

doi: 10.21518/1561-5936-2021-1-9-??

# Использование сурфактант-терапии в комплексном лечении острого респираторного дистресс-синдрома при COVID-19

Р.Р. Губайдуллин, д.м.н., А.П. Кузин, В.В. Кулаков

Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента РФ, Россия, Москва,

**Введение.** Пандемия COVID-19 привела к возникновению множества случаев вирусного поражения легких с развитием тяжелого острого респираторного синдрома с дыхательной недостаточностью. Несмотря на продолжительность пандемии, ни одна из лечебных тактик на данный момент не показала достаточную эффективность в соответствии с принципами доказательной медицины. Одним из возможных методов терапии пневмонии при COVID-19 мы считаем использование сурфактант-терапии у пациентов с тяжелой вирусной пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС).

**Цель работы.** Доказать клиническую эффективность и безопасность ингаляционного применения зарегистрированного препарата Сурфактант-БЛ в комплексной терапии ОРДС, развившегося вследствие COVID-19.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 38 пациентов с ассоциированной COVID-19 пневмонией тяжелого течения и ОРДС. Из них 20 пациентов получали стандартную терапию согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава РФ, версия 9. А 18 пациентов помимо стандартной терапии получали сурфактант-терапию. Использовался препарат Сурфактант-БЛ в соответствии с инструкцией по применению препарата по показанию «Профилактика развития острого респираторного дистресс-синдрома». С целью коррекции гипоксии применялся поэтапный подход нарастания агрессивности методов респираторной терапии. Использовали ингаляцию кислорода через лицевую маску с потоком 5–15 л/мин, высокопоточную оксигенотерапию через носовые канюли аппаратами Airvo 2, неинвазивную вентиляцию легких, инвазивную вентиляцию легких в соответствии с принципами протективной ИВЛ.

**Результаты и обсуждение.** Существенные различия между группами выявлены в частоте перевода на ИВЛ, летальности, длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и длительности госпитализации ( $p < 0,05$ ). Пациентам, получавшим сурфактант-терапию, потребовался перевод на ИВЛ в 22% случаев, а летальность составила 16%. В группе пациентов, получавших стандартную терапию без ингаляций сурфактанта, было переведено на ИВЛ 45%, а умерло 35%. Время пребывания в стационаре пациентов, получивших сурфактант-терапию, сократилось в среднем на 20%, а время их пребывания в ОРИТ – на 30%.

**Вывод.** Включение сурфактант-терапии в комплекс терапии тяжелой пневмонии и ОРДС при COVID-19 способно снижать прогрессирование дыхательной недостаточности, избегать использование искусственной вентиляции легких, сокращать длительность пребывания в ОРИТ и госпитализации, улучшать выживаемость данной когорты пациентов.

**Ключевые слова:** COVID-19, ОРДС, вирусная пневмония тяжелого течения, сурфактант, сурфактант-терапия

## ВВЕДЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция, вспышка которой произошла в конце 2019 г. в Китайской народной республике и в течение 2020 г. была диагностирована более чем в 170 странах, на данный момент является основной причиной избыточной смертности во всем мире. Пандемия COVID-19 привела к возникновению множества случаев вирусного поражения легких с развитием тяжелого острого респираторного синдрома с дыхательной недостаточностью примерно у 10% заболевших [1]. При этом COVID-19 – это абсолютно новый патоген, который оказался высококонтагиозным, способным быстро распространяться в популяции и оказывать огромное негативное влияние не только на здоровье людей, но и на экономику, сферу здравоохранения и общество в целом [2]. В исследовании С. Huang et al. было показано, что летальность при развитии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) COVID-19 может достигать 65–70% и обусловлена она чаще всего дыхательной недостаточностью или сочетанием развития дыхательной и сердечной недостаточности вследствие повреждения миокарда и усугубления хронической сердечной недостаточности [3]. L.E. Gralinski et al. продемонстрировали, что смертность от COVID-19 в значительной степени объясняется развитием острого вирусного пневмонита, который переходит в ОРДС [4]. При этом несмотря на то что пандемия COVID-19 продолжается уже практически 13 месяцев, ни одна из лечебных тактик на данный момент не показала достаточную эффективность в соответствии

с принципами доказательной медицины. Среди наиболее часто используемых и изучаемых терапевтических воздействий: применение гипериммунной плазмы реконвалесцентов, моноклональные антитела к ключевым факторам цитокинового шторма, противовирусные агенты (ремдесивир, фавипиравир), плазмообменные технологии и др. Одним из возможных методов поиска решения по терапии пневмонии при COVID-19 мы считаем использование полученных ранее в клинических исследованиях данных об эффективности сурфактант-терапии у пациентов с тяжелой вирусной пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) [5].

Патогенные коронавирусы, включая SARS-CoV, MERS-CoV, а теперь и SARS-CoV-2, используют АПФ2-рецепторы легких для проникновения в организм человека и его инфицирования [6]. Наибольшее количество рецепторов АПФ2 содержат альвеолоциты II типа, которые и становятся главной мишенью при COVID-19 [6]. Вирус индуцирует их гибель, что, в свою очередь, всегда сопровождается выраженным снижением синтеза легочного сурфактанта [7, 8]. При изучении патоморфологической картины легких пациентов, погибших от COVID-19, была отмечена схожесть с данными, получаемыми при аутопсии легких пациентов, погибших от утопления [4]. Биопсия и посмертные образцы легких при COVID-19 выявляют диффузное альвеолярное повреждение, воспаление в альвеолярных стенках, десквамацию альвеолоцитов II типа, эндотелиальное повреждение, микроангиопатию, снижение

уровня сурфактанта в легких и ингибирование его образования [9–12]. J.R. Wright поясняет, что белки легочного сурфактанта не только обеспечивают снижение поверхностного натяжения альвеол, препятствуя их коллабированию и развитию микроателектазов, но и способны играть иммуномодулирующую роль против некоторых респираторных патогенов [13]. Среди белков легочного сурфактанта белки SP-A и SP-D в основном обеспечивают иммунные ответы, тогда как белки SP-B и SP-D играют роль в поддержании эффективного респираторного газообмена [14]. При COVID-19 в легких обнаружено нарушение регуляции синтеза белков сурфактанта, что вполне вероятно играет роль в утяжелении течения заболевания [15]. Соответственно по крайней мере теоретически существуют веские основания предполагать, что сурфактант-терапия COVID-19 окажется крайне эффективной.

Стоит отметить, что в прошлом сурфактант-терапия применялась и показала эффективность при комплексной терапии вторичного дефицита легочного сурфактанта, развившегося вследствие воздействия как прямых, так и непрямых факторов повреждения легких [16]. Сурфактант-терапию использовали с положительным эффектом для лечения острого респираторного дистресс-синдрома при сепсисе, термоингаляционной травме, панкреатите, после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения [17, 18]. Патогенетическое обоснование сурфактант-терапии при ОРДС послужило поводом для ее применения во время

эпидемии гриппа А/Н1N1 [19–21]. Использование препаратов легочного сурфактанта сопровождалось четкими положительными клиническими эффектами: улучшались газообмен и показатели оксигенации артериальной крови, избегался перевод пациентов на искусственную вентиляцию легких и экстракорпоральную мембранную оксигенацию, смягчались параметры ИВЛ, уменьшалось время нахождения больных на ИВЛ и снижалась смертность от ОРДС [22]. В ходе параллельно проводимых экспериментальных исследований были выявлены дополнительные терапевтические воздействия экзогенной сурфактант-терапии при лечении тяжелых вирусных пневмоний. Так, компоненты экзогенного легочного сурфактанта оказались способны блокировать адгезию вируса гриппа А/Н1N1 к мембранам клеток бронхиального эпителия, снижать гибель клеток и продукцию цитокинов [23, 24].

На сегодняшний день единственным препаратом экзогенных сурфактантов для использования у взрослых является препарат Сурфактант-БЛ (ООО «Биосурф», Россия). С 2003 г. данный препарат официально разрешен для применения в России при лечении ОРДС у взрослых пациентов. Препарат был разработан в виде оригинального природного сурфактанта на основе легких крупного рогатого скота, максимально приближенного по своему составу к легочному сурфактанту человека [25]. Основное патогенетическое обоснование применения препарата Сурфактант-БЛ при COVID-19: экзогенный сурфактант, восполняя дефицит собственного сурфактанта пациента, препятствует коллапсу и ателектазированию альвеол легких, восстанавливает нормальную проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны, оказывает опосредованное противовирусное действие [26, 27].

Вышеуказанные патофизиологические обоснования, экспериментальные и клинические подтверждения

послужили основанием для применения нами Сурфактанта-БЛ в терапии тяжелого ОРДС COVID-19.

**Цель исследования** – доказательство клинической эффективности и безопасности ингаляционного применения зарегистрированного препарата Сурфактант-БЛ в комплексной терапии ОРДС, развившегося вследствие COVID-19.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения в исследование: 1) подписанное информированное согласие; 2) вероятный (наличие клинической картины COVID-19 в сочетании с характерными изменениями в легких по данным КТ) или подтвержденный (ПЦР на РНК SARS-CoV-2) случай COVID-19; 3) ОРДС, установленный в течение не более 24 ч до скрининга и подтвержденный на скрининге по адаптированным Берлинским критериям [28]; 4) отсутствие показаний для немедленной интубации и проведения ИВЛ. Критерии не включения: 1) ОРДС вследствие других вирусных инфекций и вызванный внелегочными причинами; 2) подозреваемая активная неконтролируемая бактериальная, грибковая, вирусная или другая инфекция, кроме COVID-19; 3) любые

аутоиммунные заболевания, туберкулез, хроническая болезнь почек 4-й стадии, онкологические заболевания, ВИЧ-инфекция. Согласно критериям, в исследование были включены 38 пациентов. Все пациенты находились на лечении в ОРИТ ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ. Из них 20 пациентов получали стандартную терапию согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Минздрава РФ, версия 9. При этом 18 пациентов помимо стандартной терапии получали сурфактант-терапию. Использовался препарат Сурфактант-БЛ в соответствии с инструкцией по применению препарата по показанию «Профилактика развития острого респираторного дистресс-синдрома». Препарат Сурфактант-БЛ пациенты получали в виде ингаляции эмульсии препарата через mesh-небулайзер (Aerogen Solo, Ирландия) по схеме: по 150 мг каждые 12 ч в 1-е, 2-е, 3-е, 4-е и 5-е сутки периода терапии в одно и то же время  $\pm 1$  ч. Эмульсию препарата Сурфактант-БЛ для ингаляционного введения готовили непосредственно

**ТАБЛИЦА 1.** Характеристика пациентов на момент включения в протокол исследования

Показатель	Группа 1: СТ (n = 20)	Группа 2: СТ + Сурфактант (n = 18)	P
Пол м/ж	9/11	9/9	НД
Возраст (лет)	62 (49–72)	64 (51–73)	НД
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	31,1 (27,2–34,1)	30,9 (27,9–34,2)	НД
День заболевания от начала симптомов	7 (4–9)	7 (4–9)	НД
Степень поражения на КТ	3,3 (3–4)	3,5 (3–4)	НД
PaO <sub>2</sub> (мм рт. ст.)	61 (50–71)	59 (49–69)	НД
Уровень лейкоцитов крови ( $\times 10^9/\text{л}$ )	8,3 (5,2–9,7)	8,1 (5,7–9,4)	НД
Число лимфоцитов крови ( $\times 10^9/\text{л}$ )	0,65 (0,42–0,9)	0,72 (0,48–0,9)	НД
С-реактивный белок (мг/л)	88 (44–130)	79 (46–115)	НД
Ферритин (мкг/л)	725 (600–882)	732 (580–857)	НД
D-димер (мкг/мл)	0,99 (0,41–1,7)	0,88 (0,25–1,6)	НД

Примечание. СТ – стандартная терапия. НД – различия между группами недостоверны.

перед применением в соответствии с инструкцией по приготовлению и использованию лекарственного препарата. С целью коррекции гипоксии применяли ингаляцию кислорода через лицевую маску с потоком 5–15 л/мин. При неэффективности кислородотерапии использовали неинвазивные методы респираторной терапии: высокопоточную оксигенотерапию через носовые канюли аппаратами Airvo 2 (Fisher & Paykel, США), неинвазивную вентиляцию легких (НИВЛ, опция аппаратов Dräger Savina, Германия; Puritan Bennett 840, США), инвазивную вентиляцию легких в соответствии с принципами протективной ИВЛ (аппараты Dräger Savina, Германия; Puritan Bennett 840, США). Группы не отличались между собой по полу, возрасту, индексу массы тела, степени поражения легких по данным КТ, уровню газов артериальной крови и сатурации крови кислородом, уровню лейкоцитов, лимфоцитов, ферритина, СРБ и D-димера в крови (табл. 1). Статистический анализ различий между группами проводился при помощи критерия Пирсона ( $\chi^2$ ), динамика различий оценивалась критерием Манна – Уитни с использованием программы STATISTICA для Windows 10.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты анализа двух групп представлены в табл. 2. Ни у одного из пациентов не было отмечено негативных эффектов или непереносимости ингаляционного сурфактанта, потребовавшего отмены или коррекции дозы препарата. В группе пациентов, которым помимо стандартной терапии проводилась сурфактант-терапия на 6-й день от начала терапии, т.е. после проведенного полного пятидневного курса ингаляций препаратом Сурфактант-БЛ в дозировке 300 мг/сут, отмечена достоверно лучшая оксигенация артериальной крови, что выражалось в значимо более высоких показателях сатурации крови кислородом и напряжения кислорода в артериальной

ТАБЛИЦА 2. Основные показатели и исходы в группах 1 и 2

Показатель	Группа 1: СТ (n = 20)	Группа 2: СТ + Сурфактант (n = 18)	P
Длительность госпитализации (дни)	24 (18–32)	19 (16–25)	< 0,05
Длительность пребывания в ОРИТ (дни)	13 (9–15)	10 (8–12)	< 0,05
Переведены на ИВЛ (n / %)	9 / 45%	4 / 22%	< 0,05
Длительность ИВЛ (дней)	10 (7–15)	11 (7–17)	НД
Умерли (n / %)	7 / 35%	3 / 16%	< 0,05
Выписаны (n / %)	13 / 65%	15 / 84%	< 0,05
PaO <sub>2</sub> (мм рт. ст.) на 6-й день от начала терапии	81,5 (65–95)	95,4 (85–114)	< 0,05
SpO <sub>2</sub> в % на 6-й день от начала терапии	92% (88–94%)	96% (91–98%)	< 0,05
Уровень лейкоцитов крови ( $\times 10^9$ /л) на 6-й день от начала терапии	7,2 (5,0–9,1)	7,6 (5,1–9,0)	НД
Число лимфоцитов крови ( $\times 10^9$ /л) на 6-й день от начала терапии	0,9 (0,7–1,2)	0,92 (0,88–1,1)	НД
С-реактивный белок (мг/л) на 6-й день от начала терапии	12 (4–22)	9 (3–18)	НД
Ферритин (мкг/мл) на 6-й день от начала терапии	529 (470–667)	382 (260–468)	< 0,05
Д-димер (мкг/мл) на 6-й день от начала терапии	0,66 (0,35–0,9)	0,3 (0,15–0,63)	< 0,05

Примечание. СТ – стандартная терапия. НД – различия между группами недостоверны.

крови. Показатели числа лейкоцитов, лимфоцитов и С-реактивного белка в крови достоверно не отличались между группами. При этом в группе пациентов, получавших терапию сурфактантом, были выявлены достоверно более низкие показатели D-димера и ферритина крови, что также может быть маркером улучшения газообмена, разрешения дыхательной недостаточности при ОРДС COVID-19. Существенные различия между группами выявлены в частоте перевода на ИВЛ, летальности, длительности пребывания в ОРИТ и длительности госпитализации. Пациентам, получившим сурфактант-терапию, потребовался перевод на ИВЛ в 22% случаев, а летальность составила 16%. В группе пациентов, получавших стандартную терапию без ингаляций сурфактанта, было переведено на ИВЛ 45%, а умерло 35%. В то же время длительность ИВЛ достоверно не отличалась между группами. Время пребывания в стационаре

пациентов, получавших сурфактант-терапию, сократилось в среднем на 20%, а время их пребывания в ОРИТ – на 30%. Т.е. пациенты, получавшие сурфактант-терапию, находились достоверно меньше времени в ОРИТ и в стационаре. Полученные результаты позволяют утверждать, что добавление сурфактант-терапии к стандартной схеме лечения ОРДС COVID-19 предупреждает дальнейшее повреждение легких, прогрессирование дыхательной недостаточности, сокращает частоту перевода на инвазивную вентиляцию легких, что в конечном итоге снижает летальность от ОРДС COVID-19, длительность пребывания в ОРИТ и госпитализации. Несмотря на то что имеется малый объем выборки, что не позволяет, в свою очередь, безапелляционно говорить о статистически достоверных различиях между группами, данная тенденция вполне очевидна и стоит подтвердить, что технология ингаляционной терапии

сурфактантом при COVID-19 имеет точку приложения и оказывает положительные эффекты. Вполне вероятно, данные эффекты связаны с тем, что при COVID-19 альвеолоциты II типа служат входными воротами для нового коронавируса. При этом происходят повреждение альвеолярного эпителия, дегенерация и снижение продукции сурфактанта, коллапс альвеол [29, 30]. При COVID-19 развивается атипичная форма ОРДС, когда при сохранении механических свойств и compliance легких отмечается развитие тяжелой гипоксемии, что сходно с острым респираторным дистресс-синдромом новорожденных, напрямую связанным с дефицитом

сурфактанта и требующим его экзогенного введения при терапии [31, 32]. Поэтому ингаляции препарата Сурфактант-БЛ оказывают положительное влияние на оксигенацию, нормализуют вентиляционно-перфузионные отношения в легких, предупреждают дальнейшее прогрессирование повреждения легких и дыхательной недостаточности при COVID-19. Вполне вероятно, что важным фактором, определяющим эффективность этого механизма лечебного воздействия, является лекарственная форма препарата Сурфактант-БЛ, которая максимально приближена к свойствам нативного легочного сурфактанта человека [33, 34].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наше исследование показало, что включение сурфактант-терапии в комплекс терапии тяжелой пневмонии и ОРДС при COVID-19 способно снижать прогрессирование дыхательной недостаточности, избегать использования искусственной вентиляции легких, сокращать длительность пребывания в ОРИТ и длительность госпитализации, улучшать выживаемость данной когорты пациентов. Необходимо отметить, что для окончательного подтверждения результатов нашего исследования требуется проведение рандомизированных контролируемых исследований в будущем.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Sharma A., Tiwari S., Deb M.K., Marty J.L. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): A Global Pandemic and Treatment Strategies. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(2):106054. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106054.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Gralinski L.E., Baric R.S. Molecular Pathology of Emerging Coronavirus Infections. *J Pathol.* 2015;235(2):185–195. doi: 10.1002/path.4454.
- Алексеев А.М., Яковлев А.А., Швечкова М.В., Сейлиев А.А., Волчков В.А., Розенберг О.А. Сурфактант-терапия пневмонии и ОРДС, ассоциированных с вирусом А/Н1N1. *Забайкальский медицинский журнал.* 2011;(1):23–27. Режим доступа: <https://biosurf.ru/upload/iblock/2dc/2dcd0e7ecb1b23fba665cff03461824a.pdf>.
- Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a Cell Biology Perspective. *Eur Respir J.* 2020;55(4):2000607. doi: 10.1183/13993003.00607-2020.
- Numata M., Mitchell J.R., Tipper J.L., Brand J.D., Trombley J.E., Nagashima Y. et al. Pulmonary Surfactant Lipids Inhibit Infections with the Pandemic H1N1 Influenza Virus in Several Animal Models. *J Biol Chem.* 2020;295(6):1704–1715. doi: 10.1074/jbc.RA119.012053.
- Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological Findings of COVID-19 Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Dushianthan A., Goss V., Cusack R., Grocott M.P., Postle A.D. Altered Molecular Specificity of Surfactant Phosphatidylcholine Synthesis in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Respir Res.* 2014;15(1):128. doi: 10.1186/s12931-014-0128-8.
- Wheeler D.S., Wong H.R., Shanley T.P. (eds). *The Respiratory Tract in Pediatric Critical Illness and Injury.* London: Springer-Verlag; 2009. XIV, 254. doi: 10.1007/978-1-84800-925-7.
- Mulugeta S., Nureki S., Beers M.F. Lost after Translation: Insights from Pulmonary Surfactant for Understanding the Role of Alveolar Epithelial Dysfunction and Cellular Quality Control in Fibrotic Lung Disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;309(6):L507–525. doi: 10.1152/ajplung.00139.2015.
- Walther F.J., Gordon L.M., Waring A.J. Advances in Synthetic Lung Surfactant Protein Technology. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13(6):499–501. doi: 10.1080/17476348.2019.1589372.
- Wright J.R. Immunoregulatory Functions of Surfactant Proteins. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(1):58–68. doi: 10.1038/nri1528.
- Ikegami M. Surfactant Catabolism. *Respirology.* 2006;11 Suppl:S24–27. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00803.x.
- Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
- Günther A., Siebert C., Schmidt R., Ziegler S., Grimminger F., Yabut M. et al. Surfactant Alterations in Severe Pneumonia, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Cardiogenic Lung Edema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(1):176–184. doi: 10.1164/ajrcm.153.1.8542113.
- Bautin A., Khubulava G., Kozlov I., Poptov V., Osovskikh V., Seiliev A. et al. Surfactant Therapy for Patients with ARDS after Cardiac Surgery. *J Liposome Res.* 2006;16(3):265–272. doi: 10.1080/08982100600850997.
- Rosenberg O.A., Bautin A.E., Seiliev A.A. Late Start of Surfactant Therapy and Surfactant Drug Composition as Major Causes of Failure of Phase III Multi-Center Clinical Trials of Surfactant Therapy in Adults with ARDS. *Intern J Biomed.* 2018;(8):253–254. doi: 10.21103/Article8(3)\_LE.
- Busani S., Girardis M., Biagioni E., Pasetto A., Sambri V. 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. doi: 10.1164/ajrcm.182.10.1334.
- Kula R., Maca J., Sklienka P., Tichy J., Szturz P., Jahoda J. et al. Exogenous Surfactant as a Component of Complex Non-ECMO Therapy of ARDS Caused by Influenza A Virus (2009 H1N1). *Bratislav Lek Listy.* 2011;112(4):218–222. Available at: <http://bmj.fmed.uniba.sk/2011/11204-14.pdf>.

# СУРФАКТАНТ-БЛ

## НЕЗАМЕНИМАЯ ПОМОЩЬ ЛЕГКИМ



**Единственный в мире отечественный препарат легочного сурфактанта с зарегистрированными показаниями к применению в комплексной терапии и профилактике ОРДС у взрослых,**

**развившегося вследствие прямого или непрямого повреждения легких, в том числе вирусной инфекции**

**БИСУРФ®**

ООО «Биосурф»  
197758, Россия, г. Санкт-Петербург,  
пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70  
E-mail: [info@biosurf.ru](mailto:info@biosurf.ru)  
Руководитель разработки: д.м.н., проф.  
Розенберг Олег Александрович  
Тел./факс: +7 (812) 596-87-87  
E-mail: [rozenberg@biosurf.ru](mailto:rozenberg@biosurf.ru)



АО «СЕЛЛАРТ»  
123001, Россия, г. Москва,  
Трехпрудный пер., д. 9, стр. 1, офис 4  
Тел.: 8 (800) 777-40-17  
E-mail: [info@sellart.pro](mailto:info@sellart.pro)  
[www.sellart.pro](http://www.sellart.pro)

Реклама

Входит в перечень ЖНВЛП  
Регистрационное удостоверение Р N003383/01-230710

21. Witczak A., Prystupa A., Kurys-Denis E., Borys M., Czuczwar M., Niemcewicz M. et al. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Complicating Influenza A/H1N1v Infection – A Clinical Approach. *Ann Agric Environ Med*. 2013;20(4):820–822. Available at: <http://www.aaem.pl/Acute-respiratory-distress-syndrome-ARDS-complicating-influenza-A-H1N1-infection,72024,0,2.html>.
22. Алексеев А.М., Шупинский О.В., Храпов К.Н. Интенсивная терапия больных с тяжелым течением гриппа А(H1N1), осложненного пневмонией. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2009;6(6):35–39. Режим доступа: <http://www.biosurf.ru/upload/iblock/4ce/4cea5aa8d32d3e2falec58983d467ea.pdf>.
23. Numata M., Kandasamy P., Nagashima Y., Posey J., Hartshorn K., Woodland D., Voelker D.R. Phosphatidylglycerol Suppresses Influenza A Virus Infection. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;46(4):479–487. doi: 10.1165/rcmb.2011-0194OC.
24. Fukushi M., Yamashita M., Miyoshi-Akiyama T., Kubo S., Yamamoto K., Kudo K. Laninamivir Octanoate and Artificial Surfactant Combination Therapy Significantly Increases Survival of Mice Infected with Lethal Influenza H1N1 Virus. *PLoS One*. 2012;7(8):e42419. doi: 10.1371/journal.pone.0042419.
25. Розенберг О.А., Данилов Л.Н., Волчков В.А., Лебедева Е.С., Дубровская В.Ф., Валькович А.А. и др. Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов легочного сурфактанта. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1998;126(10):455–458. Режим доступа: <https://biosurf.ru/upload/iblock/549/549b47d36c944534286194a010a8a1ab.pdf>.
26. Pramod K., Kotta S., Jijith U.S., Aravind A., Abu Tahir M., Manju C.S., Gangadharappa H.V. Surfactant-Based Prophylaxis and Therapy against COVID-19: A Possibility. *Med Hypotheses*. 2020;143:110081. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110081.
27. Mirastschijski U., Dembinski R., Maedler K. Lung Surfactant for Pulmonary Barrier Restoration in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:254. doi: 10.3389/fmed.2020.00254.
28. Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., Ferguson N.D., Caldwell E., Fan E. et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526–2533. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
29. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика*. 2020;11(2):21–37. doi: 10.17816/clinpract34849.
30. Takano H. Pulmonary Surfactant Itself Must Be a Strong Defender against SARS-CoV-2. *Med Hypotheses*. 2020;144:110020. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110020.
31. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M., Busana M., Rossi S., Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(10):1299–1300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
32. Koumbourlis A.C., Motoyama E.K. Lung Mechanics in COVID-19 Resemble Respiratory Distress Syndrome, Not Acute Respiratory Distress Syndrome: Could Surfactant Be a Treatment? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(4):624–626. doi: 10.1164/rccm.202004-1471LE.
33. Rosenberg O., Seiliev A., Zhuikov A. Lung Surfactants: Correlation between Biophysical Characteristics, Composition and Therapeutic Efficacy. In: Gregoriadis G. (ed.). *Liposome Technology*. 3<sup>rd</sup> ed. Informa Healthcare, Taylor & Francis Group; 2006. Vol. III, ch. 17, pp. 317–346. doi: 10.1201/9781420005875-69.
34. Van Iwaarden F.J., van Golde L.M.J. Pulmonary Surfactant and Lung Defense. In: Robertson B., Tausch H.W. (eds.). *Surfactant Therapy for Lung Disease. Lung Biology in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker Inc; 1995, Vol. 84. pp. 75–84.