

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА СУРФАКТАНТА
В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА**

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Баутин А.Е.

2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ	5
1.1 Определение и диагностические критерии острого респираторного дистресс-синдрома	5
1.2 Эпидемиология острого респираторного дистресс-синдрома.....	6
1.3 Этиология и патогенез острого респираторного дистресс- синдрома.....	6
1.4 Повреждение комплекса легочного сурфактанта при остром респираторном дистресс-синдроме.....	8
2. СОВРЕМЕННАЯ КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА	10
2.1 Респираторная поддержка как основа интенсивной терапии острого респираторного дистресс-синдрома	10
2.1.1 Концепция «безопасной искусственной вентиляции легких»..	10
2.1.2 Концепция «открытого легкого»	11
2.1.3 Вентиляция легких в положении лежа на животе	16
3. СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИЯ ОРДС.....	18
3.1 Эндобронхиальное введение препарата Сурфактант-БЛ.....	21
3.2 Методика сочетания маневра мобилизации альвеол с эндобронхиальным введением препарата сурфактанта.....	22

4. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ СУРФАКТАНТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ВИРУСНЫХ ПНЕВМОНИЙ.....	24
4.1 Патогенетическое обоснование и экспериментальные данные, подтверждающие эффективность применения препаратов экзогенного сурфактанта при вирусных пневмониях	24
4.2 Препараты легочного сурфактанта в комплексной терапии пневмонии, вызванной вирусом гриппа А/Н1N1	26
4.3 Препараты легочного сурфактанта в комплексной терапии пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2.....	28
4.3.1 Ингаляционное введение препарата Сурфактант-БЛ	30
4.3.2 Результаты применения Сурфактанта-БЛ в комплексной терапии пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2	33
Список использованных источников литературы	36
Список сокращений	42

1. ОСТРЫЙ РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ

1.1. Определение и диагностические критерии острого респираторного дистресс-синдрома

В 2011 г. Европейское общество интенсивной медицины (European Society of Intensive Care Medicine) инициировало работу международной согласительной комиссии экспертов по разработке современного определения ОРДС (The ARDS Definition Task Force). Результатом стало опубликованное в 2012 г. так называемое «Берлинское определение ОРДС» (The Berlin definition of ARDS, 2012) [1]. Это определение поддерживается и в клинических рекомендациях Федерации анестезиологов и реаниматологов России по диагностике и лечению ОРДС [2]. ОРДС – форма острого диффузного повреждения легких, для которого характерно воспаление с повышением проницаемости сосудов и снижением аэрации легочной паренхимы. В указанных документах предлагаются следующие диагностические критерии ОРДС:

1. Временной интервал: возникновение синдрома (новые симптомы или усугубление симптомов поражения легких) в пределах 1 недели от момента действия известного причинного фактора.
2. Данные визуализации органов грудной клетки: наличие двусторонних затемнений, которые нельзя объяснить выпотом, ателектазом, узлами.
3. Механизм отека: дыхательную недостаточность (ДН) нельзя объяснить сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью. Если факторов риска сердечной недостаточности нет, необходимы дополнительные исследования, прежде всего эхокардиография.

4. Нарушение оксигенации:

4.1. Легкая степень: $200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст. при ПДКВ или $CPAP \geq 5$ см вод. ст.

4.2. Средняя степень: $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт. ст. при ПДКВ или $CPAP \geq 5$ см вод. ст.

4.3. Тяжелая степень: $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ мм рт. ст. при ПДКВ или $CPAP \geq 5$ см вод. ст.

Тяжесть течения ОРДС является достоверным прогностическим предиктором. Так, летальность при легкой степени синдрома (ОРДСлс) составляет 27% (24–30%), при ОРДС средней степени (ОРДСсс) – 32% (29–34%), а при ОРДС тяжелой степени (ОРДСтс) – 45% (42–48%) [Acute].

1.2 Эпидемиология острого респираторного дистресс-синдрома

Ежегодная частота развития ОРДС оказалась равной 33,8 на 100 000 населения в США, 5 на 100 000 в Финляндии и 7,2 на 100 000 в Испании и Исландии [3]. В России ежегодно отмечается от 15 000 до 25 000 случаев ОРДС [4].

1.3 Этиология и патогенез острого респираторного дистресс-синдрома

Вне зависимости от исходных причин поражения и различных начальных механизмов патогенеза в основе ОРДС лежат дисфункция эндотелия капиллярного русла легких и повреждение альвеолярного эпителия с последующим развитием интерстициального и альвеолярного отека легких в сочетании с образованием обширных регионов микроателектазирования [1; 2; 4].

В соответствии с превалирующими этиологическими факторами сегодня выделяют прямые и непрямые формы ОРДС, иногда называемые легочными и внелегочными [1; 2; 4]. Прямой ОРДС (ОРДСпр) развивается при воздействии первичных специфичных повреждающих факторов. Примерами могут служить аспирация гастроинтестинального содержимого, утопление, ингаляция токсических веществ (продуктов горения, двуокси азота, соединений аммония и пр.), тупая травма груди, жировая эмболия. Считается, что прямая форма ОРДС более распространена, чем непрямая, и на ее долю приходится до 55–75% всех случаев ОРДС [4]. Непрямой ОРДС (ОРДСнепр) инициируется воздействием неспецифичных факторов, в большинстве случаев поражающих аэрогематический барьер со стороны кровотока. Наиболее частыми причинами ОРДСнепр считаются сепсис, панкреонекроз, сочетанная травма, массивные трансфузии эритромаксы и свежзамороженной плазмы (СЗП), перенесенная ишемия с последующей реперфузией, длительное ИК [4].

Ведущим патогенетическим механизмом развития ОРДС является воспалительная реакция с начальным преобладанием локального течения при ОРДСпр, в то время как для ОРДСнепр актуальна тяжелая генерализованная форма воспаления [1; 2; 4; 5]. Со стороны сосудистой части аэрогематического барьера отмечается повышение проницаемости эндотелия для плазмы и нейтрофилов. Со стороны альвеолярной части аэрогематического барьера при воспалении нарушаются процессы альвеолярного клиренса.

Для ОРДСпр на начальных этапах развития более актуален клеточный локальный компонент воспаления. Среди иммунокомпетентных клеток роль инициаторов сегодня отводится альвеолярным макрофагам, активация которых привлекает в альвеолярное пространство

нейтрофилы и макрофаги из сосудистого русла. Результатом взаимодействия указанных клеток становится синтез и секреция широкого спектра биологически активных веществ: протеаз, активных форм кислорода, эйкозаноидов и цитокинов. Следствием происходящей на этом фоне гибели альвеолоцитов II типа (АII) становится снижение синтеза сурфактанта, что приводит к спадению альвеол и появлению зон микроателектазирования.

При ОРДСнепр первоначальное повреждение аэрогематического барьера более связано с гуморальным компонентом генерализованного воспаления, запущенного сепсисом, панкреонекрозом, длительным ИК и пр. [5]. Важным следствием индуцированного цитокинами повышения проницаемости альвеолокапиллярной мембраны становится выход белков плазмы в альвеолярное пространство с последующим повреждением сурфактанта.

Описанные выше механизмы повреждения на молекулярном и клеточном уровнях, вызванные сочетанием локального и генерализованного воспаления, приводят к развитию альвеолярного и интерстициального отека легких, а также появлению мозаичных зон микроателектазирования. Таким образом, возникают две ведущие причины дыхательной недостаточности при ОРДС: тяжелые нарушения газообмена вследствие коллабироваия альвеол и шунтирования венозной крови, а также выраженное снижение растяжимости легких [1; 2; 4; 5].

1.4 Повреждение комплекса легочного сурфактанта при остром респираторном дистресс-синдроме

Патофизиологические процессы, лежащие в основе развития ОРДС, приводят к структурным нарушениям в системе сурфактанта и сниже-

нию его содержания в легких, т.е. вторичному дефициту, что является важнейшей причиной развития микроателектазирования и гипоксемии. Однако эти изменения ответственны не только за нарушения газообмена, но также вносят вклад в снижение растяжимости легких и уменьшение местной резистентности к инфекции.

При ОРДС значительно подавлена способность бронхоальвеолярной жидкости снижать поверхностное натяжение, а ее состав обеднен фосфолипидами, жирными кислотами и нейтральными липидами [6]. Кроме того, на фоне ОРДС имеются качественные изменения фосфолипидов сурфактанта: увеличение содержания минорных компонентов и ненасыщенных жирных кислот. Значимым изменениям при ОРДС подвергается и протеиновый компонент комплекса легочного сурфактанта. Снижается содержание сурфактант-ассоциированных белков (САБ), причем в большей мере это касается САБ типов А, В и С (САБ-А, САБ-В, САБ-С).

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 [6].

Кроме того, синтез сурфактанта снижается вследствие повреждения и гибели АII под воздействием гуморальных факторов воспаления и активированных нейтрофилов.

2. СОВРЕМЕННАЯ КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

2.1 Респираторная поддержка как основа интенсивной терапии острого респираторного дистресс-синдрома

Почти полувековой период интенсивного изучения особенностей респираторной терапии при лечении ОРДС позволяет сформулировать 3 концептуальных положения: 1) респираторная поддержка является основой интенсивной терапии ОРДС; 2) респираторная поддержка сама по себе может служить причиной повреждения легких и утяжеления течения заболевания; 3) тактика респираторной поддержки при ОРДС должна учитывать индивидуальные особенности клинического случая [7].

В настоящее время при проведении респираторной терапии ОРДС общепризнанными считаются требования соблюдения положений концепции «безопасной ИВЛ» и поддержания по возможности альвеол в расправленном состоянии [1; 2; 4; 7].

2.1.1 Концепция «безопасной искусственной вентиляции легких»

Современная концепция о возможности повреждения легких при ОРДС собственно искусственной вентиляцией была в значительной мере иницирована работами L. Gattinoni и соавт., основанными на данных рентгеновской компьютерной томографии (КТ) [8]. Авторы показали, что при ОРДС в легких одновременно присутствуют регионы с различным состоянием альвеолярного аппарата: 1) зоны, принимающие участие в дыхании и не спадающие при выдохе; 2) зоны, в которых альвеолы заполнены

экссудатом и не участвуют в дыхании даже при использовании высокого давления; 3) зоны, где альвеолы спорадически расправляются при вдохе, но спадаются при выдохе; большая часть из них не участвует в дыхании, но при использовании высокого внутрилегочного давления их раскрытие возможно. Считалось, что зоны 2 и 3 типов ответственны за внутрилегочное шунтирование. Использование высоких давлений и объемов при вентиляции легких с подобным неоднородным повреждением ведет к перерастяжению и повреждению альвеол (волюмо- и баротравма) [1; 2; 4; 7]. Зоны третьего типа, вовлеченные в циклический процесс коллабирования-раскрытия, рассматривались как морфологические субстраты биотравмы, связанной с активацией нейтрофилов и секрецией медиаторов воспаления. При использовании традиционной ИВЛ с большими дыхательными объемами и высокой амплитудой колебаний внутрилегочного давления развивался комплекс указанных выше повреждений, получивший название вентилятор-ассоциированного повреждения легких.

Метод ИВЛ с ограничением дыхательного объема (ДО) и пикового давления (P_{peak}) для предотвращения повреждения легких убедительно подтвердил свою эффективность в 1999 г. при анализе протокола National Institutes of Health (NIH) ARDS Network trial [9]. Летальность в группе малого ДО (6 мл/кг) составила 31,3%, а в группе контроля (ДО 12 мл/кг) – 39,8%. Подобный подход с ограничением ДО и P_{peak} в англоязычной литературе получил название «lung protective ventilation strategy», в работах отечественных авторов – «безопасная ИВЛ».

2.1.2 Концепция «открытого легкого»

В развитие вентилятор-ассоциированного повреждения легких существенный вклад вносит циклический процесс коллабирования-рас-

крытия ателектазированных зон. Концепция «открытого легкого» подразумевает респираторный подход, который, с одной стороны, позволяет расправить спавшиеся альвеолы, возобновить в них газообмен и снизить шунтирование, с другой – предотвратить их коллабирование во время фазы выдоха. Метод респираторной терапии, реализующий этот подход, назван маневром рекруитмента (от англ. to recruit – восстанавливать, пополнять); в отечественной литературе чаще используются термины «маневр мобилизации альвеол» (ММА) и «маневр открытия легких».

Сегодня известно более десятка различных модификаций ММА с различной сложностью диагностического и респираторного обеспечения метода. Мы считаем наиболее эффективным и отвечающим индивидуальным особенностям пациента способ, предложенный В. Lachmann [10].

ММА состоит из следующих этапов: 1) Постепенное увеличение давления вдоха (P_{insp}) до величины, при которой происходит раскрытие зон микроателектазирования. Этот момент характеризуется значительным ростом оксигенации артериальной крови, а значение соответствующего давления получило название точки раскрытия. Обычно точка раскрытия достигается при P_{reak} , равном 55–60 см вод. ст. 2) Постепенное снижение P_{insp} до повторного развития коллабирования альвеол в зонах ателектазирования. Этот момент характеризуется падением оксигенации, а значение давления получило название точки закрытия. 3) Вновь повторяется раскрытие альвеол, при этом уровень ПДКВ устанавливается выше определенной ранее точки закрытия. 4) Продолжение ИВЛ с исходными параметрами и уровнем ПДКВ, превышающим значение точки закрытия.

Ниже приводится детальное описание методики ММА, которая на протяжении последнего десятилетия используется в отделениях реанимации и интенсивной терапии НМИЦ им. В.А. Алмазова (Рисунок 1).

1. Перед проведением ММА необходимо обеспечить седацию и миорелаксацию. Для седации может быть использован пропофол в виде постоянной инфузии в дозе 2,5–4 мг/кг/ч. Миорелаксация на время выполнения ММА обеспечивается введением пипекурония бромидом в дозе 0,07 мг/кг. За 10 мин до выполнения ММА устанавливают FiO_2 , достаточную для поддержания SpO_2 на уровне 90–95% (рисунок 1, этап А).

2. Переводят аппарат ИВЛ в режим контроля по давлению. Уровень ПДКВ устанавливают на 5 см вод. ст. выше нижней точки перегиба петли «объем – давление». В большинстве случаев это значение находится в диапазоне 15–20 см вод. ст. (Рисунок 1, этап Б).

3. Увеличивают P_{insp} на 5 см вод. ст., после выполнения двух дыхательных циклов производят следующее повышение P_{insp} на 5 см вод. ст., вновь выполняют два дыхательных цикла. Продолжают подобное ступенчатое увеличение P_{insp} до момента роста SpO_2 до 100%, обычно это достигается при уровне P_{reak} около 55–60 см вод. ст. Значение P_{reak} , соответствующее моменту значительного улучшения оксигенации, определяют как точку раскрытия альвеол. Достижение точки раскрытия подразумевает вовлечение зон микроателектазирования в газообмен. С целью подтверждения достижения раскрытия альвеол выполняют забор пробы артериальной крови для анализа газового состава (Рисунок 1, этап В).

4. Постепенно, с шагом в 5 см вод. ст. по два дыхательных цикла, снижают P_{insp} до уровня, обеспечивающего ДО, равный 7 мл/кг (Рисунок 1, этап В).

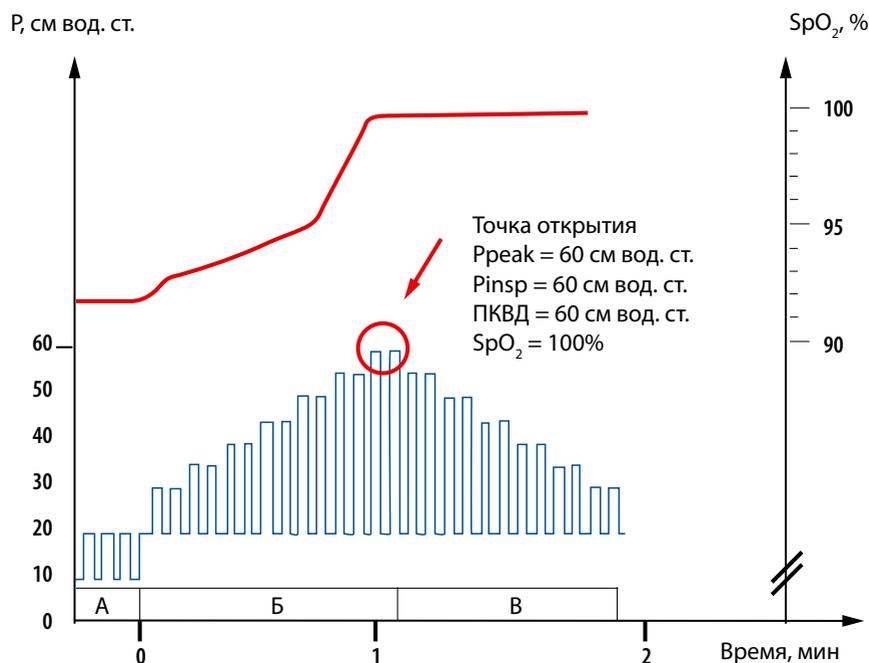


Рис. 1. Схема выполнения маневра мобилизации альвеол у пациента массой 60 кг. А. Респираторная поддержка в соответствии с принципами «безопасной ИВЛ»: режим pressure control, ПДКВ = 10 см вод. ст., ДО = 420 мл, $P_{insp} = 10$ см вод. ст., $P_{peak} = 20$ см вод. ст., $FiO_2 = 50\%$, $SpO_2 = 92\%$. Б. ПДКВ повысили до 20 см вод. ст., выполнили постепенное увеличение P_{insp} до достижения уровня $SpO_2 100\%$. В. Постепенно снизили P_{insp} до значения, достаточного для поддержания ДО, равного 420 мл

5. Начинают ступенчатое уменьшение ПДКВ с шагом 2 см вод. ст. ПДКВ снижают до момента ухудшения оксигенации с падением SpO_2 менее 95%. Предполагается, что развитие гипоксемии связано с коллапсированием альвеол, а значение ПДКВ, соответствующее этому событию, определяют как точку закрытия (Рисунок 2, этап Г). При достижении точки закрытия, SpO_2 снижалось в среднем за период 3–5 мин;

учитывая эти данные, продолжительность шага снижения ПДКВ установлена именно в 5 мин.

6. Вновь повторяют раскрытие альвеол (см. пункт 3), при этом уровень ПДКВ устанавливают на 3 см вод. ст. выше определенной ранее точки закрытия, а P_{insp} повышают до достижения значения точки открытия (Рисунок 2, этап Д).

7. P_{insp} снижают до значения, достаточного для поддержания ДО, равного 7 мл/кг, уровень ПДКВ сохраняется на 3 см выше точки закрытия. Эти параметры ИВЛ поддерживают в дальнейшем (Рисунок 2, этапы Е и Ж).

Повторное выполнение ММА осуществляют в случаях разгерметизации контура аппарата ИВЛ, например при санации трахеобронхиального дерева, при смене бактериальных фильтров или заполнении увлажнителя аппарата ИВЛ водой. Кроме того, через 3–4 ч закономерно происходит спонтанное коллапсирование поврежденных участков легких и ухудшение газообмена, что требует повтора ММА.

С целью снижения риска развития гемодинамических реакций перед проведением ММА должна быть обеспечена адекватная преднагрузка. Учитывая кратковременный характер артериальной гипотонии, для ее коррекции рекомендуется болюсное введение фенилэпинефрина в дозе 5–20 мкг или эпинефрина в дозе 5 мкг. Следует избегать выполнения ММА у пациентов с левожелудочковой недостаточностью, требующей для коррекции инфузии дофамина в дозе более 8 мкг/кг/мин или адреналина в дозе более 0,05 мкг/кг/мин. Маневр мобилизации не должен использоваться при признаках правожелудочковой сердечной недостаточности.

Наиболее вероятными осложнениями ММА считаются различные формы баротравмы легких, связанные с достижением высокого уров-

ня P_{reak} и ПДКВ. Анализ данных литературы показывает, что риск развития пневмоторакса у больных ОРДС при использовании ММА составляет 13–15%. С целью снижения риска развития пневмоторакса не следует применять этот респираторный подход у пациентов с буллезной эмфиземой легких, случаями спонтанного пневмоторакса в анамнезе, а также при сбросе воздуха по дренажам, установленным в плевральных полостях. Перед проведением маневра необходимо оценить рентгенограмму органов грудной клетки, выполненную не ранее, чем за 24 ч. В случае дальнейшего применения ММА это исследование повторяется не реже 1 раза в сутки, а также при подозрении на развитие пневмоторакса.

2.1.3 Вентиляция легких в положении лежа на животе

Одним из немногих подходов респираторной терапии, получивших подтверждение эффективности в соответствии с позициями доказательной медицины, является вентиляция легких в положении лежа на животе (вентиляция в прон-позиции). Как и в случаях других респираторных технологий, представления о вентиляции в пронпозиции эволюционировали от способа улучшения газообмена до метода предупреждения вентилятор-ассоциированного повреждения легких.

Подобный протективный характер ИВЛ в прон-позиции во многом связан с более гомогенным распределением участков уплотнения паренхимы в передне-заднем направлении после поворота пациента на живот и, соответственно, с более равномерным распределением ДО и сил растяжения во время респираторной поддержки. Благодаря указанному механизму положение на животе позволяет снизить выра-

женность биотравмы, связанной с проведением ИВЛ. Всего выполнено около двух десятков рандомизированных исследований и несколько метаанализов, продемонстрировавших возможность не только улучшения показателей газообмена, но и снижения летальности (с 32,8% в контрольной группе до 16% при ИВЛ в прон-позиции [11]).

Среди осложнений, свойственных ИВЛ в прон-позиции, в большинстве работ указываются смещения, перегибы и обтурации эндотрахеальных трубок и трахеостомических канюль [2; 11]. К характерным осложнениям также относится развитие пролежней на лице и передней поверхности грудной клетки.

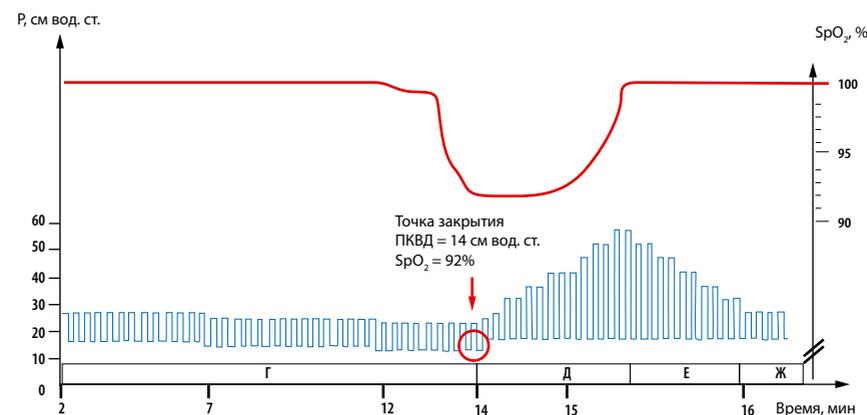


Рис. 2. Схема выполнения маневра мобилизации альвеол у пациента массой 60 кг. Продолжение. Г. Снизил ПДКВ с шагом 2 см вод. ст. продолжительностью 5 мин до момента падения SpO₂. Д. Установили ПДКВ на 3 см вод. ст. выше точки закрытия альвеол (17 см вод. ст.). Вновь достигли точки открытия. Е. Снизил P_{insp} до значения, необходимого для поддержания ДО, равного 420 мл. Ж. Продолжали ИВЛ, сохраняя уровень ПДКВ на 3 см вод. ст. выше точки закрытия: P_{insp} = 10 см вод. ст.; P_{reak} = 27 см вод. ст.; ПДКВ = 17 см вод. ст.; FiO₂ = 50%; SpO₂ = 100%

В заключение этого подраздела необходимо подчеркнуть то, что современные международные и национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ОРДС поддерживают следующие респираторные подходы [2; 12]:

- протективная ИВЛ;
- прон-позиция;
- маневр открытия легких (мобилизации альвеол);
- седация и миоплегия при тяжелых нарушениях оксигенации.

3. СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИЯ ОРДС

Обнаруженные существенные изменения в качественном составе и функциональной активности эндогенного сурфактанта при ОРДС различной этиологии (см. Раздел 1.4), а также положительные результаты сурфактант-терапии респираторного дистресс-синдрома новорожденных стали серьезными предпосылками для начала клинического изучения эффективности применения препаратов сурфактанта при терапии ОРДС у взрослых пациентов. Следующие положения являются патогенетическим обоснованием эффективности сурфактант-терапии ОРДС:

- Препараты сурфактанта восстанавливают содержание фосфолипидов, что предотвращает коллапс альвеол и микроателектазирование.
- Благодаря этим препаратам происходит удаление вместе с мокротой токсических веществ и микроорганизмов из альвеолярного пространства путем сорбции на поверхности везикулярных частиц сурфактанта.
- Препараты, содержащие сурфактант-ассоциированные белки, повышают активность альвеолярных макрофагов.

- Многократное введение экзогенного сурфактанта стимулирует синтез эндогенного сурфактанта альвеолоцитами II типа.

К настоящему времени проведено несколько десятков исследований, в том числе и многоцентровых рандомизированных, посвященных изучению эффективности препаратов экзогенного сурфактанта при ОРДС. Влияние методики на летальность не доказано, однако во многих работах показано снижение сроков респираторной поддержки и пребывания в ОРИТ, улучшение показателей газообмена. Наиболее известное многоцентровое рандомизированное исследование было выполнено под руководством R.G. Spragg [13], оно включило 448 пациентов. Не было обнаружено снижения летальности при использовании синтетического препарата сурфактанта Venticute, но было показано улучшение параметров оксигенации при применении сурфактант-терапии. При дополнительном анализе было установлено, что при прямом тяжелом ОРДС (113 случаев бактериальных пневмоний и аспираций содержимого желудка) летальность в подгруппе сурфактант-терапии была значительно ниже, чем в контрольной подгруппе (26,3% против 39,3%) [13]. В метаанализе, основанном на материалах 9 крупных рандомизированных исследований, указывается на значимое улучшение оксигенации в ответ на сурфактант-терапию ОРДС [14]. В России для лечения ОРДС у взрослых пациентов разрешен препарат Сурфактант-БЛ, эффективность которого продемонстрирована при повреждениях легких различной этиологии [15–18].

Накопленный в НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского клинический и исследовательский опыт позволил включить применение Сурфактанта-БЛ в руководство по лечению ОРДС [4]. В клинических рекомендациях 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 [2].

Накопленный в России опыт применения препарата сурфактанта для терапии ОРДС позволяет сформулировать следующие ключевые положения этой методики:

1. Препарат легочного сурфактанта показан для терапии ОРДС средней и тяжелой степени [15–17].
2. Начинать терапию следует как можно раньше, желательно не позднее 24 часов от момента стойкого снижения PaO_2/FiO_2 менее 200 мм рт. ст. [19; 20].
3. Использовать природный препарат, разрешенный в Российской Федерации для применения у взрослых пациентов (Сурфактант-БЛ).
4. Использовать эндобронхиальный путь введения.
5. Дозировка – 6 мг/кг дважды в сутки. Прекратить терапию при увеличении PaO_2/FiO_2 более 300 мм рт. ст. [21].
6. Сочетать применение препарата сурфактанта с маневром мобилизации альвеол.

Сочетание сурфактант-терапии ОРДС с маневром мобилизации альвеол обосновано следующими положениями: 1) Цель обоих методов – поддержание в расправленном состоянии поврежденных участков легких, снижение шунтирования и гипоксемии. Таким образом, по воздействию на основные звенья патогенеза ОРДС методы синергичны. 2) Предварительное раскрытие с помощью ММА поврежденных участков легочной паренхимы позволяет эффективно распределить

препарат экзогенного сурфактанта. 3) Использование ММА до и после бронхоскопического введения экзогенного сурфактанта позволяет избежать транзиторного ухудшения оксигенации в ответ на процедуру бронхоскопии. 4) Введение экзогенного сурфактанта позволяет добиться устойчивого улучшения оксигенации после процедуры ММА и увеличить интервалы между процедурами ММА.

3.1 Эндобронхиальное введение препарата Сурфактант-БЛ

Лечение препаратом Сурфактант-БЛ проводится путем эндобронхиального введения эмульсии с помощью фибробронхоскопа. Препарат вводят в дозе 12 мг/кг/сут [21]. Эта доза делится на 2 введения по 6 мг/кг, выполняемых через 12–16 ч. Препарат вводится в виде 1,5% эмульсии (15 мг в 1 мл физиологического раствора).

Непосредственно перед введением Сурфактант-БЛ разводят 2,5 мл стерильного изотонического раствора хлорида натрия. Для этого вносят во флакон 2,5 мл теплого (30–36° С) физиологического раствора и дают флакону постоять 2–3 мин, затем суспензию осторожно перемешивают во флаконе, не встряхивая. Сурфактант-БЛ содержит более 80% фосфолипидов, и при добавлении физиологического раствора происходит процесс самообразования эмульсии. Ее набирают в шприц тонкой иглой и выливают обратно во флакон по стенке несколько раз (4–5) до полного равномерного эмульгирования, избегая образования пены. Далее добавляют еще 2,5 мл физиологического раствора, получая 1,5% эмульсию препарата (15 мг в 1 мл физиологического раствора).

Перед введением препарата производят тщательную санацию трахеобронхиального дерева физиологическим раствором с помощью фибробронхоскопа. Для облегчения санации применяют теплый (30–

36 °С) физиологический раствор в объеме до 100 мл на процедуру. После санационной бронхоскопии в каждое легкое вводят равное количество эмульсии препарата. Лучший эффект достигается при введении Сурфактанта-БЛ в каждый сегментарный бронх. Объем вводимой эмульсии определяется дозой препарата.

Может потребоваться многократное введение препарата (4–6 назначений) до стойкого улучшения газообмена (до увеличения индекса PaO_2/FiO_2 более 300 мм рт. ст.), рентгенологической картины и возможности проведения ИВЛ с FiO_2 менее 0,4.

В большинстве случаев продолжительность курса применения Сурфактанта-БЛ не превышает 2 суток. У 10–20% пациентов назначение препарата не сопровождается нормализацией газообмена. Если на протяжении 2 суток не происходит улучшение оксигенации, введение препарата прекращают.

3.2 Методика сочетания маневра мобилизации альвеол с эндобронхиальным введением препарата сурфактанта

Технология сочетанного применения ММА и сурфактант-терапии предполагает выполнение нескольких этапов (Рисунок 3).

1. Выполняют ММА по описанной выше методике (см. Раздел 2.1.2).
2. Осуществляют эндобронхиальное введение препарата Сурфактант-БЛ в рекомендованной дозе 12 мг/кг/сут (2 раза по 6 мг/кг). Препарат вводят в каждое легкое в равном количестве.
3. Выполняют ММА после фибробронхоскопии. Неизбежно возникающая во время фибробронхоскопии разгерметизация контура аппарата ИВЛ закономерно приводит к коллабированию поврежденных участков легких и транзиторному ухудшению газообмена. Для предупреждения

этих неблагоприятных явлений после эндобронхиального введения препарата сурфактанта в обязательном порядке повторяют ММА с использованием найденных ранее значений давления раскрытия и закрытия альвеол.

4. Повторно выполняют ММА после каждого случая разгерметизации контура аппарата ИВЛ, при ухудшении оксигенации и перед очередным эндобронхиальным введением препарата сурфактанта.

5. Использование Сурфактанта-БЛ прекращают в случае достижения индекса PaO_2/FiO_2 более 250 мм рт. ст. или при неэффективности терапии в течение 2 суток.

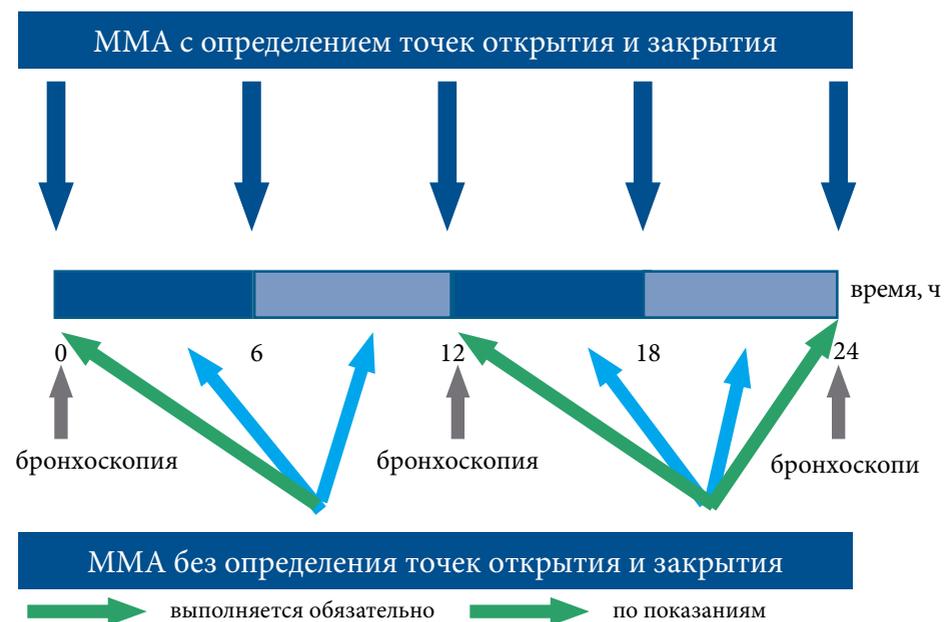


Рис. 3. Схематическое изображение методики сочетанного использования ММА и эндобронхиального введения препарата сурфактанта

4. ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ СУРФАКТАНТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ВИРУСНЫХ ПНЕВМОНИЙ

4.1 Патогенетическое обоснование и экспериментальные данные, подтверждающие эффективность применения препаратов экзогенного сурфактанта при вирусных пневмониях

На важность вторичного дефицита легочного сурфактанта в патогенезе тяжелых пневмоний было указано еще в конце прошлого века [22]. Повреждение системы легочного сурфактанта при вирусных пневмониях имеет многофакторный характер (Рисунок 4). Во-первых, воздействии 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 [23]. Второй механизм формирования выраженного вторичного дефицита сурфактанта связан с локальным и системным воспалительным ответом, приводящим к симптомокомплексу ОРДС.

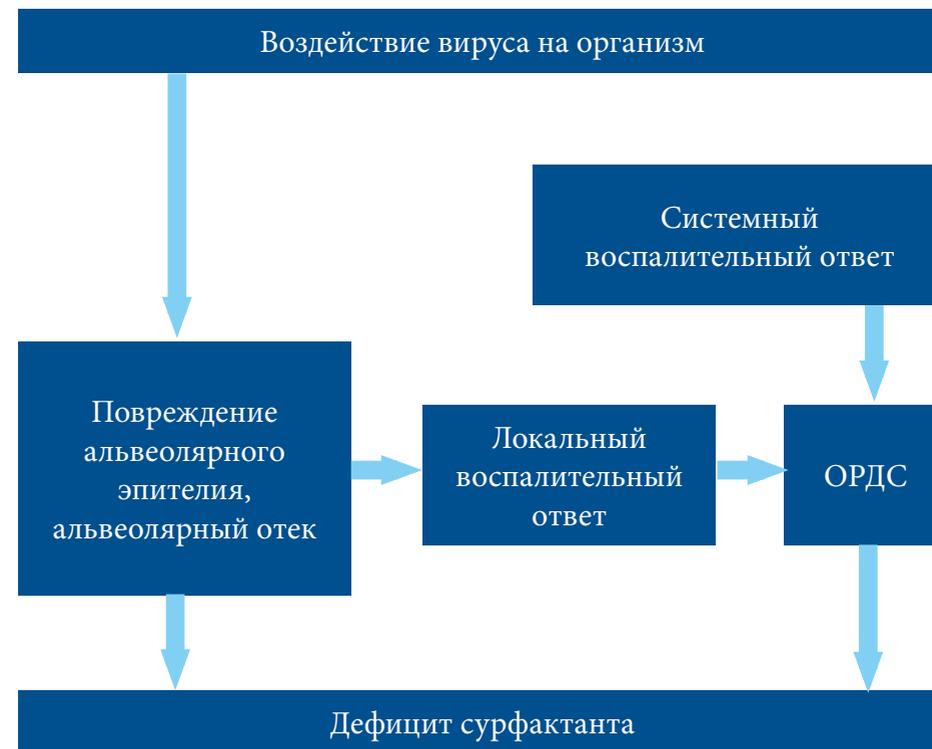


Рис. 4. Ведущие патогенетические механизмы формирования дефицита сурфактанта при тяжелых вирусных пневмониях

Проведенные экспериментальные исследования выявили тот факт, что при вирусных пневмониях воздействие экзогенного сурфактанта не ограничивается только лишь предупреждением микроателектазирования и улучшением вентиляционно-перфузионных отношений. Так, в экспериментальной модели повреждения легких вирусом гриппа А/Н1N1 минорный фосфолипид сурфактанта пальмитоилолеоилфосфатидилглицерол показал высокую способность блокировать адгезию вирусов к мембранам клеток бронхиального эпителия. Кроме того, этот компонент сурфактанта легких снижал ассоциированную с инфициро-

ванием гибель клеток [24]. М. Fukushi и соавт. изучали эффекты терапии экзогенным сурфактантом в эксперименте на мышах, зараженных летальной дозой вируса гриппа А/Н1N1 [25]. Все животные контрольной группы умерли, тогда как при использовании экзогенного сурфактанта выжили 38% мышей.

Принимая во внимание биохимические свойства препаратов экзогенного сурфактанта и данные экспериментальных исследований, можно предположить 2 фармакодинамических направления воздействия при тяжелых вирусных пневмониях. Первое – собственно коррекция характерного для ОРДС вторичного дефицита легочного сурфактанта с достижением эффектов, описанных в Разделе 4. Второе фармакодинамическое направление обеспечивает противовирусное воздействие 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.

4.2 Препараты легочного сурфактанта в комплексной терапии пневмонии, вызванной вирусом гриппа А/Н1N1

Эпидемия свиного гриппа А/Н1N1 2009–2010 гг. остро поставила вопрос поиска эффективных методик для комплексной интенсивной терапии тяжелой дыхательной недостаточности. Летальность среди пациентов, требовавших проведения ИВЛ при пневмониях, вызванных А/Н1N1, достигала 65% [26]. Поиск патогенетически обоснованных методов терапии острой дыхательной недостаточности приводил зарубеж-

ных специалистов к применению препаратов сурфактанта для терапии тяжелой пневмонии при гриппе А/Н1N1. В литературе имеется ряд клинических описаний использования этой методики с положительными результатами [27–29]. Применение препаратов сурфактанта позволяло улучшить газообмен и даже при критической гипоксемии избежать постановки ЭКМО, во всех представленных клинических ситуациях пациенты выжили. Однако отсутствие препарата, разрешенного для использования у взрослых, не позволяло широко развить эту методику. За рубежом она осталась лишь в рамках «off-label»-применения.

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 (из них 3 были беременными женщинами). Все 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 [30]. Несколько позже в международном издании были опубликованы результаты описательного исследования сурфактант-терапии 30 пациентов с тяжелой пневмонией на фоне гриппа А/Н1N1 [31]. У всех больных индекс PaO_2/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 2 пациента (летальность составила 6,7%).

Результаты первого многоцентрового контролируемого нерандомизированного исследования эффективности применения Сурфак-

танта-БЛ в комплексной терапии тяжелой пневмонии на фоне А/Н1N1 были опубликованы в 2011 г. [32]. В это исследование включили 48 пациентов из клиник Санкт-Петербурга и Тюмени с подтвержденным диагнозом гриппа А/Н1N1 и тяжелой гипоксией с PaO_2/FiO_2 менее 200 мм рт. ст. 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 летальность составила 4,3%, в контрольной группе летальность была равна 64% ($p < 0,001$).

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» [33].

В клинических рекомендациях Федерации анестезиологов и реаниматологов, обобщающих опыт интенсивной терапии у пациентов в критических состояниях на фоне гриппа А/Н1N1, указано на возможность применения сурфактант-терапии для коррекции тяжелой гипоксемии, рефрактерной к традиционному лечению [34].

4.3 Препараты легочного сурфактанта в комплексной терапии пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2

Уже весной 2020 г. в международной литературе обозначился интерес к состоянию системы сурфактанта при пневмониях, ассо-

циированных с SARS-CoV-2, и возможности применения сурфактант-терапии для лечения этих состояний. Эксперты подчеркивали актуальность традиционного взгляда на проблему: дефицит сурфактанта, вызванный гибелью альвеолоцитов II типа, приводит к микроателектазированию, шунтированию крови и снижению комплайнса легких [35, 36]. Однако было обозначено и мнение 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 и представлением вирусов для дальнейших иммунологических процессов [35]. Убедительные патогенетические обоснования возможной эффективности сурфактант-терапии COVID-19 послужили доводом для инициирования международных многоцентровых исследований, предложенных в Великобритании, США и Канаде (Clinical Trials.gov IDs: NCT04375735; NCT04362059; NCT04384731). Поскольку за рубежом до сих пор нет препаратов сурфактанта, разрешенных для применения у взрослых пациентов, результаты этих исследований могут иметь ключевое значение для начала широкого 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 5 наблюдений. Повреждения легких в этих случаях 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 4 из 5 больных [37].

Наличие в России препарата сурфактанта, разрешенного для применения у взрослых, и достаточный опыт сурфактант-терапии различных критических состояний, включая тяжелые вирусные пневмонии, позволили уже весной 2020 г. начать применение Сурфактанта-БЛ для лечения пациентов с COVID-19.

Особенности патогенеза тяжелого ОРДС при COVID-19 и крайне неудовлетворительные результаты лечения пациентов на поздних стадиях пневмонии, переведенных на ИВЛ, требовали изменения тактики сурфактант-терапии. Исследователи в России пришли к выводу о необходимости более раннего применения Сурфактанта-БЛ, на тех стадиях заболевания, когда пациенты получают инсуффляцию кислорода или неинвазивную респираторную поддержку [38, 39]. Реализация этого подхода потребовала использования ингаляционного пути введения Сурфактанта-БЛ, легко реализуемого при сохраненном спонтанном дыхании пациентов как в условиях ОРИТ, так и в инфекционных отделениях.

4.3.1 Ингаляционное введение препарата Сурфактант-БЛ

Перед ингаляцией препарата сурфактанта нужно подготовить воздухоносные пути пациента, попросив его откашляться и удалить мокроту, в случае необходимости использовать для этого постуральный маневр. У больных с бронхообструктивными состояниями необходимо заблаговременно использовать плановую бронходилатирующую терапию.

Методика приготовления эмульсии сурфактанта подробно представлена в Разделе 4.1. Для ингаляционной терапии используют эмульсию с содержанием Сурфактанта-БЛ от 5 до 15 мг в 1 мл физиологического

раствора (содержимое флакона (75 мг) разводят в 5–15 мл физиологического раствора). Можно предположить, что ингаляция менее концентрированных растворов сопровождается лучшим распространением препарата и меньшими потерями. Однако необходимо учитывать высокую продолжительность процедуры ингаляции при применении больших объемов менее концентрированных растворов, что может быть неприемлемо для пациентов с тяжелой гипоксией.

В зависимости от тяжести повреждения легких и выраженности гипоксемии используют от 2 до 4 ингаляций 75–150 мг Сурфактанта-БЛ в сутки, обычно на протяжении 3–5 дней. В случае необходимости терапия может быть продлена до 7 суток.

Для ингаляции Сурфактанта-БЛ могут быть использованы компрессорные ингаляторы (аэрозоль образуется под воздействием высокоскоростного потока воздуха) и так называемые меш-небулайзеры (аэрозоль образуется в результате колебаний сетки-мембраны). Не рекомендуется применять паровые ингаляторы ввиду того, что белки сурфактанта разрушаются при нагревании.

При использовании современных моделей компрессорных ингаляторов с целью повышения эффективности терапии необходимо использовать насадки, предназначенные для осаждения препаратов в периферических дыхательных путях.

Меш-небулайзеры имеют некоторые преимущества перед компрессорными из-за более высокой производительности (0,2–0,5 мл за минуту). Так, для ингаляции 10 мл эмульсии Сурфактанта-БЛ при использовании меш-небулайзера требуется 20–30 минут, а при применении компрессорного ингалятора – от 40 до 60 минут. Кроме того, благодаря малому размеру частиц аэрозоля (2–3 мкм) препарат спосо-

бен проникать непосредственно в альвеолы. Вследствие того что камера с лекарственным веществом закрыта, пациент может располагать меш-небулайзер произвольно (как горизонтально, так и вертикально), что повышает удобство применения. Меш-небулайзеры могут использоваться при спонтанном дыхании пациентов, а также встраиваться в дыхательный контур аппаратов ИВЛ. В России наиболее широко применяются меш-небулайзеры Omron (Япония) и Aerogen (Ирландия), представленные на Рисунке 5.

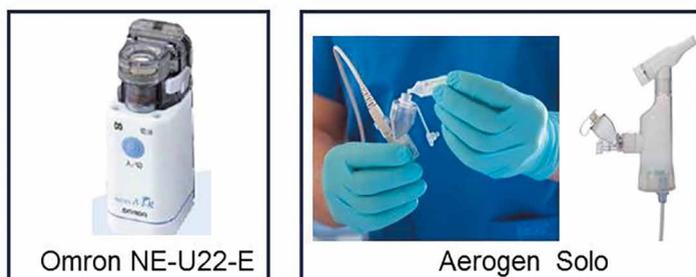


Рис. 5. Модели меш-небулайзеров, которые могут быть использованы для ингаляции Сурфактанта-БЛ

Во время ингаляций необходимо продолжать подачу кислорода, используя для этого носовые канюли. В случаях, когда для пациента затруднительна непрерывная ингаляция препарата, возможны перерывы для отдыха, однако необходимо обеспечить введение всей расчетной дозы препарата.

При использовании высокопоточной назальной кислородотерапии ингаляцию Сурфактанта-БЛ рационально проводить с помощью меш-небулайзера Aerogen через мундштук; это не нарушает респираторную терапию и не вызывает усугубления гипоксемии. Сложнее обеспечить ингаляцию сурфактанта при использовании аппаратов для не-

инвазивной вентиляции легких (НИВЛ) с реверсивным дыхательным контуром ввиду высоких потерь препарата сурфактанта. В этих случаях могут быть необходимы перерывы в респираторной поддержке с переводом пациента на подачу кислорода через носовые канюли. Временное прекращение НИВЛ может привести к усилению гипоксии, поэтому ингаляция Сурфактанта-БЛ проводится за несколько коротких периодов через мундштук меш-небулайзера Aerogen. В случае использования режима неинвазивной вентиляции легких аппаратов, имеющих дыхательный контур с магистралями вдоха и выдоха, меш-небулайзер подключают в магистраль вдоха. Место подключения должно располагаться на расстоянии не менее 30 см от маски. Перед началом ингаляции обязательно нужно удалить фильтр на магистрали вдоха. Кроме того, необходимо помнить о том, что сурфактант может оседать на фильтре магистрали выдоха, и регулярно контролировать состояние этого фильтра.

4.3.2 Результаты применения Сурфактанта-БЛ в комплексной терапии пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2

В сентябре 2020 г. коллективом, возглавляемым А.В. Аверьяновым, были опубликованы результаты первого контролируемого исследования эффективности сурфактант-терапии тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [38]. В это исследование включили 39 пациентов с тяжелой пневмонией, во всех случаях для коррекции гипоксии требовалась высокопоточная назальная кислородотерапия. 19 пациентов основной группы на протяжении 5 дней получали ингаляции Сурфактанта-БЛ в дозе 75 мг два раза в сутки, использовали небулайзер PARI. 20 пациентов ретроспективно были включены в контрольную

группу, они получали только стандартную терапию. В группе сурфактант-терапии было показано значимое снижение риска перевода на инвазивную ИВЛ (21 против 70% в контрольной группе, $p < 0,001$), а также почти пятикратное снижение летальности (10,5 против 50% в контрольной группе, $p < 0,001$).

В многоцентровое контролируемое исследование, выполненное в Первом Московском государственном медицинском университете им. И.М. Сеченова и Национальном медицинском исследовательском центре им. В.А. Алмазова, включили 122 пациентов с тяжелым течением пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [39]. Критериями включения являлись: подтвержденная по данным ПЦР инфекция COVID-19, осложненная двусторонней полисегментарной пневмонией с поражением не менее 2 ст. по данным компьютерной томографии; ОДН, при которой SpO_2 менее 92% при ингаляции кислорода через лицевую маску с потоком ≥ 6 л/мин. Все пациенты получали противовирусную, антикоагулянтную и противовоспалительную терапию. 56 больным основной группы дополнительно назначали ингаляции Сурфактанта-БЛ в дозе 1 мг/кг, 2–3 раза в сутки, использовали меш-небулайзер Aerogen. 66 пациентов ретроспективной контрольной группы получали только традиционную терапию. Учитывая разную степень поражения легких и тяжести гипоксемии, всех больных разделили на две группы: в первую вошли 62 пациента, которые нуждались в ингаляции кислорода через лицевую маску (из них 27 получали Сурфактант-БЛ, 35 – только традиционную терапию); эти пациенты лечились в инфекционных отделениях. 60 больных второй группы находились в ОРИТ, им требовалась неинвазивная респираторная поддержка (НИВЛ или высокопоточная назальная кислородотерапия), из них 29 получали Сурфактант-БЛ, 31 – входили в группу ретроспективного контроля.

В первой группе перевод в ОРИТ потребовался 3/27 (11,1%) пациентам, получавшим Сурфактант-БЛ, и 12/35 (34,3%) пациентам группы ретроспективного контроля ($p = 0,033$), летальность составила 3/27 (11,1%) и 9/35 (25,7%) соответственно ($p = 0,131$).

Во второй группе частота перевода на инвазивную ИВЛ составила 5/29 (17,2%) среди получавших Сурфактант-БЛ и 18/31 (58,1%) у пациентов группы ретроспективного контроля ($p = 0,001$). Летальность в группе сурфактант-терапии была также в 3 раза ниже – 5/29 (17,2%) и 18/31 (58,1%) у пациентов группы ретроспективного контроля ($p = 0,001$).

В декабре 2020 г. коллективом под руководством М.В. Швечковой были опубликованы данные, обобщающие опыт, полученный в Перинатальном центре г. Тюмень при лечении от инфекции COVID-19 беременных, рожениц и родильниц. Учитывая положительные результаты, полученные в этом акушерском стационаре во время эпидемии гриппа А/Н1N1 [31–33], Сурфактант-БЛ назначали всем пациенткам, поступившим в ОРИТ с гипоксемией на фоне COVID-19. Среди 69 таких женщин перевод на ИВЛ потребовался только трем (4,3%). Очень важно отметить то, что не было зафиксировано ни одного (!) летального исхода [40].

Накопленный в России положительный клинический опыт применения сурфактант-терапии при COVID-19, обобщенный в научных публикациях, и постоянный интерес к этому направлению со стороны зарубежных ученых послужили поводом для включения ингаляционного введения сурфактанта для лечения пневмонии SARS-CoV-2 во временные рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации [41].

В настоящее время проводится «Перспективное рандомизированное открытое контролируемое исследование для оценки эффективности и безопасности ингаляционного применения зарегистрированного препарата Сурфактант-БЛ (ООО «Биосурф», Россия) в комплексной терапии острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у пациентов с инфекцией, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19)» (Clinical Trials.gov IDs: NCT04568018, «Surfactant-BL in Adult Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19»). Возможно, результаты этого исследования станут важным доводом для подтверждения эффективности сурфактант-терапии COVID-19 с позиций положений доказательной медицины.

Список использованных источников литературы

1. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition// JAMA. 2012; 307: 2526–2533.
2. 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>.
3. Villar J., Sulemanji D., Casmarek R. The acute respiratory distress syndrome: incidence and mortality, has it changed?// Curr Opin Crit Care. 2014; 20: 3–9.
4. Острый респираторный дистресс-синдром / Под ред. В.В. Мороза. – М. : НИИОР РАМН, 2013. – 79 с.
5. Han S., Mallampalli R. The acute respiratory distress syndrome: from

mechanism to translation// J Immunol. 2015;194: 855–860.

6. 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.
7. Rittayamai N. Recent advances in mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome// Eur Respir Rev. 2015; 24: 132–140.
8. Gattinoni L., Caironi P., Pelosi P. et al. What has computed tomography taught us about the Acute Respiratory Distress Syndrome?// Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 1701–1711.
9. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network.// New Engl. J. Med. 2000; 342: 1301–1308.
10. Lachmann B. Open the lung and keep the lung open/ B. Lachmann// Intens. Care Med. 1992; 18: 319–321.
11. Guérin C. Prone ventilation in acute respiratory distress syndrome// Eur Respir Rev. 2014; 23: 249–257.
12. Fan E., Del Sorbo L., Goligher E.C. et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome// Am J Respir Crit Care Med. 2017;195:1253-1263. doi: 10.1164/rccm.201703-0548ST.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Spragg R.G. Current status of surfactant treatment of ARDS/ALI. Appl. Cardiopulm. Pathophysiol. 2004; 13: 88–90.
 20. 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// International Journal of Biomedicine. 2018; 8: 253–254.
 21. Инструкция по медицинскому применению препарата Сурфактант-БЛ.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Napolitano L.M., Park P.K., Raghavendran K., Bartlett R.H. Nonventilatory strategies for patients with life-threatening 2009 A/H1N1 influenza and severe respiratory failure. Crit. Care Med. 2010; 38 (4 Suppl): 74–90. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181cc5373>.
 27. Busani S., Girardis M., Biagioni E. Surfactant therapy and intravenous Zanamivir in severe respiratory failure due to persistent influenza A/H1N1 2009 Virus Infection// American journal of respiratory and critical care medicine 2010; 182: 1334.
 28. 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 A1/H1) Bratisl Lek Listy. – 2011; 112: 218–222.
 29. Witczak A., Prystupa A., Kurys-Denis E. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) complicating influenza A/H1N1v infection – a clinical approach// Annals of agricultural and environmental medicine 2013; 20: 820–822.
 30. 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.

31. 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>.
32. 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.
33. Грипп А/Н1N1 и вызванная им пневмония у беременных. Этиотропная и респираторная терапия// Информационное письмо МЗ РФ №24-5/10/2-9533 от 28 ноября 2009 г.
34. Методические рекомендации по лечению гриппа А/Н1N1/2009 Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»// Вестник анестезиологии и реаниматологии, 2011. – №1. – С. 41–47.
35. Takano H. Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2. *Med Hypotheses*. 2020;144:110020.
36. Schousboe P., Wiese L., Heiring C., et al. Assessment of pulmonary surfactant in COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020;24(1):552.
37. 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.
38. 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.
39. Баутин А.Е., Авдеев С.Н., Сейлиев А.А., Швечкова М.В., Мержоева З.М., Трушенко Н.В., Семенов А.П., Лапшин К.Б., Розенберг О.А. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии// *Туберкулез и болезни легких*. 2020. Т. 98. № 9. С. 6–13.
40. Швечкова М.В., Кукарская И.И., Марченко Р.Н., Ахматгараев В.В., Кукарская Е.А., Швечкова А.С. Опыт применения сурфактант-терапии при пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у пациенток акушерского профиля// *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники*. 2020. № 11-12. С. 42-47.
41. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 10 от 08.02.2021 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АП – альвеолоциты II типа
ДН – дыхательная недостаточность
ДО – дыхательный объем
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИК – искусственное кровообращение
КТ – компьютерная томография
ММА – маневр мобилизации альвеол
НИВЛ – неинвазивная вентиляции легких
ОДН – острая дыхательная недостаточность
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром (англ. ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome)
ОРДСлс – острый респираторный дистресс-синдром легкой степени
ОРДСнепр – непрямой острый респираторный дистресс-синдром
ОРДСпр – прямой острый респираторный дистресс-синдром
ОРДСсс – острый респираторный дистресс-синдром средней степени тяжести
ОРДСтс – острый респираторный дистресс-синдром тяжелой степени
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПДКВ – положительное давление в конце выдоха
ПЦР – полимеразная цепная реакция
САБ – сурфактант-ассоциированные белки
СЗП – свежзамороженная плазма
ФАР – Федерация анестезиологов и реаниматологов России (Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов»)
COVID-19 – Coronavirus Disease 2019 (новая коронавирусная инфекция 2019 г.)
CPAP – постоянное положительное давление в дыхательных путях (СИПАП) (англ. Continuous Positive Airway Pressure)
 FiO_2 – фракция вдыхаемого кислорода (англ. Fraction of inspired Oxygen)
 PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови (англ. Partial Pressure of Oxygen)
 P_{insp} – давление вдоха (англ. Inspiration Pressure)
 P_{peak} – пиковое давление (англ. Peak Pressure)
SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2
 SpO_2 – насыщение артериальной крови кислородом (англ. Oxygen Saturation)

СУРФАКТАНТ-БЛ

НЕЗАМЕНИМАЯ ПОМОЩЬ ЛЕГКИМ



КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА¹



- сепсис, множественная травма
- осложнения после расширенных операций
- операции на сердце и крупных сосудах
- ингаляционная травма и ожоговая болезнь
- акушерско-гинекологические осложнения
- вирусные пневмонии
- первичная дисфункция легочного трансплантата
- вентилятор-индуцированная и нозокомиальная пневмония

1. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта и сурфактант-терапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2019. 9 (1): 55-65. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-50-65>

Производитель и владелец РУ:

БИОСУРФ

ООО «Биосурф»
197758 Россия, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70
эл. почта: info@biosurf.ru
Руководитель разработки – д.м.н., проф. Розенберг Олег Александрович
Тел./факс: 8 (812) 596-87-87
rozenberg@biosurf.ru

Продажа и продвижение:



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 www.sellart.pro