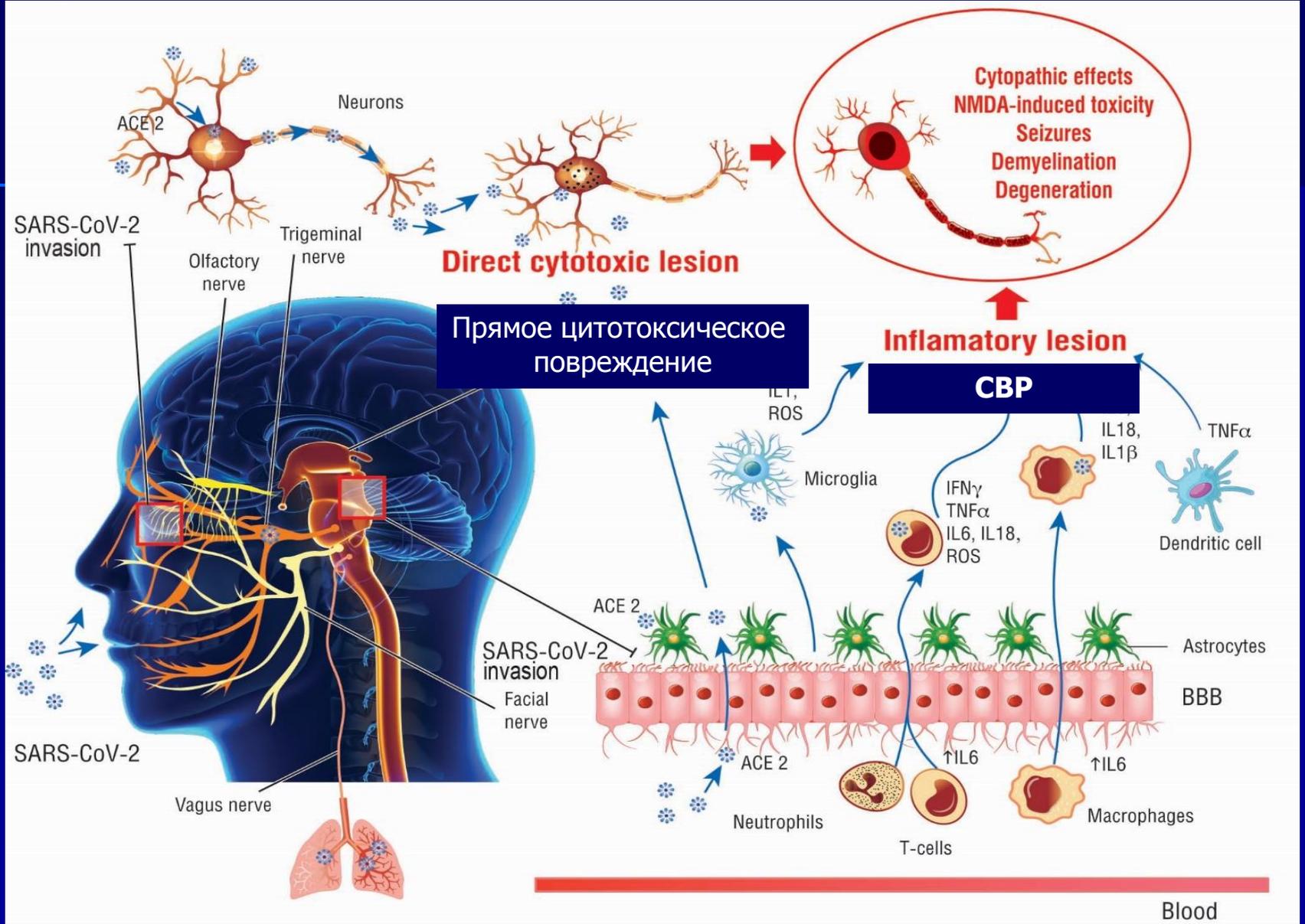
Первой из патогенетических особенностей COVID-19 является иммунная дисрегуляция, в основе которой лежит **синдром активации макрофагов**

Дисрегуляторная активация макрофагов ассоциируется с **гипериммунным ответом**, стимулирующим массивный выброс цитокинов

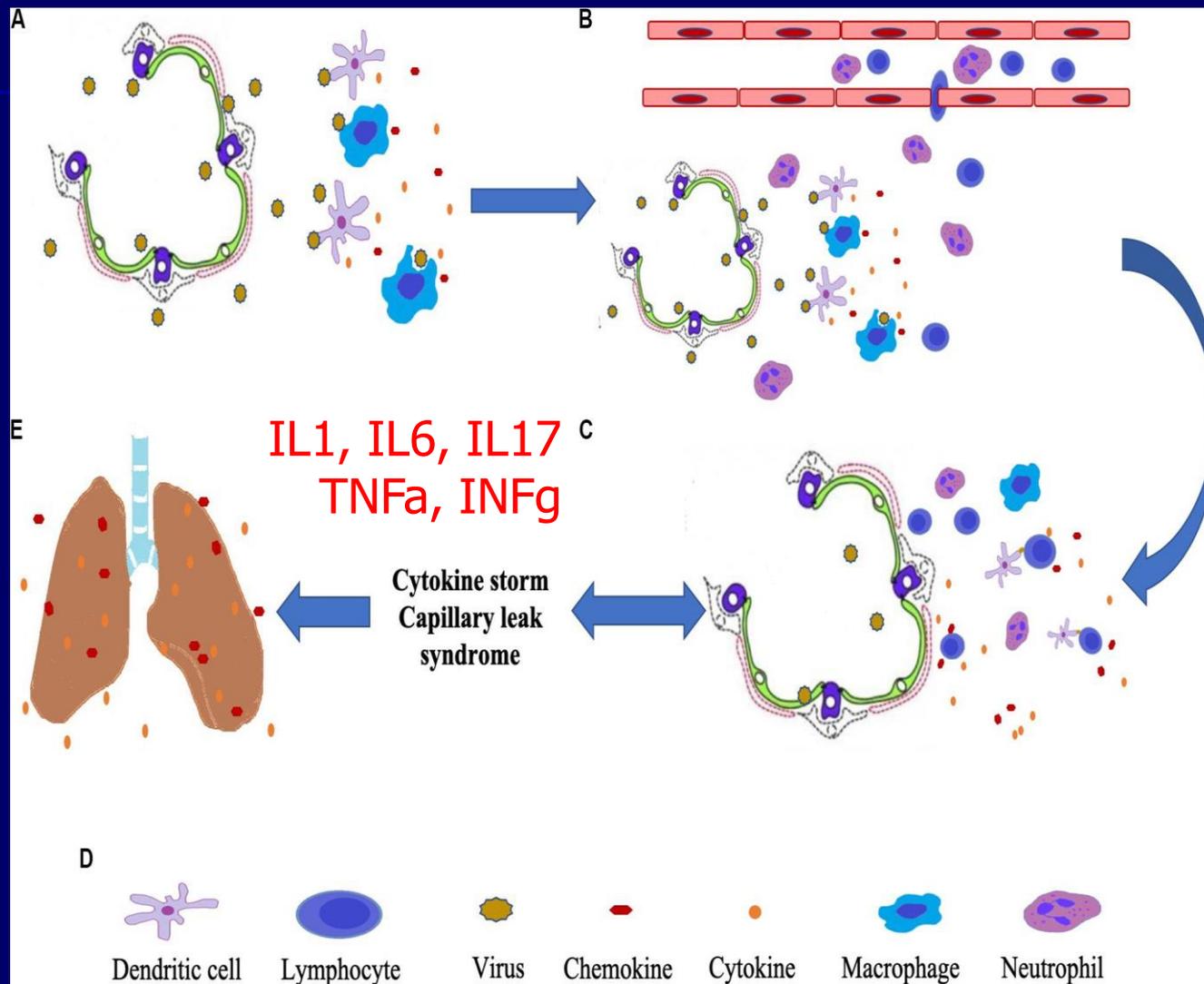
При генерализации инфекционного процесса наблюдается развитие **«цитокинового шторма»**.

Тяжелое течение COVID-19 сопровождается наиболее высоким уровнем в сыворотке крови **интерлейкинов** (interleukin, IL) 6, 8, 18, 1 β и фактора некроза опухоли альфа .

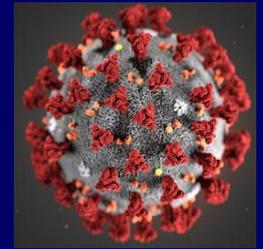
Патогенез SARS-CoV-2



Патогенез SARS-CoV-2



Патогенетические особенности SARS-CoV-2



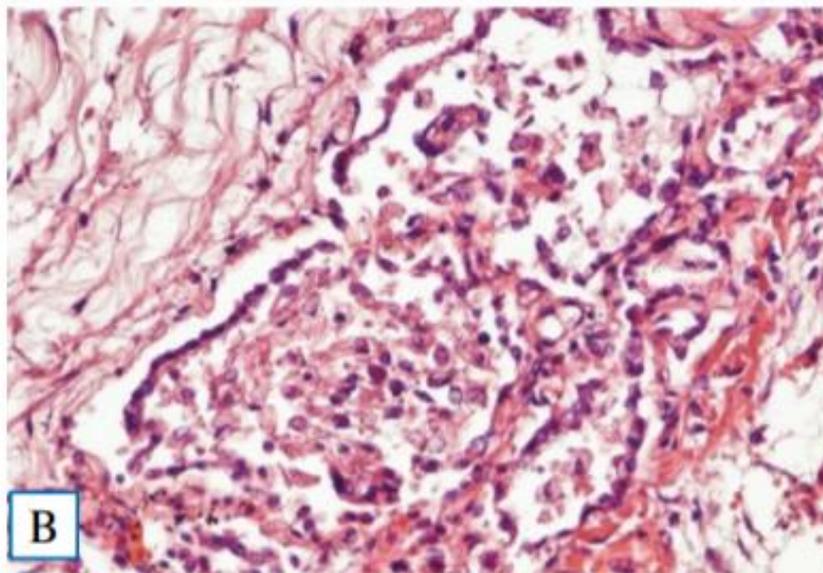
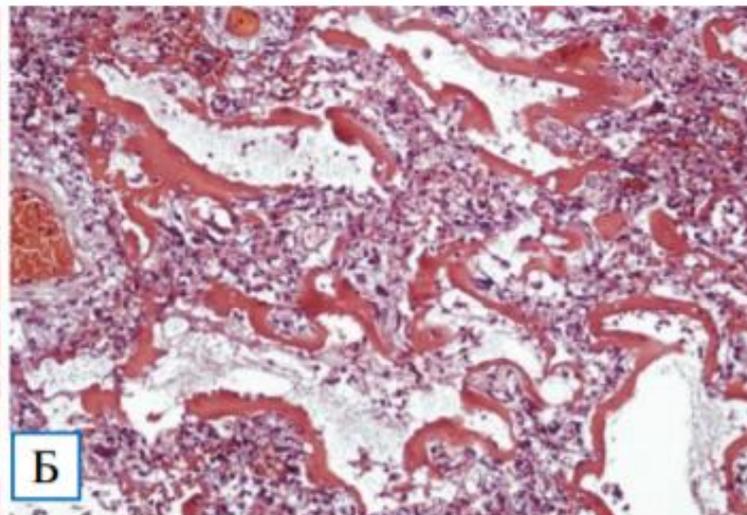
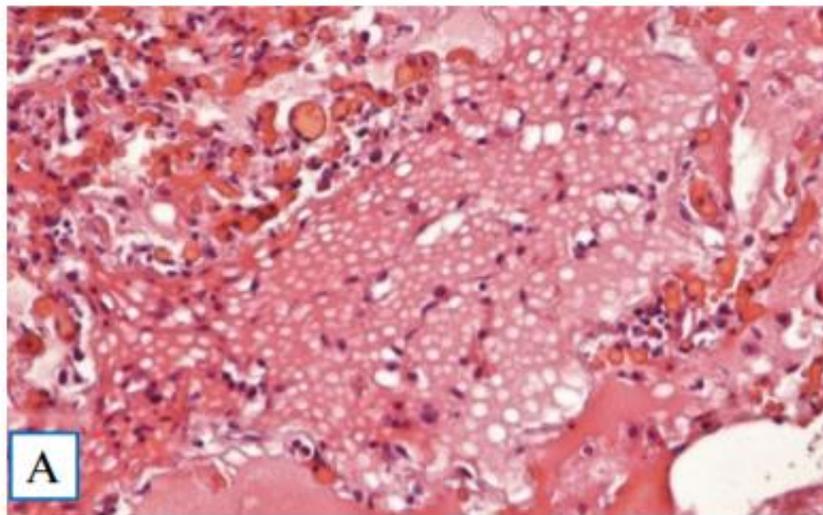
II

Также верифицируется **повреждение эндотелиоцитов** микроциркуляторного русла с нарушениями в системе свертывания крови, развитием ДВС-синдрома с **мультифокальным микротромбозом** и последующей полиорганной дисфункцией

Ряд авторов в качестве нового названия тяжелой пневмонии при COVID-19 предлагает термин

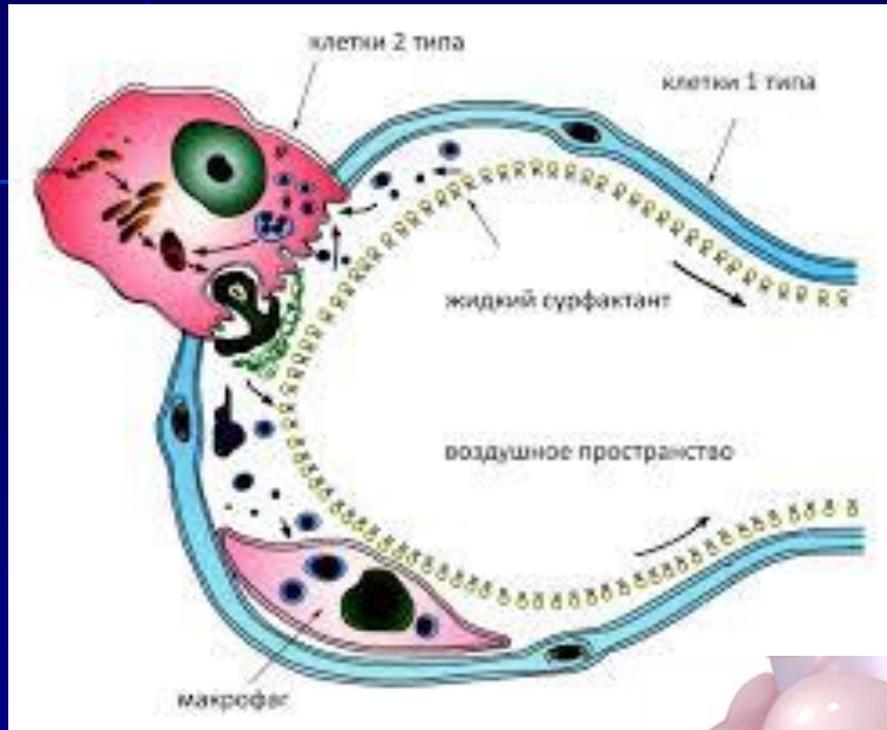
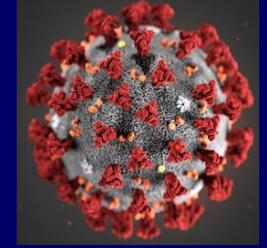
«микрососудистый обструктивный тромбовоспалительный синдром легких»

Рис. 4. Микроскопическая картина альвеол при фульминантной фазе COVID-19-интерстициальной пневмонии. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$



Примечание. А — внутриальвеолярный отек с процессами его резорбции; стазы в мелких капиллярах межалвеолярных перегородок; Б — сформированные гиалиновые мембраны; интерстициальный отек межалвеолярных перегородок со слабо-выраженной круглоклеточной инфильтрацией; В — пролиферация альвеолоцитов 2-го типа с их десквамацией и денудацией базальной мембраны; десквамированные альвеолоциты и легочные макрофаги в просвете альвеол; выраженный интерстициальный отек.

Патогенетические особенности SARS-CoV-2

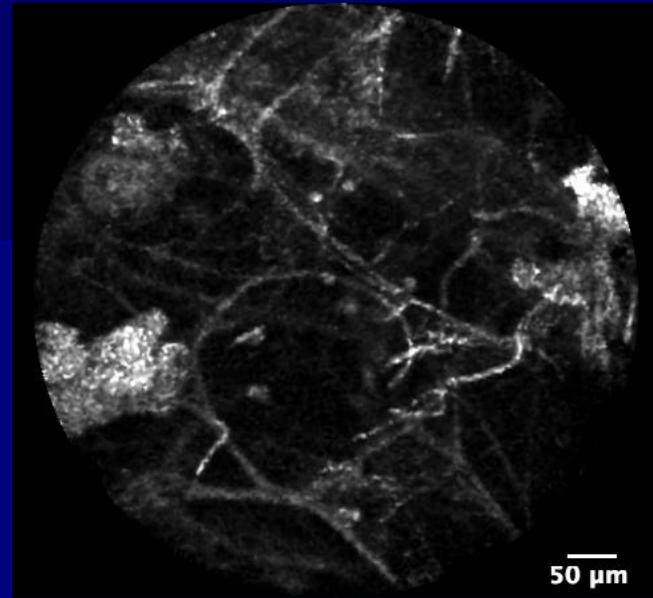
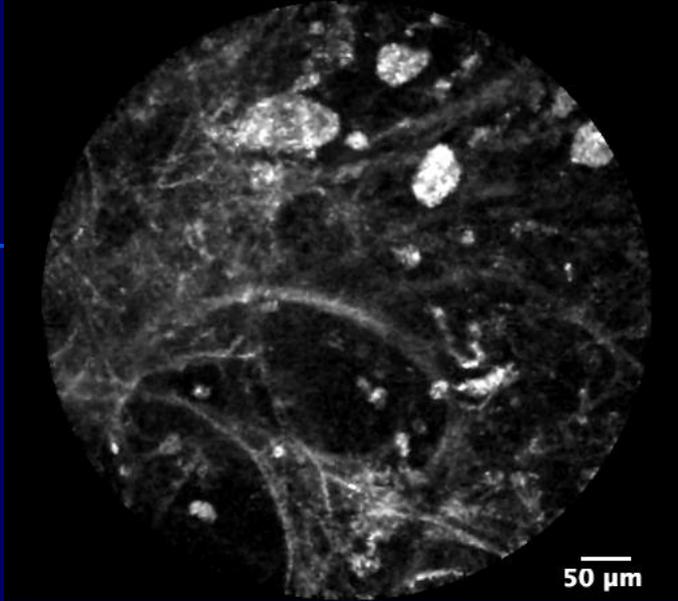


III

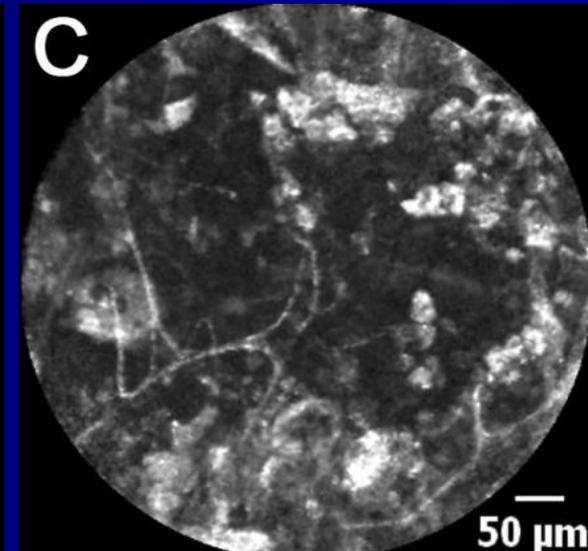
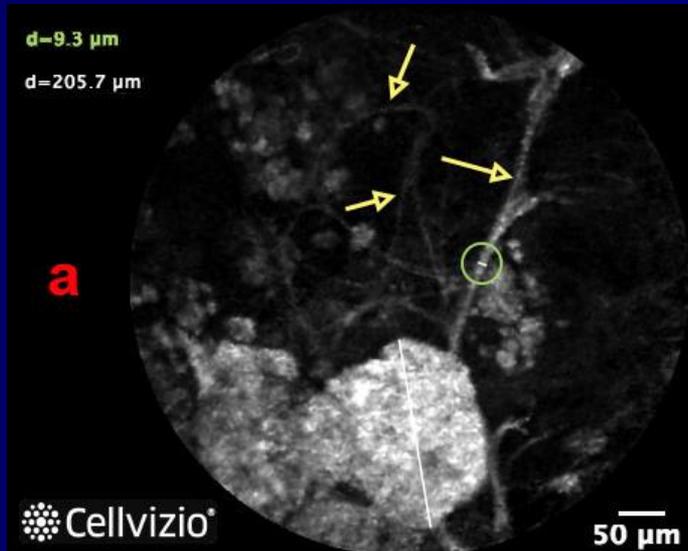
Нарушение продукции, резорбции Сурфактанта и его функции



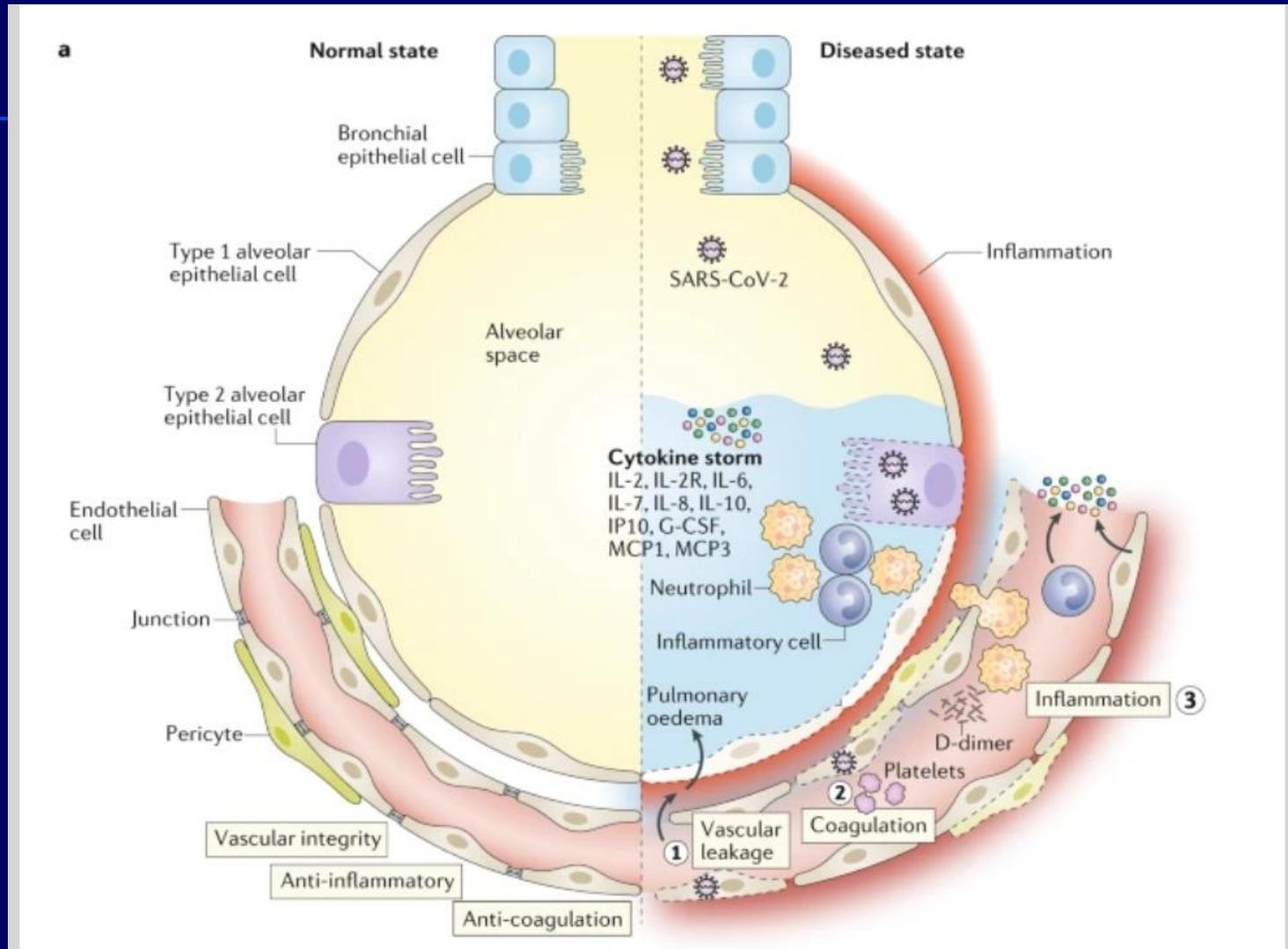
Деградация сурфактанта и нарушение его реутилизации при COVID-19

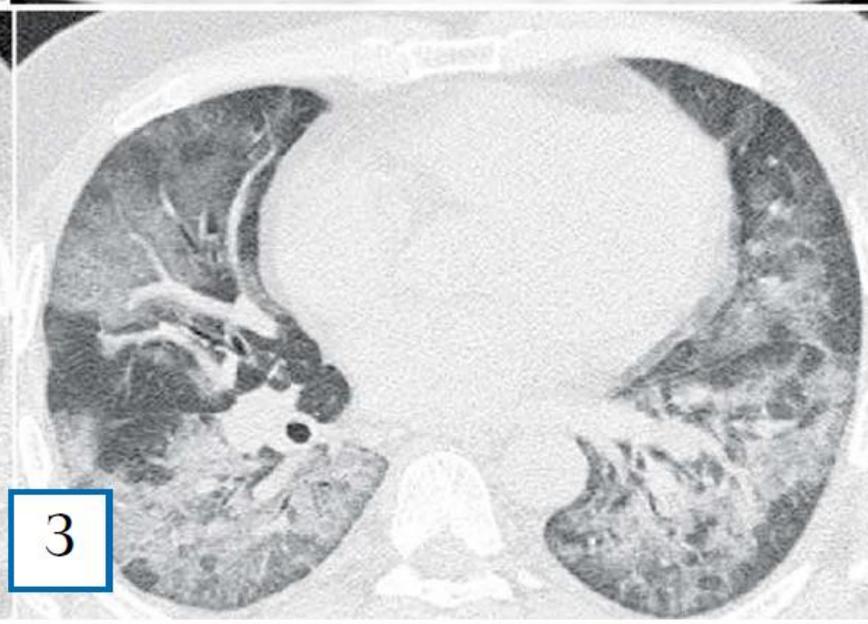


Альвеолярный протеиноз



Нормальная альвеола и альвеола при SARS-CoV-2





Патогенетические подходы к лечению SARS-CoV-2

I

Моноклональные антитела останавливают «**ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ**»



Press Release

Source: Sanofi (EURONEXT: SAN) (NASDAQ: SNY)

Sanofi provides update on Kevzara® (sarilumab) Phase 3 trial in severe and critically ill COVID-19 patients outside the U.S.

PARIS – September 1, 2020 – Sanofi today announced that the global Phase 3 trial investigating intravenously administered Kevzara® (sarilumab) at a dose of 200 mg or 400 mg^[a] in severely or critically ill^[b] patients hospitalized with COVID-19 did not meet its primary endpoint and key secondary endpoint^[c] when Kevzara was compared to placebo added to usual hospital care. The 420-patient randomized trial was conducted outside the U.S. in Argentina, Brazil, Canada, Chile, France, Germany, Israel, Italy, Japan,

Roche's phase III EMPACTA study showed Actemra/RoActemra reduced the likelihood of needing mechanical ventilation in hospitalised patients with COVID-19 associated pneumonia

- ◆ EMPACTA is the first global phase III trial to show efficacy with Actemra/RoActemra in COVID-19 associated pneumonia and the first with a focus on enrolling largely underserved and minority patients
- ◆ There was no statistical difference in mortality between patients who received Actemra/RoActemra or placebo
- ◆ Roche plans to share these results with health authorities, including the US FDA

Патогенетические подходы к лечению SARS-CoV-2

I

Кортикостероиды модулируют «**ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ**»

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases
<https://doi.org/10.1007/s10096-020-04078-1>

ORIGINAL ARTICLE



High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: a retrospective cohort study

Enric Monreal¹  · Susana Sainz de la Maza¹ · Elena Natera-Villalba¹ · Álvaro Beltrán-Corbellini¹ · Fernando Rodríguez-Jorge¹ · Jose Ignacio Fernández-Velasco² · Paulette Walo-Delgado² · Alfonso Muriel³ · Javier Zamora³ · Araceli Alonso-Canovas¹ · Jesús Fortún⁴ · Luis Manzano⁵ · Beatriz Montero-Errasquín⁶ · Lucienne Costa-Frossard¹ · Jaime Masjuan¹ · Luisa María Villar² · for the COVID-HRC group

Received: 2 September 2020 / Accepted: 16 October 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Патогенетические подходы к лечению SARS-CoV-2

II

Лечебные дозы АК снижают 28- дневную летальность, риск тромбоемболических осложнений и не увеличивают риск развития геморрагических осложнений

Research | [Open Access](#) | Published: 23 November 2020

Dosing of thromboprophylaxis and mortality in critically ill COVID-19 patients

[Sandra Jonmarker](#), [Jacob Hollenberg](#), [Martin Dahlberg](#), [Otto Stackelberg](#), [Jacob Litorell](#), [Åsa H. Everhov](#), [Hans Järnbert-Pettersson](#), [Mårten Söderberg](#), [Jonathan Grip](#), [Anna Schandl](#), [Mattias Günther](#) & [Maria Cronhjort](#) 

[Critical Care](#) **24**, Article number: 653 (2020) | [Cite this article](#)

2161 Accesses | **23** Altmetric | [Metrics](#)

Abstract

Background

A substantial proportion of critically ill COVID-19 patients develop thromboembolic complications, but it is unclear whether higher doses of thromboprophylaxis are associated with lower mortality rates. The purpose of the study was to evaluate the association between initial dosing strategy of thromboprophylaxis in critically ill COVID-19 patients and the risk of

Патогенетические подходы к лечению SARS-CoV-2

III

Journal of
Cardiothoracic and Vascular Anesthesia

ORIGINAL ARTICLE | VOLUME 26, ISSUE 5, P849-856, OCTOBER 01, 2012

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

Haoyu Meng, MD • Ying Sun, MD • Jun Lu, MD • ... Zhaoyi Meng, MD • Melanie Scott, MD, PhD •

Quan Li, MD, PhD   • [Show all authors](#)

Published: January 20, 2012 • DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2011.11.006>

Conclusions

An exogenous surfactant may improve oxygenation over the first 24 hours after administration. However, treatment does not improve mortality and oxygenation over ≥ 120 hours after administration and results in a high rate of adverse effects.

Therefore, the present data suggest that an exogenous surfactant cannot be considered an effective adjunctive therapy in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome.

Патогенетические подходы к лечению SARS-CoV-2

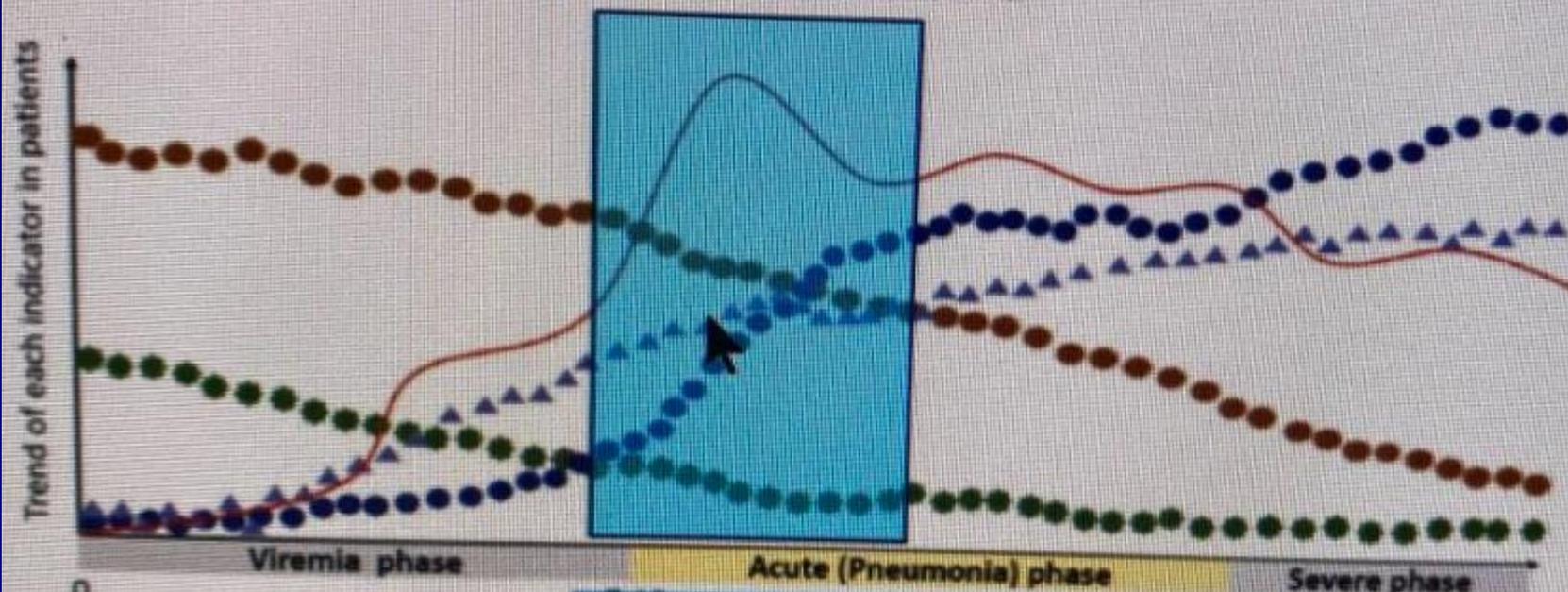
III

COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes?

L. Gattinoni¹, D. Chiumello², P. Caironi³, M. Busana¹, F. Romitti³, L. Brazzi⁴, L. Camporota⁵

Intensive Care Med. 2020;1-4. doi:10.1007/s00134-020-06033-2

терапевтическое окно



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

А.В. Аверьянов^{1,2}, д.м.н., профессор, Т.В. Клыпа¹, д.м.н., О.И. Балионис^{1,2}, М.В. Бычинин¹, к.м.н., А.В. Черняк², к.м.н., А.В. Троицкий¹, д.м.н., профессор

¹Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России

²Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России



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

А.В. Аверьянов^{1,2}, д.м.н., профессор, Т.В. Клыпа¹, д.м.н., О.И. Балионис^{1,2}, М.В. Бычинин¹, к.м.н., А.В. Черняк², к.м.н., А.В. Троицкий¹, д.м.н., профессор

¹Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России

²Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России

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

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

НД – различия между группами недостоверны.

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

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

Результаты сурфактант-терапии у пациентов, требующих респираторной поддержки

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

Вывод

- Сурфактант БЛ у больных COVID-19 с тяжелой дыхательной недостаточностью при ингаляционном введении , по-видимому, может предотвратить перевод пациентов на ИВЛ и уменьшить летальность

Спасибо за внимание!