



Национальный медицинский
исследовательский центр
им. В.А. Алмазова

**Препараты сурфактанта в интенсивной терапии
острой дыхательной недостаточности
у взрослых**

Баутин А.Е. 2021

План сообщения

Сурфактантная система легких в норме
и при патологических состояниях

Препараты экзогенного сурфактанта

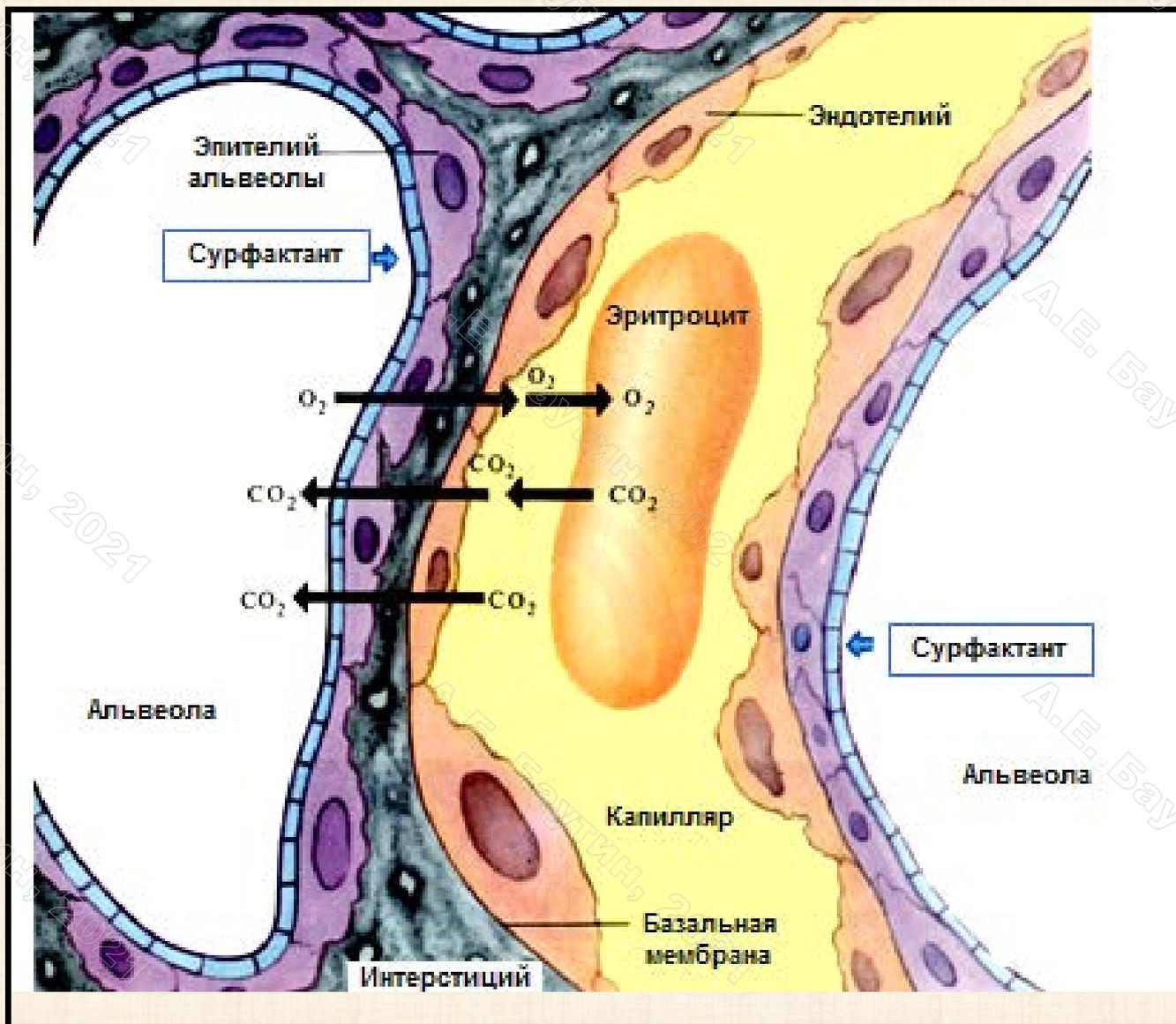
Острый респираторный дистресс-синдром

Применение препаратов экзогенного сурфактанта
в терапии ОРДС

Применение препаратов экзогенного сурфактанта
в терапии острой дыхательной недостаточности
при вирусных пневмониях

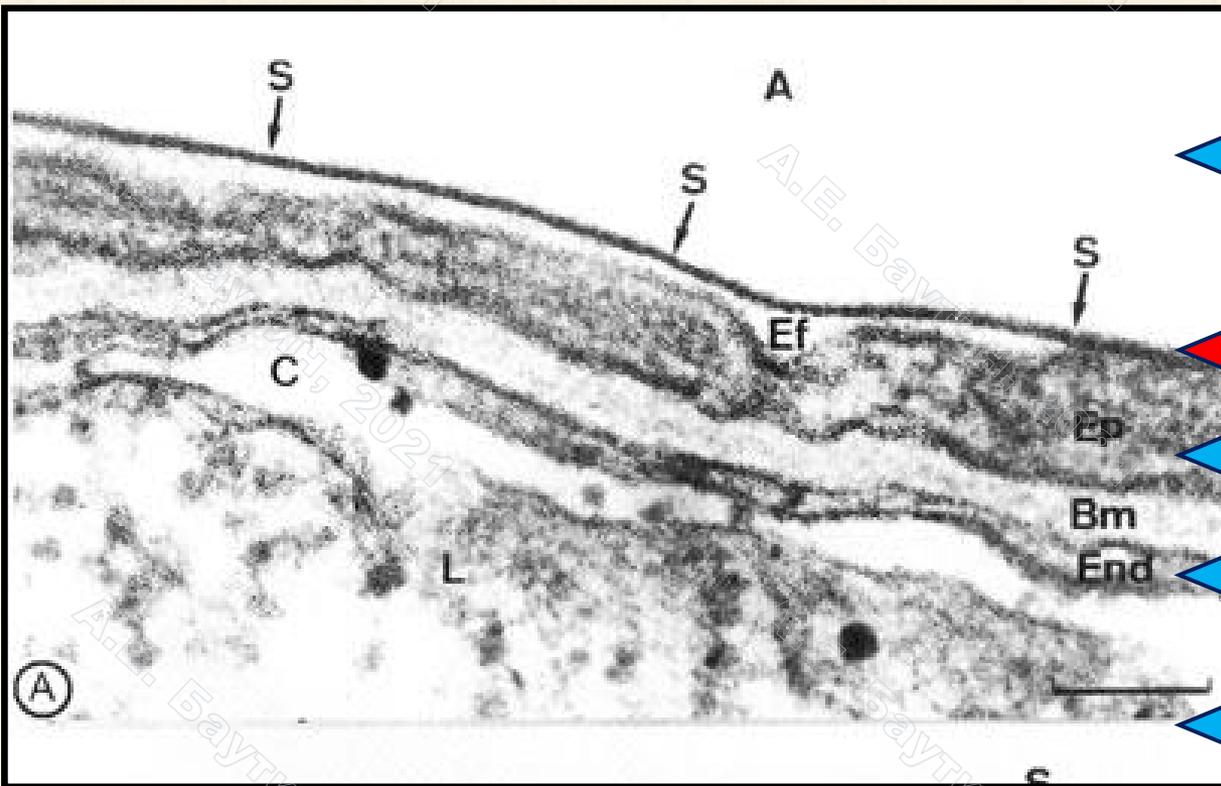
Применение препаратов экзогенного сурфактанта
в терапии острой дыхательной недостаточности
при вирусных пневмониях, вызванных SARS-CoV-2

- Клетки: альвеолоциты II; альвеолярные макрофаги; клетки Кларка
- Биохимический комплекс легочного сурфактанта



Сурфактантная система легких

Многослойная пленка сурфактанта



воздух
(полость альвеолы)

слой сурфактанта

клетки эпителия

клетки эндотелия

просвет капилляра

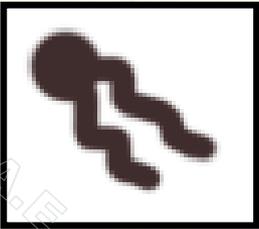
Сурфактантная система легких

Биохимический состав легочного сурфактанта

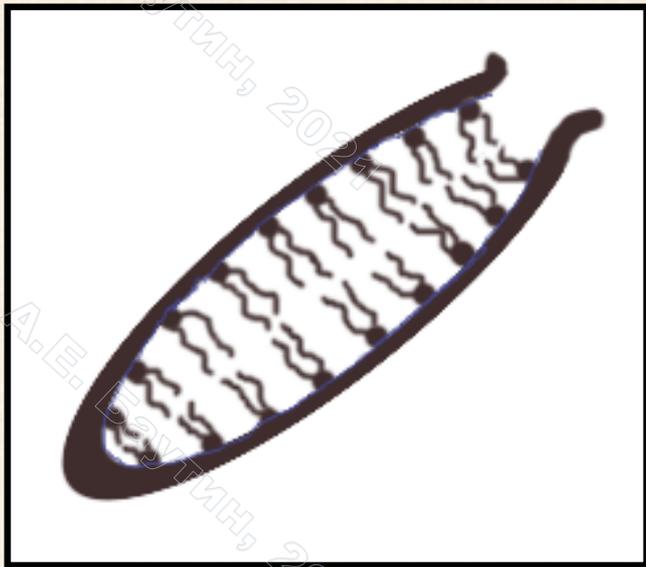
Фосфолипиды — 85%	% фосфолипидов
Фосфатидилхолин:	7,3
• дипальмитоилфосфатидилхолин	47,0
• ненасыщенный фосфатидилхолин	29,3
Фосфатидилглицерол	11,6
Фосфатидилинозитол	3,9
Фосфатидилэтаноламин	3,3
Сфингомиелин	1,5
Другие	3,4
Нейтральные липиды — 5%	
Холестерол, свободные жирные кислоты	
Белки — 10%	
Сурфактантный белок А	++++
Сурфактантный белок В	+
Сурфактантный белок С	+
Сурфактантный белок D	++

Сурфактантная система легких

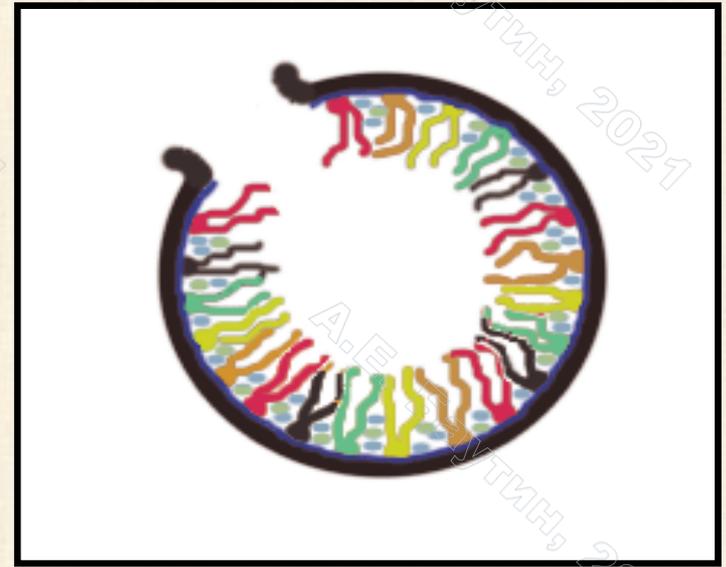
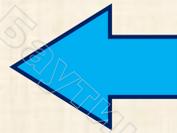
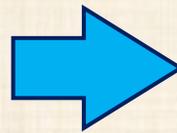
Снижение поверхностного натяжения на границе воздух-вода с 72 мН/м до 25 мН/м



Дипальмитоилфосфатидилхолин
(твердая кристаллическая решетка)

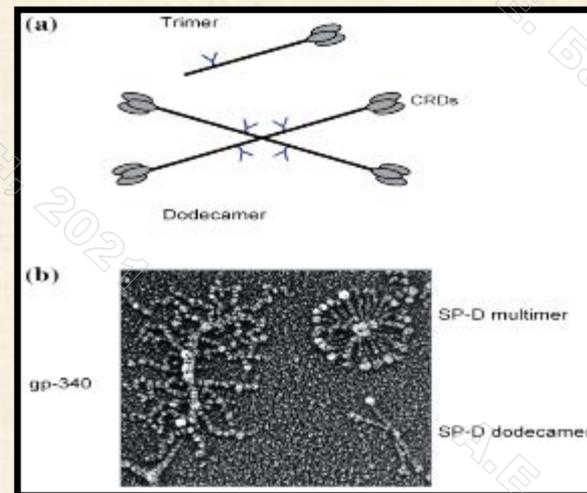
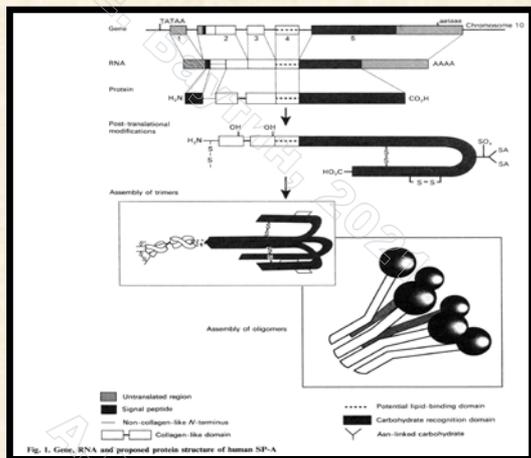


ВЫДОХ



ВДОХ

Сурфактант-ассоциированные белки

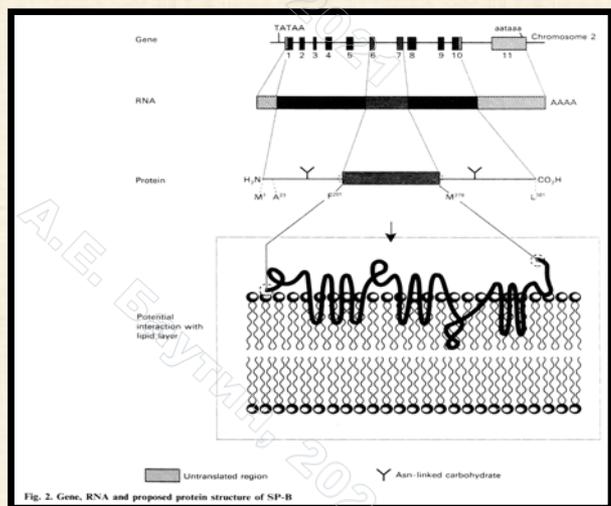


SP-A. Олигомер из

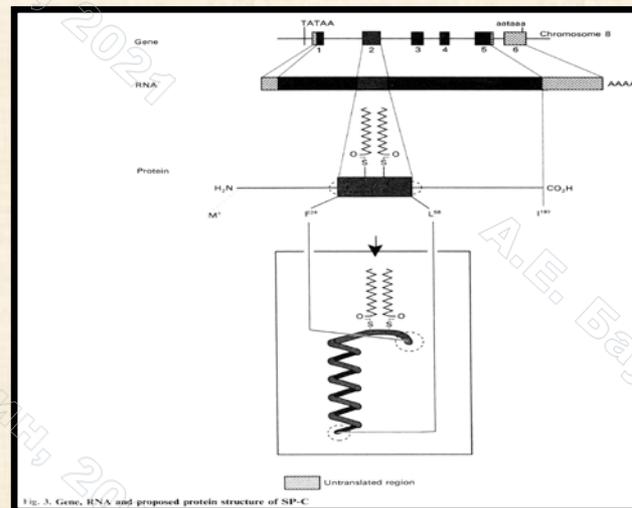
18 мономеров, Мм $1,6 \times 10^6$ kDa,

SP-D. Олигомер с

Мм $0,65 \times 10^6$ kDa,



SP-B. Мономер с Мм 8 kDa



SP-C. Мономер с Мм 4-5 kDa

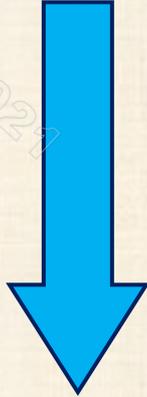
Сурфактантная система легких

Функции сурфактантной системы легких

1. Уменьшение поверхностного натяжения плёнки тканевой жидкости, покрывающей альвеолярный эпителий, что способствует расправлению альвеол и препятствует слипанию их стенок при дыхании.
2. Формирование противоотёчного барьера, который предупреждает проникновение жидкости в просвет альвеол из интерстиция.
3. Иммуномодулирующая.
4. Стимуляция активности альвеолярных макрофагов.

Динамическое равновесие сурфактантной системы

Альвеолоцит II типа



Реутилизация 90%



Альвеолярный пул сурфактанта



Мукоцилиарный клиренс



Деградация



Транскапиллярный клиренс



Альвеолярный макрофаг

Сурфактантная система легких при патологических состояниях

Респираторный дистресс-синдром новорожденных

Существенное снижение содержания фосфолипидов и сурфактант-ассоциированных белков у новорожденных.

Аспирация мекония

Прямое повреждение легких с разрушением комплекса легочного сурфактанта за счет адсорбции мекония частицами сурфактанта.

Острый респираторный дистресс-синдром

Наряду со снижением основных классов фосфолипидов наблюдается увеличение содержания минорных компонентов и ненасыщенных жирных кислот, уменьшение сурфактант-ассоциированных белков, изменение структурной организации сурфактанта.

Пневмония

Изменения состава фосфолипидов и белков сурфактанта при бактериальной пневмонии подобны таковым при ОРДС, но количественно менее выражены.

План сообщения

Сурфактантная система легких в норме
и при патологических состояниях

Препараты экзогенного сурфактанта

Острый респираторный дистресс-синдром

Применение препаратов экзогенного сурфактанта
в терапии ОРДС

Применение препаратов экзогенного сурфактанта
в терапии острой дыхательной недостаточности
при вирусных пневмониях

Применение препаратов экзогенного сурфактанта
в терапии острой дыхательной недостаточности
при вирусных пневмониях, вызванных SARS-CoV-2

Препараты экзогенного легочного сурфактанта

Fujiwara T., Maeta H., Chida S., et al. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. Lancet. 1980; 1(8159): 55-59.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0.1406736\(80\)904894](http://dx.doi.org/10.1016/S0.1406736(80)904894). PMID: 6101413

- **Surfacten** (Surfactant TA, Tokyo Tanabe, Japan)
- **Exosurf** (Glaxo-Wellcome, Inc., Research Triangle Park, NC, USA)
- **ALEC** (Artificial Lung Expanding Compound), (Pumactant, Britannia Pharmaceutical, Redhill, Surrey, UK)
- **Surfaxin** (KL4, Discovery Laboratories, Doylestown, PA, USA)*
- **Surfactant-HL-10**, (Leo Pharma, Denmark)*
- **Survanta** (Beractant, Abbot Ltd, Ross Laboratories, Columbus, OH, USA)
- **Curosurf** (Poractant-alfa, Chiesi Farmaceutichi S.p.A., Parma, Italy)
- **Alveofact** (SF-RI 1, Thomae GmbH, Biberach/Riss, Germany)
- **Infasurf** (Calfactant, Forrest Labs, St.Louis, MO, USA)
- **Сурфактант-БЛ** (Биосурф, С-Петербург, Россия)

Препараты экзогенного легочного сурфактанта

Природные препараты

Сырьем служат легкие крупного рогатого скота или свиней. Сурфактант экстрагируют из мелконарезанного легкого или из жидкости бронхоальвеолярного лаважа новорожденных телят или взрослых животных. Природные препараты имеют близкий к полному набор фосфолипидов, нейтральных липидов и сурфактант-ассоциированных белков.

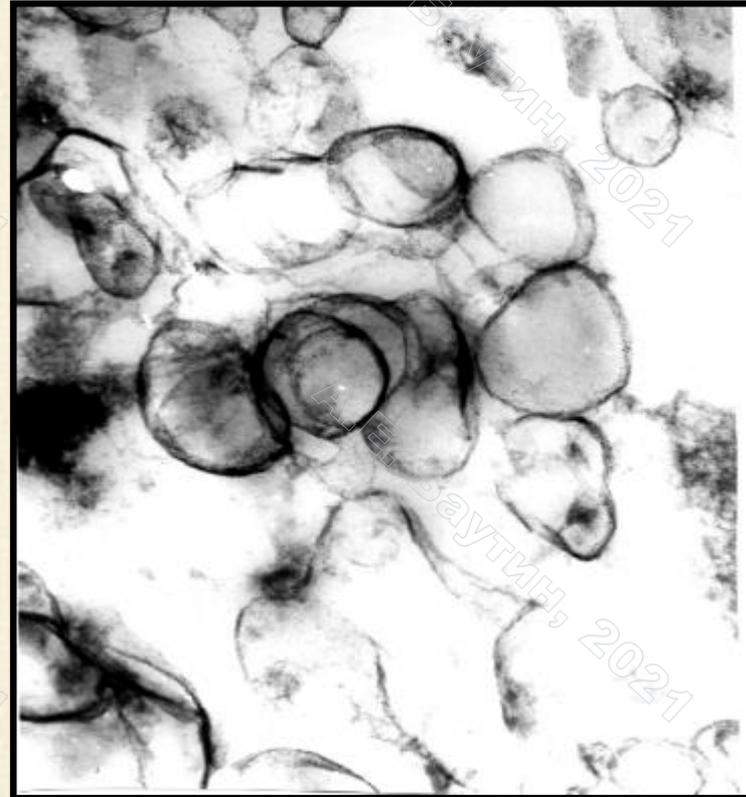
Синтетические препараты

Имеют редуцированный фосфолипидный спектр (не содержат нейтральных липидов). В состав современных синтетических препаратов включены полученные методами генной инженерии САБ-В и САБ-С. Вследствие упрощенного состава, эти препараты не способны полноценно заменить эндогенный сурфактант.

Название	Источник получения	Сурфактант-ассоциированные белки
Природные препараты сурфактанта		
Alveofact	Жидкость БАЛ телят	САБ-В, САБ-С
Сурфактант-БЛ	Легкие крупного рогатого скота	САБ-В, САБ-С
Infasurf	Жидкость БАЛ телят	САБ-В, САБ-С
Природные модифицированные препараты сурфактанта		
Surfacten	Легкие крупного рогатого скота	САБ-В, САБ-С
Survanta	Легкие телят	САБ-В, САБ-С
Curosurf	Легкие свиней	САБ-В, САБ-С
Синтетические препараты сурфактанта		
ALEC		нет
Exosurf		нет
Surfaxin		Синтетический пептид KL ₄
Venticute		Рекомбинантный САБ-С

Сурфактант-БЛ

- Большое сходство с составом легочного сурфактанта *in situ* по содержанию и составу липидов и сурфактант-ассоциированных белков «В» и «С».
- Величина частиц — 0,2-0,5 мкм агрегатов — 1,5-мкм.
- Величина частиц и агрегатов Сурфактанта-БЛ оптимальны для альвеолярного осаждения.



Зарегистрирован и разрешен для применения
в Российской Федерации

- Для лечения РДС у новорожденных — с 2000 г.
- Для лечения ОРДС у взрослых — с 2003 г.

План сообщения

Сурфактантная система легких в норме
и при патологических состояниях

Препараты экзогенного сурфактанта

Острый респираторный дистресс-синдром

Применение препаратов экзогенного сурфактанта
в терапии ОРДС

Применение препаратов экзогенного сурфактанта
в терапии острой дыхательной недостаточности
при вирусных пневмониях

Применение препаратов экзогенного сурфактанта
в терапии острой дыхательной недостаточности
при вирусных пневмониях, вызванных SARS-CoV-2

ОРДС, определение

Ashbaugh D.G. et al., 1967

Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Респираторный Дистресс Синдром Взрослых (РДСВ)

Состояние, которое характеризуется острым началом, выраженной стойкой гипоксемией, снижением растяжимости легочной паренхимы, двусторонней инфильтрацией легких на рентгенограммах.

Ashbaugh D.G. et al. Acute respiratory distress in adults. // Lancet – 1967. – V. 2 – P. 319-323.

ОРДС, определение

Американо-Европейская согласительная конференция по РДСВ, 1992

Синдром воспаления и повышения проницаемости альвеолокапиллярной мембраны, сочетающийся с совокупностью клинических и рентгенологических нарушений, которые не могут быть объяснены левопредсердной гипертензией.

- Острое начало.
- Двухсторонние инфильтраты на рентгенограммах.
- ДЗЛА < 18 мм рт. ст.
- Две категории тяжести:

острое повреждение легких (ОПЛ) — $PaO_2/FiO_2 \leq 300$

респираторный дистресс синдром взрослых (РДСВ) —

$PaO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт. ст.

Bernard G. et al The American-European consensus conference on ARDS:

Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination // Am. J.

Respir. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 149. – P. 818 - 824.

ОРДС, определение

Petty, T.L., 1996

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Острый Респираторный Дистресс Синдром (ОРДС)

Petty .L. Acute respiratory distress syndrome: Consensus, definitions, and future directions// Critical Care Medicine. – 1996. – Vol. 24. – № 4. – P. 555 - 556.

ОРДС, определение

Берлинское определение ОРДС (The Berlin definition of ARDS), 2012

ОРДС — форма острого диффузного повреждения легких, для которого характерно воспаление с повышением проницаемости сосудов и снижением аэрации легочной паренхимы.

Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition // JAMA. – 2012. – Vol 307. – № 23. – P. 2526 - 2533.

ОРДС, определение

Берлинское определение ОРДС (The Berlin definition of ARDS), 2012

Критерии ОРДС

1. Временной интервал: возникновение синдрома в пределах одной недели от момента действия известного причинного фактора.
2. Данные визуализации органов грудной клетки: наличие двусторонних затемнений, которые нельзя полностью объяснить выпотом, ателектазом, узлами.
3. Механизм отека: дыхательную недостаточность нельзя полностью объяснить сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью. Если явных факторов риска ОРДС нет, необходимы дополнительные исследования (ЭхоКГ).

ОРДС, определение

Берлинское определение ОРДС (The Berlin definition of ARDS), 2012

Критерии ОРДС

4. Нарушение оксигенации (при использовании ПДКВ или CPAP ≥ 5 см вод. ст.):
- Легкая степень: $200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$ мм рт. ст.
 - Средняя степень: $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт. ст.
 - Тяжелая степень: $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ мм рт. ст.

Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition // JAMA. – 2012. – Vol 307. – № 23. – P. 2526 - 2533.

ОРДС, эпидемиология

- ОРДС: 64 случая на 100000 чел. в год.
- 3-15% больных ОРВИТ.

Brun-Buisson C et al. Intensive Care Med 2004;30:51-61.

- 140,000 случаев ОРДС в год в США.

Rubinfeld GD et al. // N Engl J Med 2005;353:1685-93

- 33,8 на 100 000 населения в США.
- 5 на 100 000 в Финляндии.
- 7,2 на 100 000 в Испании и Исландии.

Villar J. et al The acute respiratory distress syndrome: incidence and mortality, has it changed? // Curr Opin Crit Care. – 2014. – Vol. 20. – P. 3 - 9.

LUNG SAFE trial (2016)

- 449 ОРДТ в 50 странах
- Каждый десятый пациент ОРДТ
- Каждый четвертый, которому проводится ИВЛ
- 30% — легкий ОРДС, 45% — средней тяжести, 25% — тяжелый (Берлинские критерии)
- Каждый пятый пациент с ОРДС ухудшается
- Летальность — около 40%

Bellani G. LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries// JAMA. 2016. - 315 :788-800.

ОРДС, летальность

Летальность, 2012

- При ОРДС легкой степени: 27% (24-30%)
- При ОРДС средней степени: 32% (29-34%)
- При ОРДС тяжелой степени: 45% (42-48%)

Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition // JAMA. – 2012. – Vol 307. – № 23. – P. 2526 - 2533.

Летальность, 2016

- При ОРДС легкой степени: 35% (31-39%)
- При ОРДС средней степени: 40% (37-43%)
- При ОРДС тяжелой степени: 46% (42-50%)

Bellani G. LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries// JAMA. 2016. - 315 :788-800.

ОРДС после кардиохирургических вмешательств

ОРДС после кардиохирургических вмешательств

Автор	Год	Частота (%)	Летальность (%)
J. Milot	2001	0,4	15
S. Yende	2002	2,5	33
A. Apostolakis	2010	0,5	26
A. Kogan	2014	0,6	40,5
А. Баутин	2016	0,6	17,6

Причины развития острого респираторного дистресс-синдрома

Прямое повреждение легких

- Аспирация желудочного содержимого;
- Тяжелая пневмония;
- Ингаляционная травма;
- Контузия легкого;
- Утопление

Непрямое повреждение легких

- Сепсис;
- Массивные гемотрансфузии;
- Множественная травма;
- Интоксикации;
- Экстракорпоральное кровообращение;

Повреждение легких вследствие неконтролируемого выброса (локального или генерализованного) медиаторов воспаления

- Нейтрофилы и макрофаги играют важную роль
- Активация системы комплемента
- Цитокины: TNF- α , IL-1 β , IL-6
- Фактор активации тромбоцитов
- Эйкозаноиды: простагландин, лейкотриены, тромбоксан
- Свободные радикалы

Повреждение легких вследствие неконтролируемого выброса медиаторов воспаления

- Повреждение эндотелия микроциркуляторного русла
- Повреждение альвеолярного эпителия
- Повышение альвеолярной проницаемости приводит к накоплению отечной жидкости в просвете альвеол
- Повышение сопротивления капиллярного русла малого круга
- Повреждение системы легочного сурфактанта

Повреждение сурфактанта легких при ОРДС патогенез

Вторичный дефицит сурфактанта в патогенезе ОРДС

Ashbaugh et al., Lancet, 1967	Высказали предположение о существовании вторичного дефицита сурфактанта
Petty et al., Chest, 1977	Обнаружили количественные и качественные изменения сурфактанта
Hallman et al, J.Clin.Invest., 1982	Подтвердили дефицит и нарушения функций сурфактанта
Gregory et al., J.Clin.Invest., 1991	Подтвердили дефицит сурфактанта
Pison U. et al., Prog Clin Biol Res., 1987	Показали дефицит основных фосфолипидов сурфактанта
Günter A. at al.. Eur. Respir. J. 2002	Представили данные об изменении биофизических и биохимических свойств сурфактанта

Повреждение сурфактанта легких при ОРДС

- Повреждение эндотелия микроциркуляторного русла
- Повреждение альвеолярного эпителия
- Повышение альвеолярной проницаемости приводит к накоплению отечной жидкости в просвете альвеол
- Белки плазмы ингибируют сурфактант легких
- Гибель альвеолоцитов II типа приводит к снижению синтеза сурфактанта
- Выраженные нарушения качественного состава сурфактанта



ИЗМЕНЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ АЛЬВЕОЛОКАПИЛЛЯРНОЙ МЕМБРАНЫ И СОСТОЯНИЯ КОМПЛЕКСА ЛЁГОЧНОГО СУРФАКТАНТА ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИЙ НА СЕРДЦЕ И АОРТЕ

А. Е. Баутин¹, В. Н. Солнцев¹, А. Б. Наумов², А. Ф. Гарифзянов³, А. А. Валькович⁴,
В. В. Осовских⁴, В. А. Волчков⁴, О. А. Розенберг⁴

Баутин А. Е., Солнцев В.Н., Наумов А.Б. и др.

Изменение проницаемости альвеолокапиллярной
мембраны и состояния комплекса лёгочного

сурфактанта во время операций на сердце и аорте //

Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2010.- №

5.- С. 11 - 17..

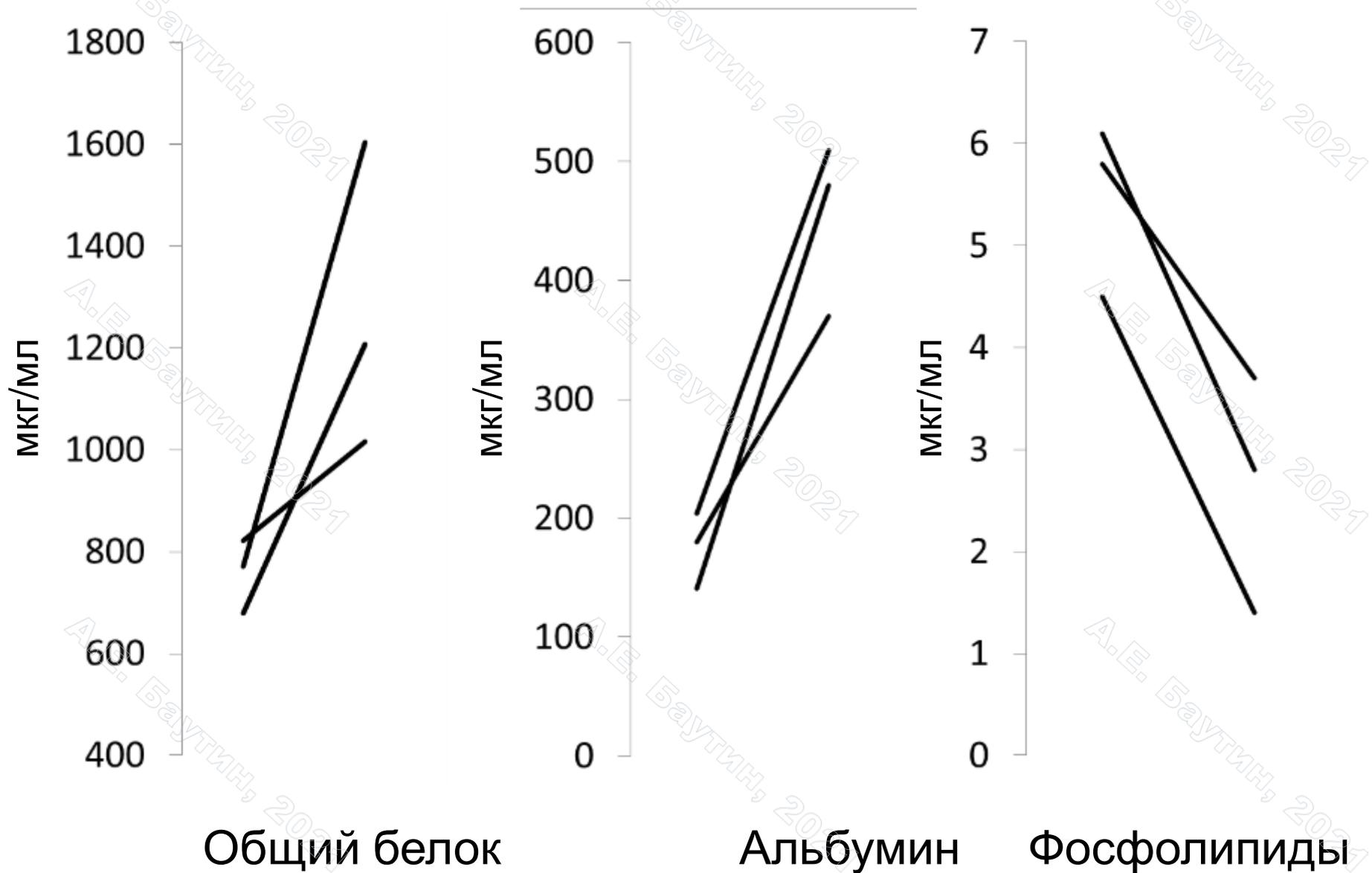
Патогенез ОРДС в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств

Изменение биохимического состава бронхоальвеолярной жидкости при кардиохирургических вмешательствах
($M \pm \sigma$), $n = 28$

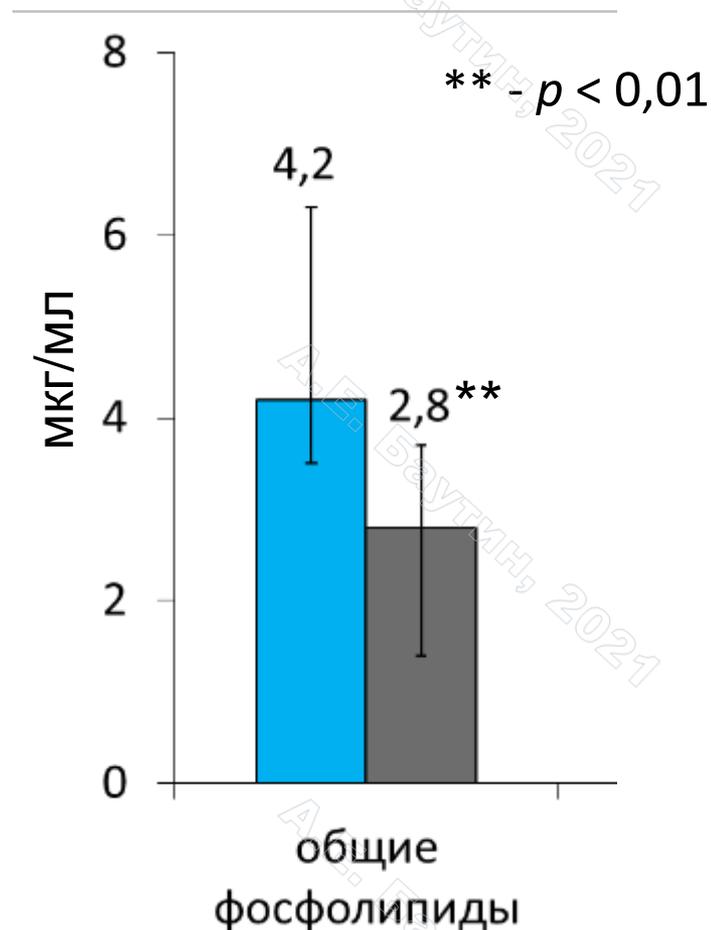
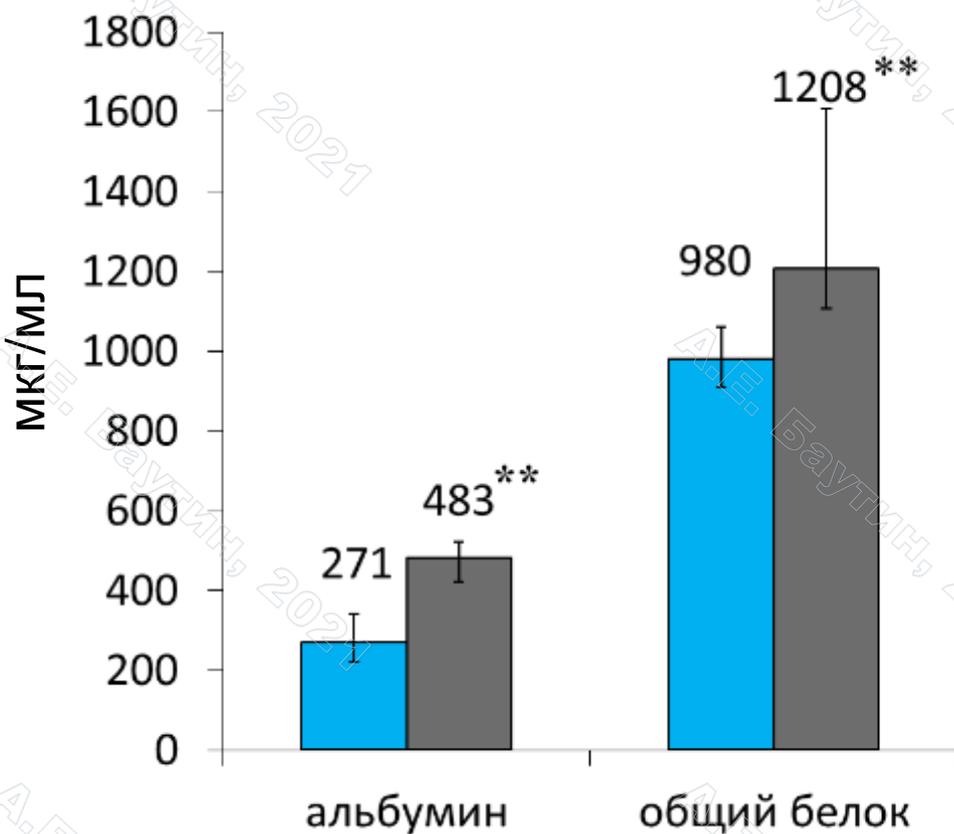
Показатель	До операции	После операции
Общий белок, мкг/мл	$826,5 \pm 122,9$	$1006,2 \pm 168,3^{**}$
Альбумин, мкг/мл	$187,5 \pm 80,4$	$284 \pm 134,6^{**}$
Альбумин/общий белок, %	$19,8 \pm 4,2$	$24,6 \pm 5,2^{**}$
Общие фосфолипиды, мкг/мл	$5,6 \pm 0,9$	$5 \pm 2,5$
Фибриноген, мкг/мл	$1 \pm 0,2$	$1,2 \pm 0,5$

** - $p < 0,01$.

Изменение биохимического состава проб бронхоальвеолярной жидкости при развитии ОРДС после кардиохирургических вмешательств



Биохимический состав проб бронхоальвеолярной жидкости при неосложненном течении кардиохирургических вмешательств и в случаях развития ОРДС



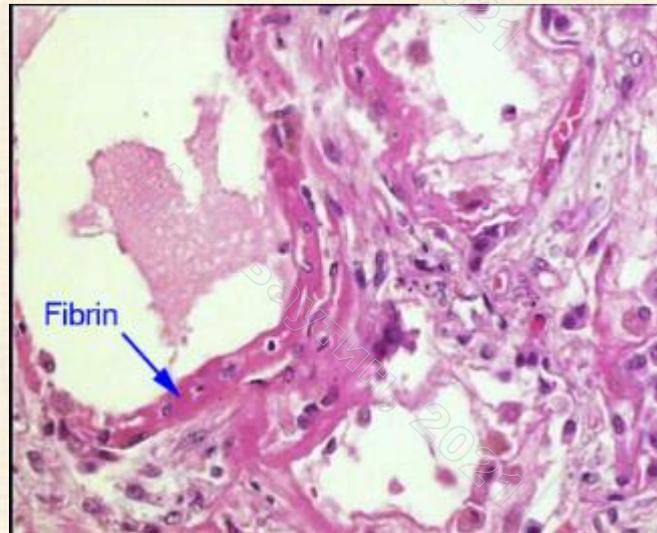
** - $p < 0,01$

После неосложненных
вмешательств

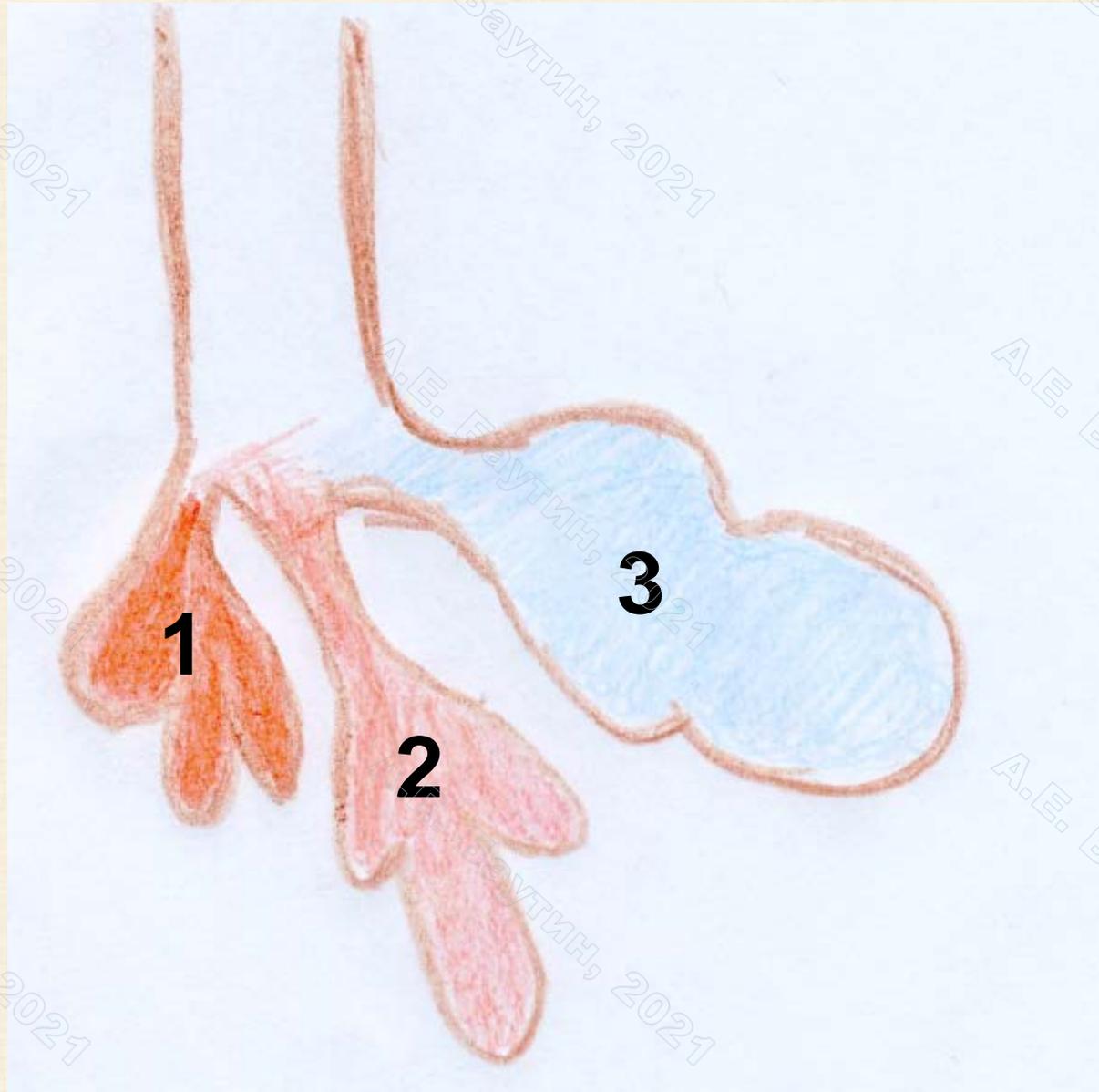
При
развитии ОРДС

ОРДС, патогенез

- Развитие интерстициального и альвеолярного отека
- микроателектазирование;
- шунтирование справа налево;
- нарушение диффузии;
- тяжелая гипоксемия;
- снижение растяжимости легких;
- снижение ФОЕ



ОРДС, патогенез



ОРДС, интенсивная терапия

Терапия основного заболевания

Респираторная терапия

Нереспираторные методы поддержания газообмена
экстракорпоральная мембранная оксигенация

Фармакологическая терапия

ОРДС, респираторная терапия

Первый этап (завершился в последней декаде XX века)

Патофизиологическое обоснование: ОРДС — **гомогенное поражение легких** с выраженным снижением растяжимости легких и тяжелой гипоксемией.

Концепция респираторной терапии: «нормальный газообмен любой ценой».

Основные подходы респираторной терапии: высокие дыхательные объемы, высокое давление, высокая концентрация O_2 , обязательная миоплегия и седация.

ОРДС, респираторная терапия

Второй этап

(последняя декада XX века – настоящее время)

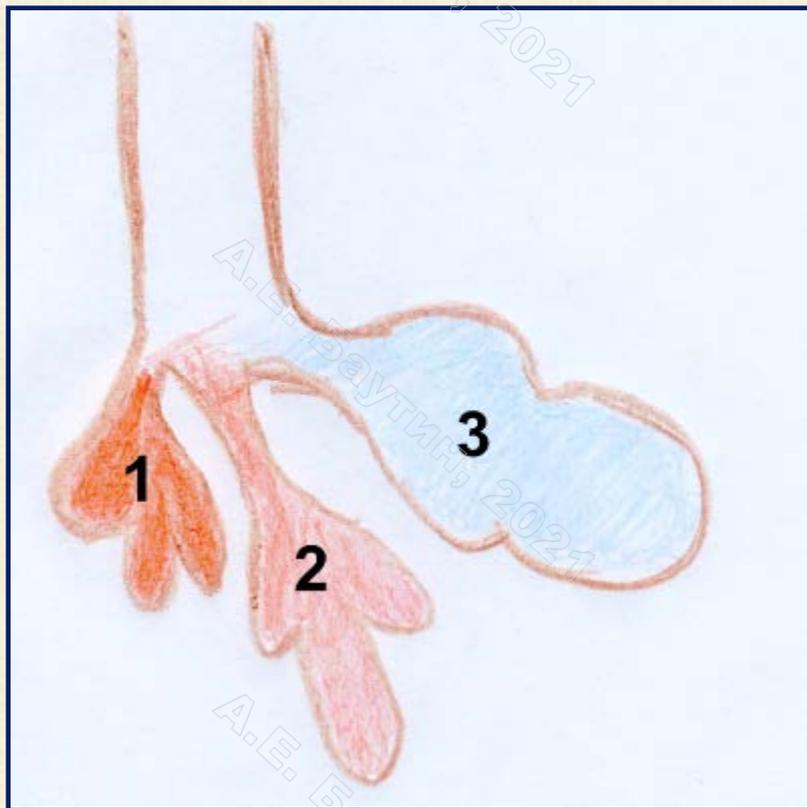
Патофизиологическое обоснование: ОРДС — **негомогенное поражение легких**. Агрессивная ИВЛ приводит к баро-, волюмо- и биотравме легких. ИВЛ-индуцированное повреждение легких влияет на прогноз пациентов с ОРДС.

Концепция респираторной терапии: предупредить ИВЛ-индуцированное повреждение легких. Поддерживать достаточный газообмен.

Основные подходы респираторной терапии: «Безопасная ИВЛ», «Открытое легкое». Малые дыхательные объемы, снижение давления, рациональное использование ПДКВ, минимально достаточная концентрация O_2 , рациональная миоплегия и седация.

ОРДС, респираторная терапия

Негомогенное повреждение легких, концепция «baby lung» Luciano Gattinoni

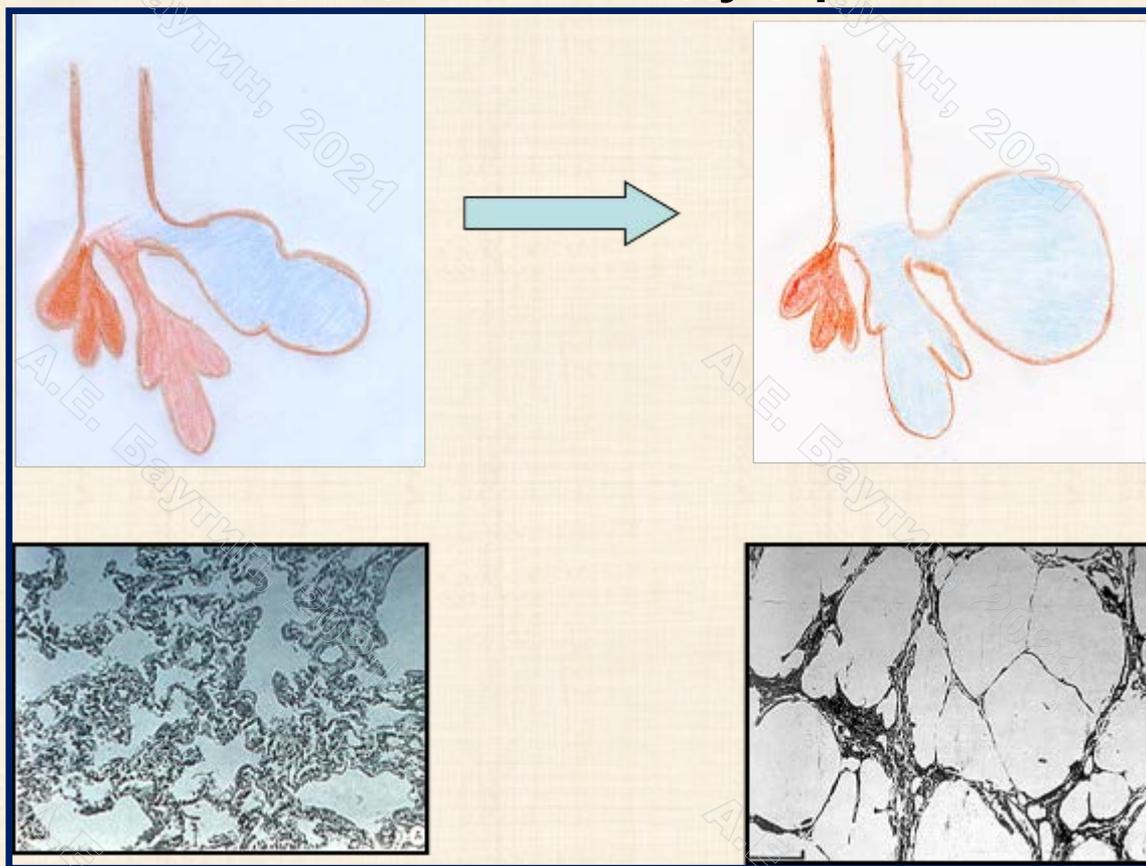


Gattinoni L, et al (1987) Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis.* – 1987. - 136:730–736.

Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med.* 2005. - 31:776-784.

ОРДС, респираторная терапия

Концепция ИВЛ-индуцированного повреждения легких



Баротравма

Волюмотравма

Биотравма

Dreyfuss D, et al High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. Am Rev Respir Dis. – 1988. - 137:1159–1164.

Amato M., et al. Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome N Engl J Med 2015; 372:747-755.

ОРДС, респираторная терапия

Стратегия безопасной ИВЛ («lung protective ventilation strategy»)

ARDSnet Study, 2000

432 пациента в группе с **ДО 6 мл/кг** ($P_{peak} 25 \pm 6$ см вод. ст.);

429 пациентов в группе с **ДО 12 мл/кг** ($P_{peak} 33 \pm 8$ см вод. ст.).

Летальность в группе ДО 6 мл/кг — 31,3%.

Летальность в группе ДО 12 мл/кг — 39,8%.

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. – Vol. 342. – P. 1301 - 1308.

Рекомендовано: низкий дыхательный объем (6-8 мл/кг) и низкое давление в дыхательных путях (30 см вод. ст и менее).

ОРДС, респираторная терапия

Стратегия «открытого легкого» («open lung strategy»)

Editorial

Open up the lung and keep the lung open

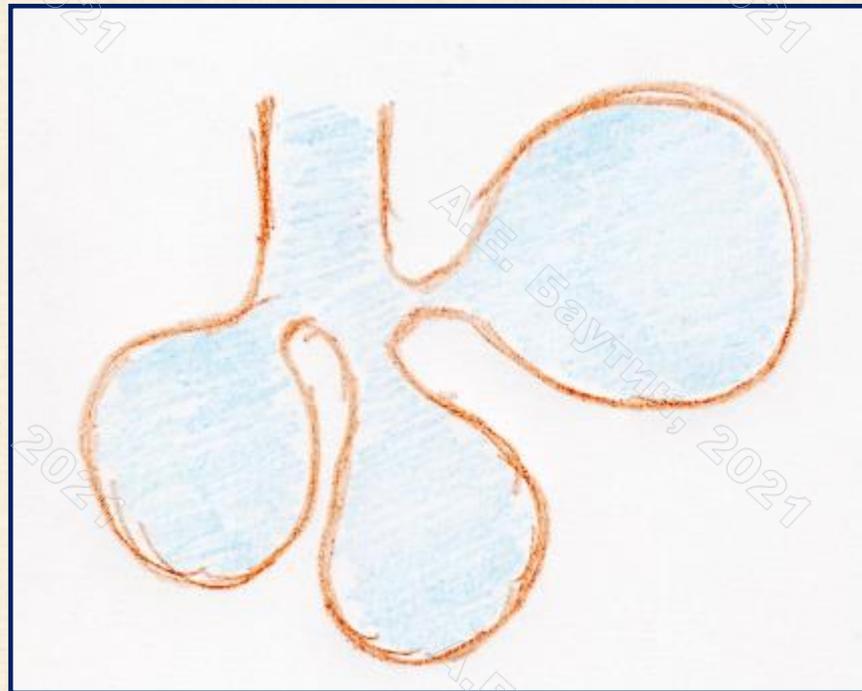
B. Lachmann

Department of Anesthesiology, Erasmus University Rotterdam, The Netherlands

*Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open.
Intensive Care Med 1992;18:319-21.*

Стратегия «Открытого легкого» В. Lachmann, 1992

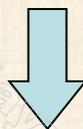
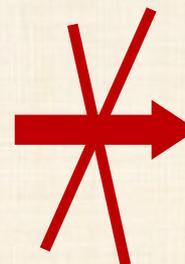
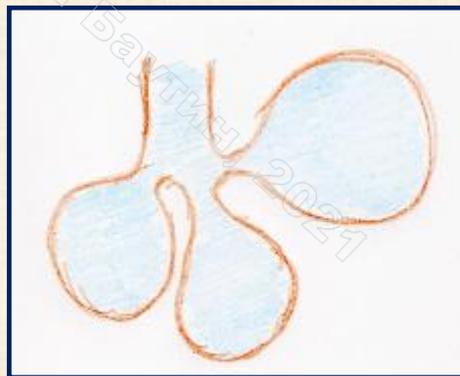
OPEN LUNG



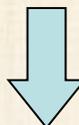
Стратегия «Открытого легкого» В. Lachmann, 1992



OPEN LUNG



KEEP OPEN



Стратегия «Открытого легкого» В. Lachmann, 1992

Способ повышения внутрилегочного давления до момента раскрытия зон ателектазирования (т.е. достижения точки открытия)

Диагностический критерий, указывающий на раскрытие легких или на развитие повторного коллабирования

Способ предупреждения повторного коллабирования раскрытых участков на выдохе (т.е. поддержания внутрилегочного давления выше точки закрытия)

Методы выполнения маневра мобилизации альвеол

Автор	Способ реализации ММА
Amato M., 1998	CPAP 30-45 см водн. ст. на 40 сек. ПДКВ — выше нижней точки перегиба на кривой давление-объем
Lapinsky S., 1999	CPAP 30-45 см водн. ст. на 20 сек.
Pelosi P., 1999	Три вдоха в минуту с Pplat 45 см водн. ст. Маневр повторяется один раз в час. ПДКВ = $14 \pm 2,2$ см водн. ст.
Marini J., 2001	CPAP 40 см водн. ст. на 40 сек.
Marini J., 2004	Pplat — 50 см водн. ст., ПДКВ — 15-20 см водн. ст. на 2 минуты
Bein T., 2002	Градуированное увеличение Pplat до 60 см водн. ст., на 30 сек.
Grasso S., 2002	CPAP 30-40 см водн. ст. на 40 сек.
Patroniti N., 2002	Один раз в минуту к базовой ИВЛ с контролем по давлению добавляли CPAP, на 20% превышающий Pplat
ARDSNet group, 2003	Повышение CPAP до 35 см водн. ст. на 40 сек.
Gattinoni L., 2006	2-х минутный период дыхания PCV с P _{insp} 45 см водн.ст.
Еременко А.А., 2006	Опция «Open lung tool» аппарата ИВЛ Servo-1. Градуированное повышение P _{insp} до достижения точки открытия (P _{max} = $48,1 \pm 10$ см водн.ст.). ПДКВ на 2 см водн.ст. выше точки закрытия

Методы маневра «мобилизации альвеол» I

Методы, сохраняющие основы принципа, предложенного В. Lachmann, т.е. достигающие раскрытия альвеол путем градуированного повышения давления вдоха с последующим определением точки закрытия.

Автор	Способ реализации ММА
Еременко А.А., 2006	Опция «Open lung tool» аппарата ИВЛ Servo- I. Градуированное повышение P_{insp} , до достижения точки открытия ($P_{max}=48,1\pm 10$ см водн.ст.). ПДКВ на 2 см водн.ст. выше точки закрытия.

Методы маневра «мобилизации альвеол» II

Методы ММА, не предполагающие достижения конкретного значения точки открытия, но учитывающие индивидуальный уровень ПДКВ, ниже которого происходит коллабирование альвеол. Это значение определяется по нижней точке перегиба на статической кривой “давление-объем”.

Автор	Способ реализации ММА
Amato M., 1998	CPAP 30-45 см водн. ст. на 40 сек. ПДКВ — выше нижней точки перегиба на кривой давление-объем

Методы маневра «мобилизации альвеол» III

Методы, не учитывающие индивидуальных особенностей повреждения легких. ММА реализуется через кратковременное (30 – 120 сек) повышение внутрилегочного давления за счет увеличения уровня ПДКВ/CPAP или P_{insp} до 30 – 60 см вод. ст.

Автор	Способ реализации ММА
Lapinsky S., 1999	CPAP 30-45 см водн. ст. на 20 сек.
Marini J., 2001	CPAP 40 см водн. ст. на 40 сек.
Grasso S., 2002	CPAP 30-40 см водн. ст. на 40 сек.
Gattinoni L., 2006	2-х минутный период дыхания PCV с давлением плато 45 см водн.ст. и ПДКВ = 5 см водн.ст.

Рандомизированные исследования эффективности маневра мобилизации альвеол

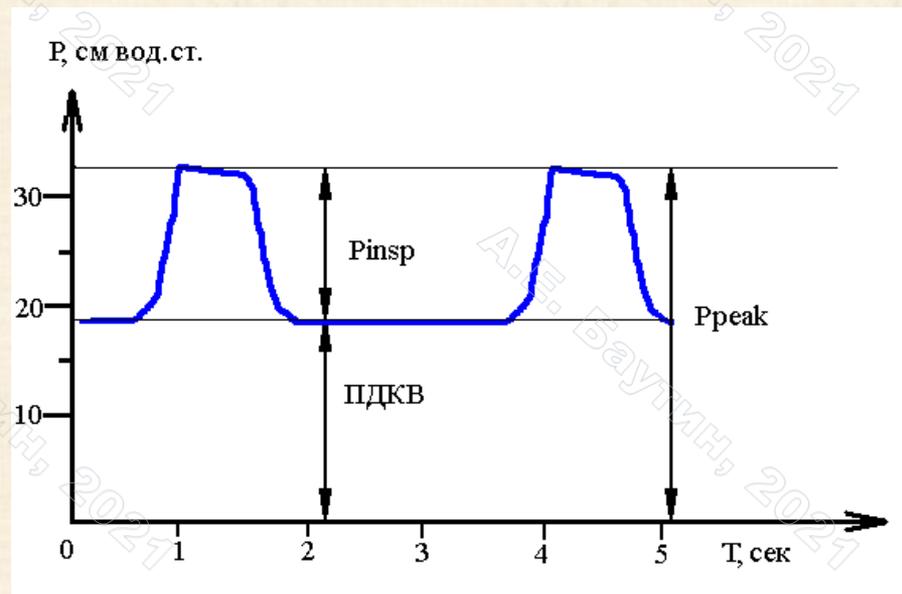
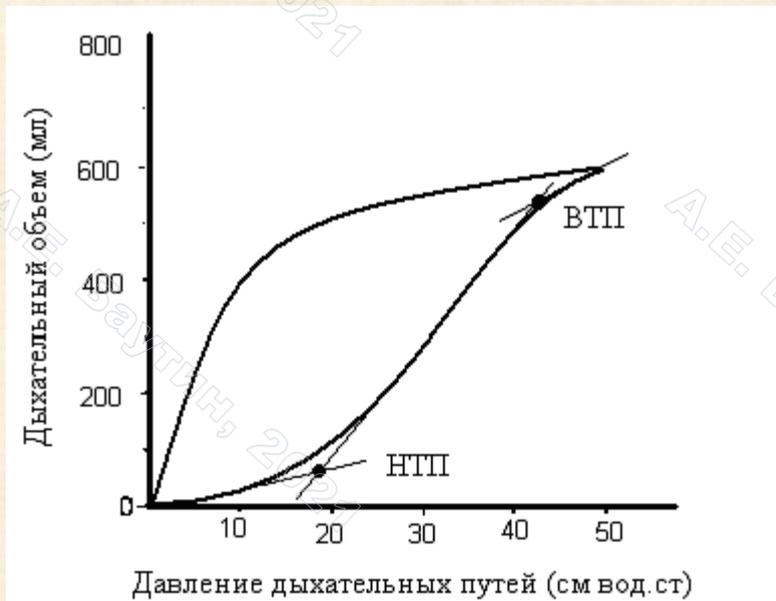
Автор	Число пациентов	Основные результаты
Amato M., 1998	53	Улучшение оксигенации. Снижение 28-дневной летальности.
Lapinsky S., 1999	14	Улучшение оксигенации.
Brower R. (ARDS Network group), 2003	549	Кратковременное улучшение оксигенации.
Еременко А.А., 2006	19	Улучшение оксигенации.
Власенко А.В., 2008	22	Улучшение оксигенации. Снижение продолжительности респираторной поддержки.
Meade M., 2008	983	Снижение риска развития рефрактерной гипоксемии. Снижение смертности, связанной с развитием рефрактерной гипоксемии.

Suzumura EA, Effects of alveolar recruitment maneuvers on clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2014. - 40:1227-40.

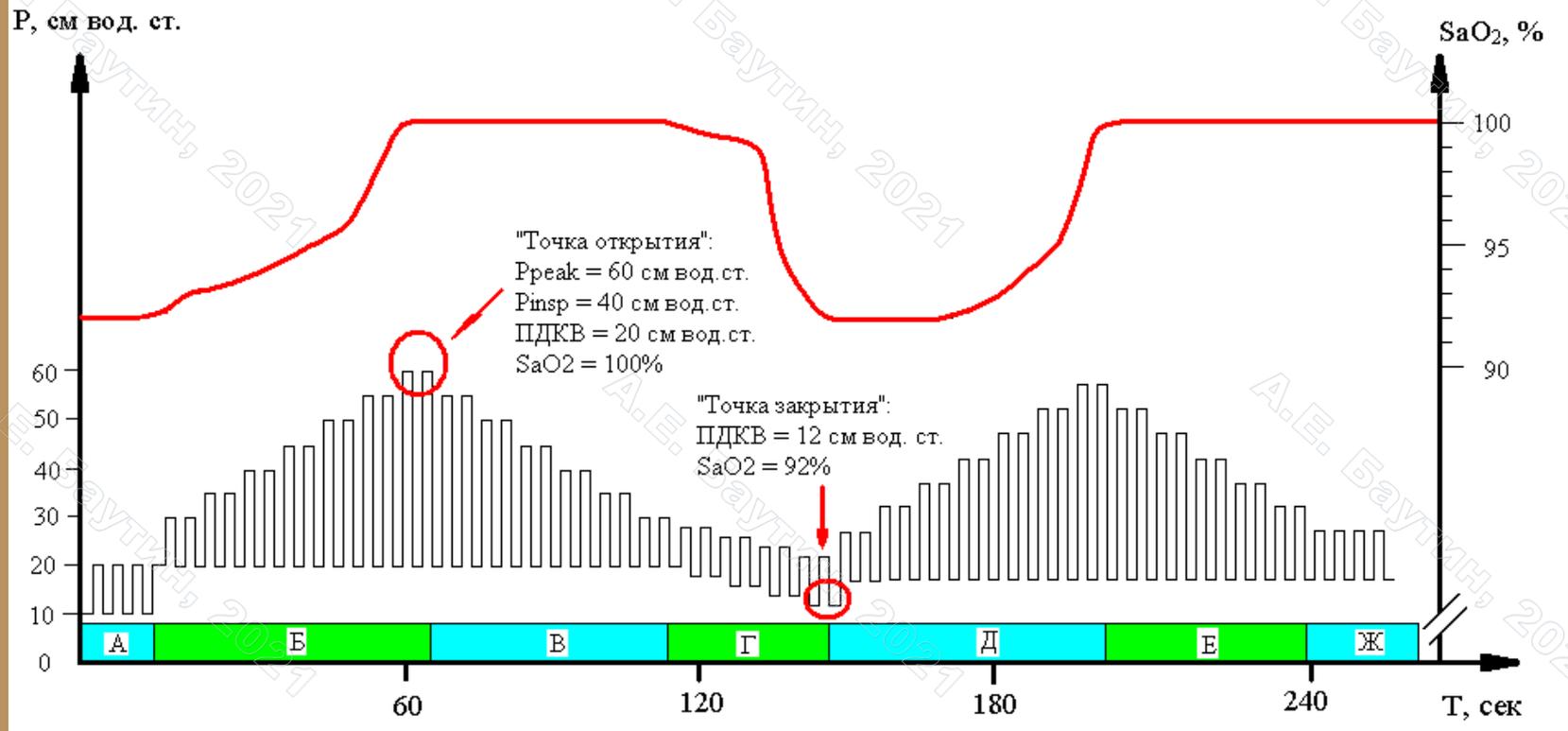
Диагностические критерии раскрытия/коллабирования альвеол

1. Оксигенация артериальной крови SpO_2 ; PaO_2
2. Растяжимость легких
3. Функциональная остаточная емкость (ФОЕ)
4. Содержание углекислого газа в артериальной крови
 $PaCO_2$; $EtCO_2$
5. Компьютерная томография легких

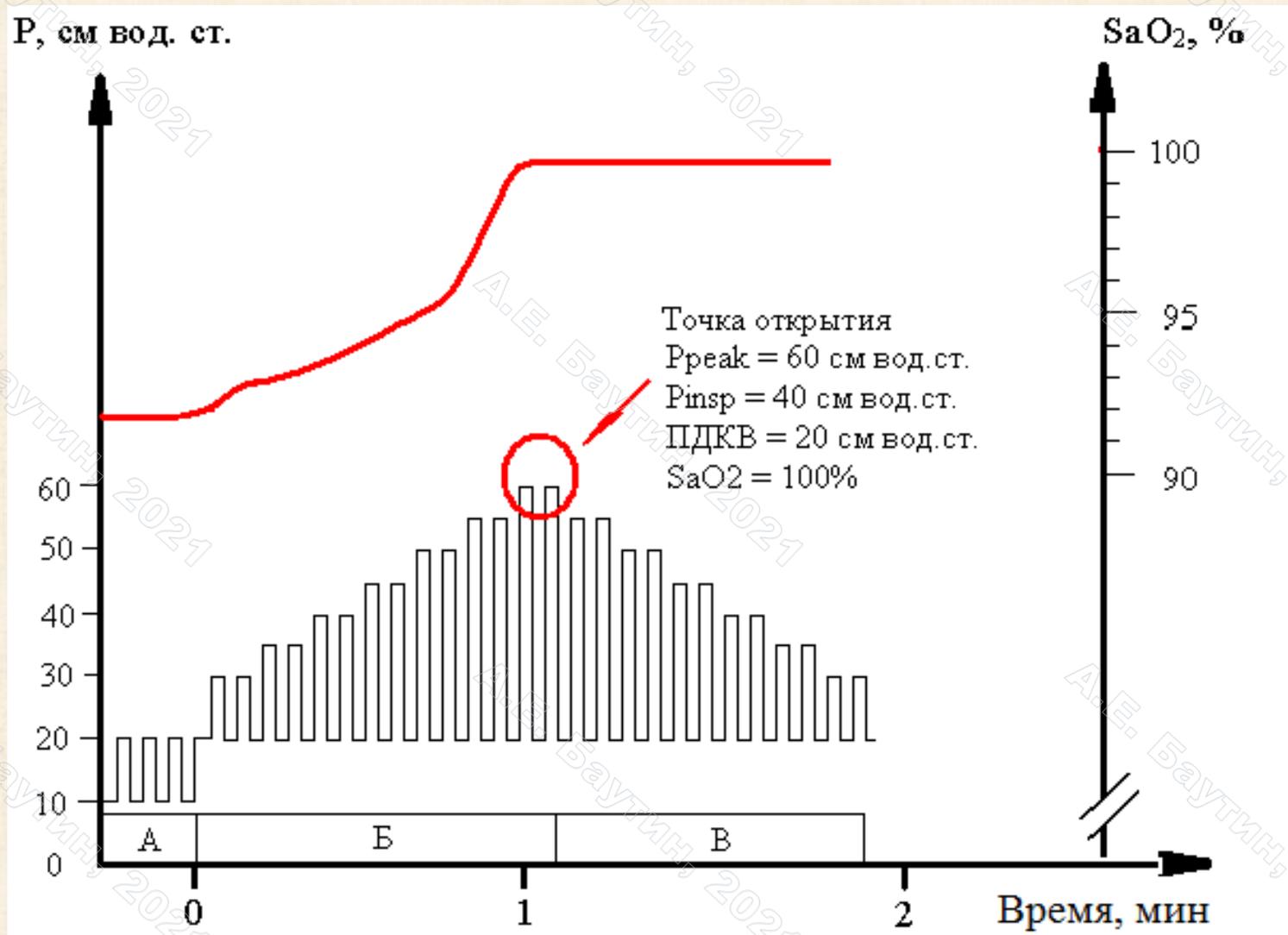
Уровень ПДКВ



Маневр мобилизации альвеол



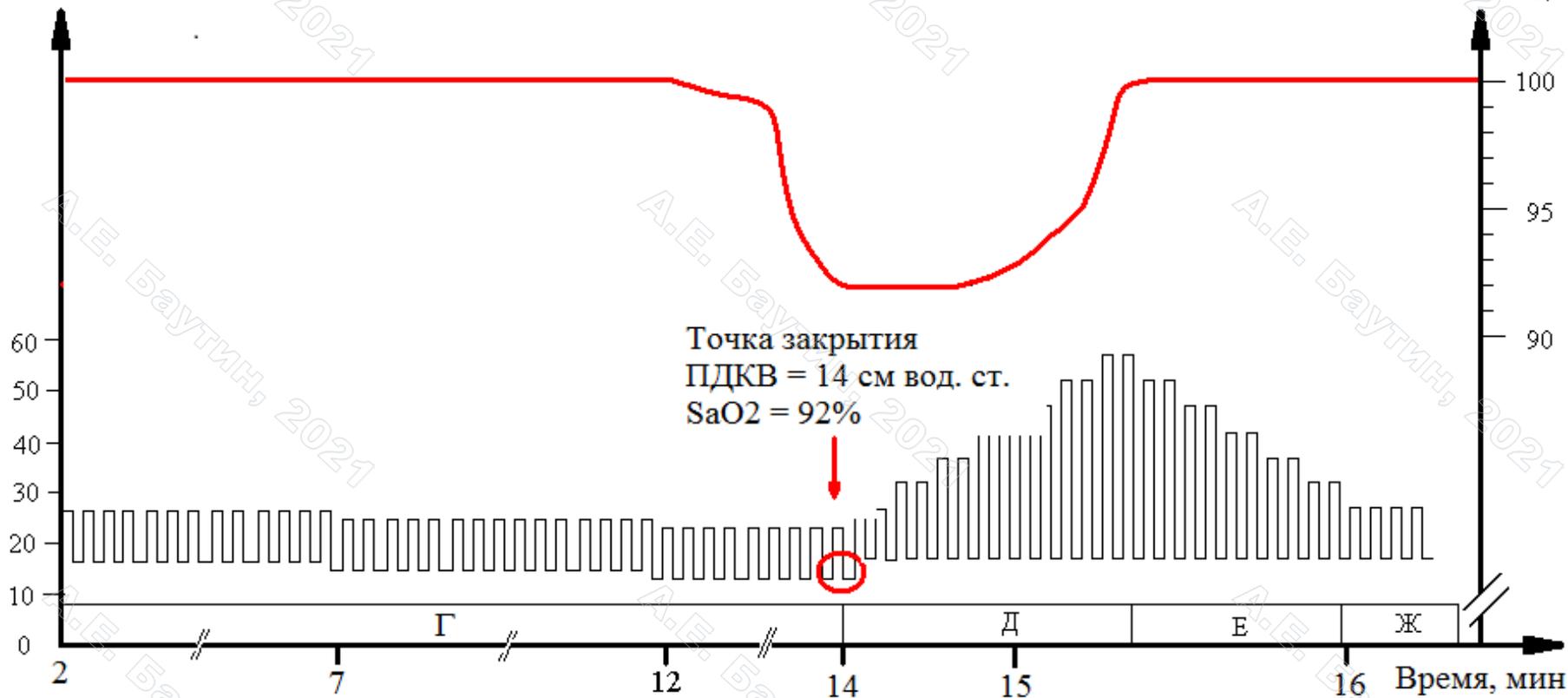
Маневр мобилизации альвеол



Маневр мобилизации альвеол

P, см вод. ст.

SaO₂, %



Маневр мобилизации альвеол: влияние на гемодинамику

Частота развития артериальной гипотонии, требующей коррекции, при выполнении маневра «мобилизации альвеол» у кардиохирургических больных

Автор	Частота гипотонии
Miranda D., 2004	0/10 (0%)
Еременко А.А., 2006	14/19 (73,8%)
Баутин А.Е., 2015	19/170 (11,2%)

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И РЕДКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.12-089-06:616.24-008.64]-07

Баутин А.Е.¹, Мазурок В.А.¹, Осовских В.В.², Афанасьева К.Ю.¹

ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МАНЕВРА МОБИЛИЗАЦИИ АЛЬВЕОЛ
У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ
ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Баутин А.Е., Мазурок В.А., Осовских В.В., Афанасьева К.Ю.
Гемодинамические эффекты маневра мобилизации альвеол
у пациентов кардиохирургического профиля с систолической
дисфункцией левого желудочка// Анестезиология и
реаниматология. - 2014. - Т. 59. № 6. - С. 43-48.

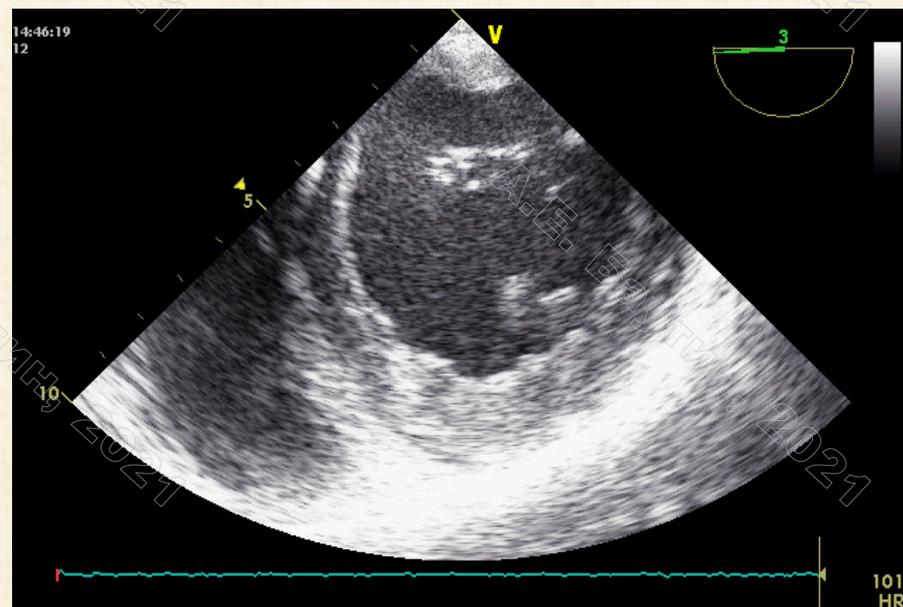
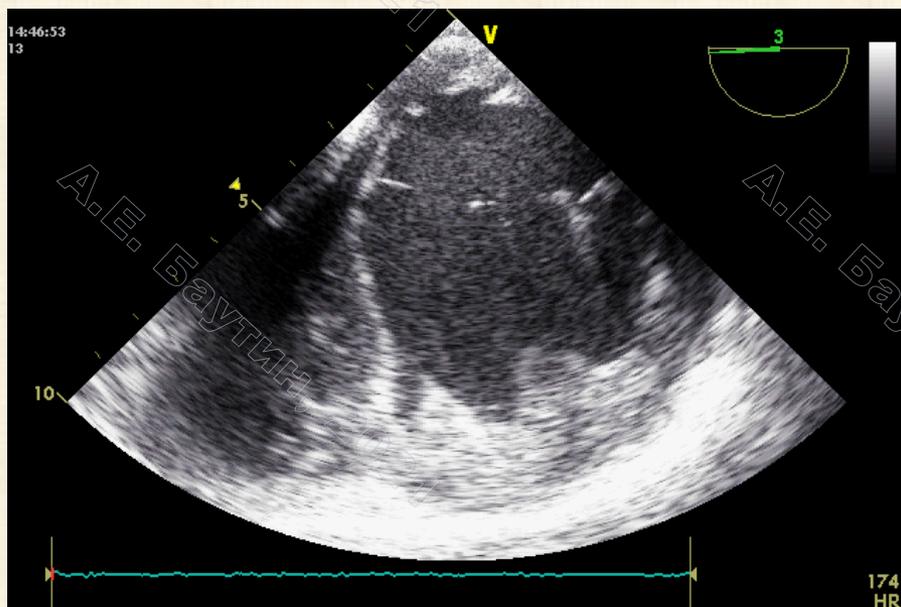
Влияние маневра мобилизации альвеол на гемодинамику пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка

Показатель	До выполнения ММА	Во время ММА
СИ, л/мин/м ²	2,4 ± 0,4	2,2 ± 0,3
ИУО, мл/м ²	36,5 ± 4,2	33,5 ± 3,9*
ОПСС, дин*с*см ⁻⁵	1559 ± 196,8	1617 ± 202,4
ЛСС, дин*с*см ⁻⁵	187,9 ± 68,3	190,9 ± 78,2
АД среднее, мм рт. ст.	74,1 ± 7,3	65,0 ± 7,2**
ДЛА среднее, мм рт.ст.	19,8 ± 3,2	23,2 ± 4,1*
ЦВД, мм рт. ст.	7,6 ± 3,1	10,8 ± 2,5**
ДЗЛК, мм рт.ст.	10,8 ± 4,6	13,8 ± 4**

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Маневр мобилизации альвеол: влияние на гемодинамику

Преднагрузка и сократимость левого желудочка



До маневра
«мобилизации альвеол»

После достижения
давления раскрытия

Маневр мобилизации альвеол: влияние на гемодинамику

Маневр «мобилизации альвеол»

- Снижает производительность сердца за счет уменьшения преднагрузки правого и левого желудочков.
- Не влияет на сократительную способность левого желудочка.
- Не влияет на постнагрузку правого желудочка.
- Снижает постнагрузку левого желудочка.

Коррекция артериальной гипотонии

- Адекватная волемическая нагрузка перед выполнением маневра «мобилизации альвеол»
- При развитии выраженной гипотонии необходимо использовать болюсное введение эпинефрина или фенилэфрина

Маневр мобилизации альвеол: опасность баротравмы

Частота развития пневмотораксов при выполнении маневра «мобилизации альвеол у кардиохирургических больных

Автор	Частота пневмотораксов
Miranda D., 2004	0/10 (0%)
Еременко А.А., 2006	1/19 (5,3%)
Баутин А.Е., 2015	0/170 (0%)

Маневр мобилизации альвеол: опасность баротравмы

Абсолютные противопоказания:

1. Буллезная эмфизема легких.
2. Пневмоторакс или случаи спонтанного пневмоторакса в анамнезе.
3. Сброс воздуха по дренажу из плевральной полости

Относительные противопоказания:

1. Хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма.
2. Перелом ребер.

Прогрессирующее ухудшение газообмена.

Прогрессирующее ухудшение гемодинамики.

Ослабление дыхания при аускультации.

Подкожная эмфизема.

Вновь появившийся сброс воздуха по дренажу.

План сообщения

Сурфактантная система легких в норме
и при патологических состояниях

Препараты экзогенного сурфактанта

Острый респираторный дистресс-синдром

Применение препаратов экзогенного сурфактанта
в терапии ОРДС

Применение препаратов экзогенного сурфактанта
в терапии острой дыхательной недостаточности
при вирусных пневмониях

Применение препаратов экзогенного сурфактанта
в терапии острой дыхательной недостаточности
при вирусных пневмониях, вызванных SARS-CoV-2

Препараты сурфактанта в терапии ОРДС

- Восстановление содержания фосфолипидов, предотвращение коллапса альвеол и микроателектазирования.
- Удаление вместе с мокротой токсических веществ из альвеолярного пространства, путем сорбции на поверхности везикулярных частиц сурфактанта.
- Препараты, содержащие сурфактант-ассоциированные белки, повышают активность альвеолярных макрофагов.
- Многократное введение чужеродного сурфактанта стимулирует синтез эндогенного сурфактанта альвеолоцитами II типа.

Результаты клинических испытаний различных препаратов сурфактанта при ОРДС

Название препарата	n, фаза МКИ	Способ введения и дозы	Смертность	Ссылки
Exosurf	725, III фаза	5 мг/кг, ингаляционно, 5 дней	Нет эффекта	Anzueto A. et al., 1996
Survanta	59	50–100 мг/кг, эндобронхиально	Снижение с 43% до 18.8%	Gregory T. et al., 1997
Infasurf	153, III фаза	2.8 г/м ² , эндобронхиально	Достоверное снижение	Willson D. et al., 2005
Alveofact	27	200-500 мг/кг, эндобронхиально	Снижение с 74% до 44% (расчетный показатель)	Walmrath et al., 2002
Venticute	488, III фаза	200-400 мг/кг, 4 раза в течение одних суток	Нет эффекта	Spragg et al., 2004, 2008
Surfactant-HL-10	400, III фаза	200 мг/кг	Нет эффекта	Lachmann, 2004. Pers. Comm.
Surfactant-BL	181, II фаза	10-12 мг/кг, эндобронхиально в объеме 30-50 мл	Достоверное снижение	Rosenberg et al., 2002, 2005

Препараты сурфактанта в терапии ОРДС

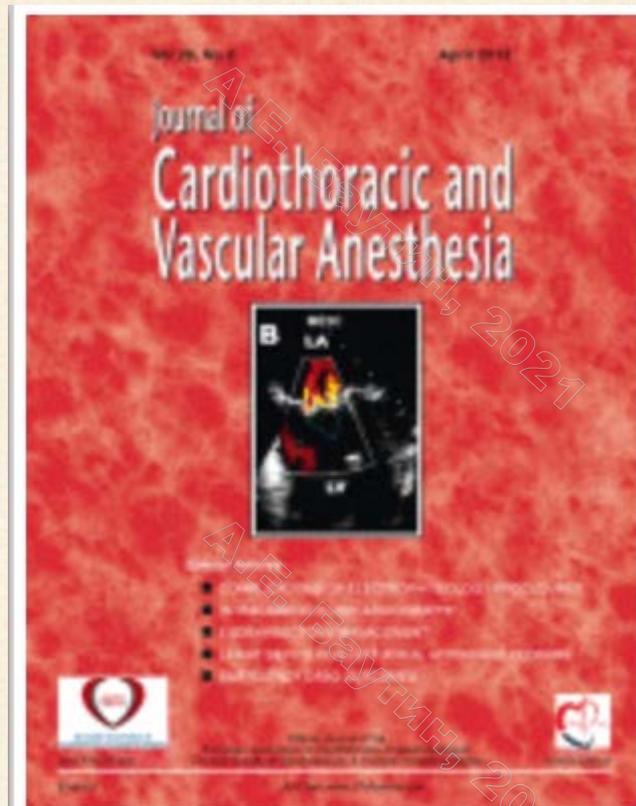
Эффективность препаратов сурфактанта при ОРДС мета-анализы

- Davidson W., Dorscheid D., Spragg R., et al. Exogenous pulmonary surfactant for the treatment of adult patients with acute respiratory distress syndrome: results of a meta-analysis. Crit Care 2006; 10:R41
- Adhikari N., Burns K.A., Meade M.O. Pharmacologic treatments for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury: systematic review and meta-analysis. Treatments RespirMed 2004; 3:307–382
- Kallet R.H. Evidence-based management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Respir Care 2004;49:793–809

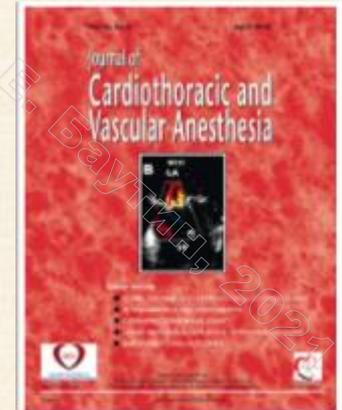
Exogenous Surfactant May Improve Oxygenation but Not Mortality in Adult Patients with Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome: A Meta-Analysis of 9 Clinical Trials

Haoyu Meng, MD,*† Ying Sun, MD,† Jun Lu, MD,* Shukun Fu, MD,* Zhaoyi Meng, MD,‡
Melanie Scott, MD, PhD,§ and Quan Li, MD, PhD*

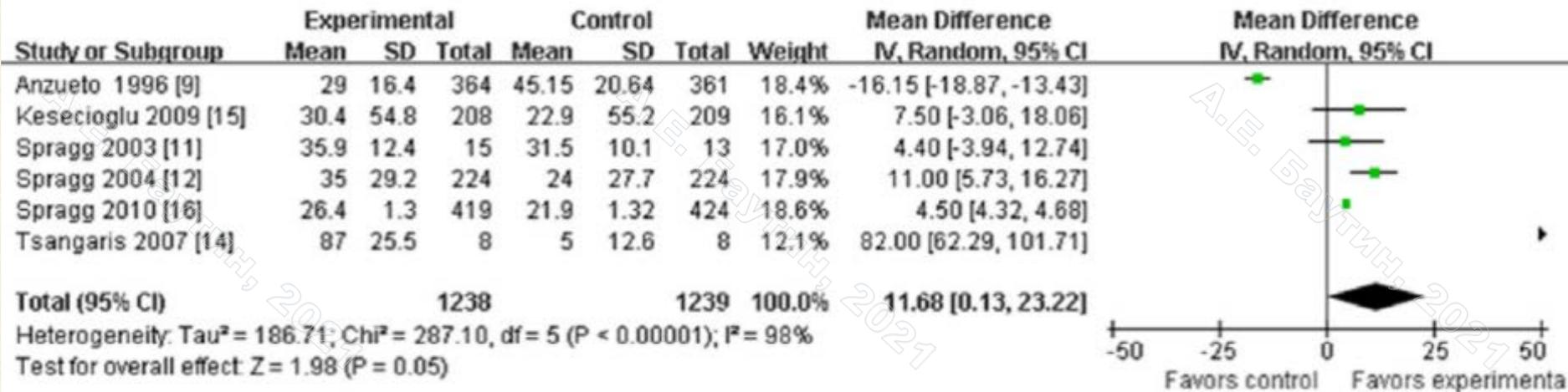
Meng H., Sun Y., Lu J., Fu S., Meng Z., Scott M., Li Q. Exogenous surfactant may improve oxygenation but not mortality in adult patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of 9 clinical trials// Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, - 2012. – Vol. 26 №, 5. – P. 849-856.



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. – Vol. 26 №, 5. – P. 849-856.



- 9 проспективных рандомизированных исследований.
- 2575 пациентов.
- Не показано влияние на летальность.
- Достоверное улучшение оксигенации



Результаты многоцентровых рандомизированных исследований эффективности препаратов сурфактанта при лечении ОРДС

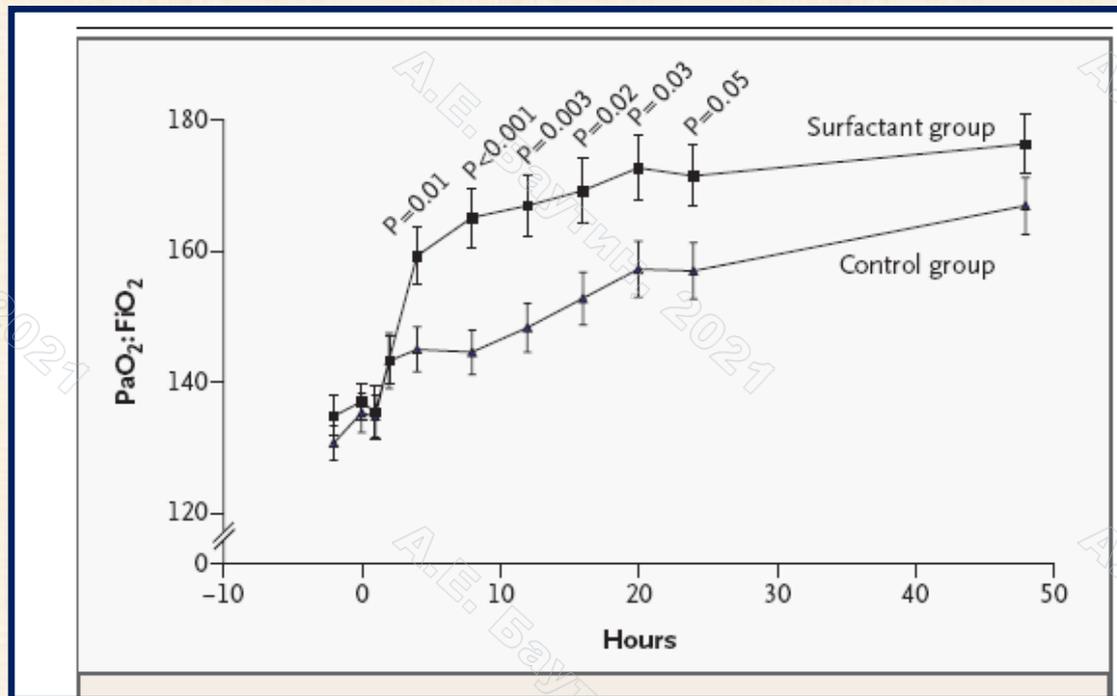
Авторы	Препарат	<i>n</i>	Результат
A. Anzueto и соавт., 1996	Exosurf	725	Нет различий в летальности.
R. Spragg и соавт., 2004	Venticute	448	Нет различий в летальности. В подгруппе прямого ОРДС летальность ниже.
J. Kesecioğlu и соавт., 2009	Surfactant HL-10	418	Нет различий в летальности
D. Willson и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

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Recombinant Surfactant Protein C–Based Surfactant on the Acute Respiratory Distress Syndrome

Roger G. Spragg, M.D., James F. Lewis, M.D., Hans-Dieter Walmrath, M.D., Jay Johannigman, M.D., Geoff Bellingan, M.D., Pierre-Francois Laterre, M.D., Michael C. Witte, M.D., Guy A. Richards, M.D., Gerd Rippin, Ph.D., Frank Rathgeb, M.D., Dietrich Häfner, M.D., Friedemann J.H. Taut, M.D., and Werner Seeger, M.D.

- 448 пациентов из 109 клинических центров (4 пациента на центр)
- Препарат вводился через 48-72 ч после перевода пациентов на ИВЛ
- Продолжительность курса составляла 24 ч (50 мг/кг каждые 6 ч)



Значимых различий в клинических показателях (длительность ИВЛ, летальность) не обнаружено.

При дополнительном анализе было установлено, что при прямом тяжелом ОРДС (113 случаев бактериальных пневмоний и аспираций содержимого желудка) летальность в подгруппе терапии была значимо ниже, чем в контрольной подгруппе (26.3% против 39.3%).

Challenges in the clinical study of surfactant as a treatment for
acute lung injury or
Why have previous trials failed?
Roger Spragg

Причины отрицательных результатов рандомизированных исследований

- Неправильно выбранные препараты сурфактанта
- Неправильно выбранные дозы
- Позднее начало сурфактант-терапии
- Неправильно выбранные конечные точки исследований

Roger Spragg. Floating Surfactant Congress, Hamburg-Dresden, 2-9 June 2007



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Диагностика и интенсивная терапия острого респираторного дистресс-синдрома

Рекомендация 57. У пациентов с ОРДС сурфактант-терапия не может быть рекомендована для рутинного клинического применения вследствие отсутствия эффективности и увеличения частоты осложнений (уровень достоверности доказательств 2, уровень убедительности рекомендаций В)

Комментарий: ...При прямом повреждении лёгких возможно применение сурфактантов в сочетании с основным протоколом респираторной поддержки при четком соблюдении методологии введения препарата и оценки соотношения риск-польза. [300–304].

Мороз В.В., Власенко А.В., Голубев А.М. ОРДС — патогенез и терапевтические мишени// Анестезиология и реаниматология. 2014. - № 4. - С. 45 - 52.

Таблица 2

Эффективность респираторных, нереспираторных, фармакологических методов лечения и вариантов их сочетанного применения у 391 больного, пострадавших и раненых при ОРДС, вызванном прямыми и непрямыми повреждающими факторами

Метод лечения	Эффективность	
	ОРДС _{пр.}	ОРДС _{непр.}
ИВЛ в прон-позиции при росте ELWI	↓	↓
Сурфактант БЛ	++	+
Перфторан	++	+
ИВЛ в прон-позиции + "открытие" легких	+	+++
Сурфактант БЛ + прием "открытия" легких	+	+++
Перфторан + прием "открытия" легких	+	+++

Баутин А.Е., Кривцов В.А., Вашкевич С.М., Осовских В.В.
Опыт применения препарата бычьего сурфактанта после
операций на открытом сердце и магистральных сосудах//
Материалы Пятого Всероссийского съезда сердечно-
сосудистых хирургов Новосибирск, 1999, с. 223.

THE LANCET

do Campo JL, Bertranou EG, De Lorenzi A, Hager AA.
Nebulised exogenous natural surfactant after cardiac surgery.
Lancet. 1994 Feb 19;343(8895):482.

А.Е. Байтұрсынбаев 2021

Препараты сурфактанта в терапии ОРДС

1998-2001 гг. Период отработки методики сурфактант-терапии. Ключевые положения:

- эндобронхиальный путь введения;
- доза — не менее 6 мг/кг/сут;
- раннее начало терапии;
- нецелесообразность применения при СОПЛ (ОРДСлс).

2002-2007 гг. Период применения сурфактант-терапии ОРДС на фоне «безопасной ИВЛ».

2008-2019 гг. Период применения технологии сочетания маневра мобилизации альвеол и сурфактант-терапии.

2020 г. Технология ингаляционного введения сурфактанта при ОРДС, ассоциированном с двухсторонней вирусной пневмонией.

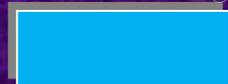
Изменения оксигенации на фоне сурфактант-терапии ОРДС при разных сроках введения перарата

Группа I. Больные ($n = 112$) с ранним введением препарата
 $18,7 \pm 2,7$ часа

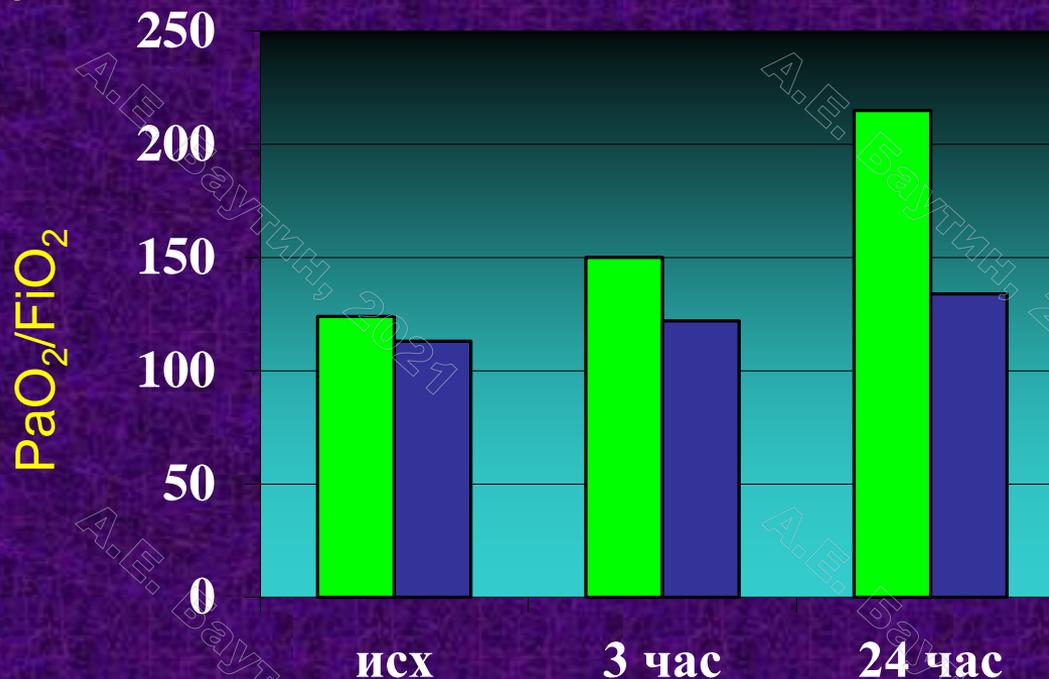
Группа II. Больные ($n = 28$) с поздним введением препарата
 $35,9 \pm 5,6$ часа



Группа I

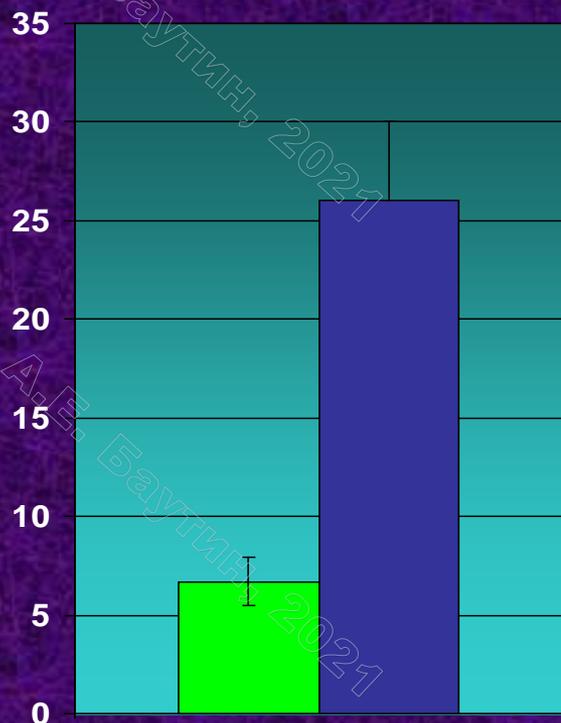


Группа II

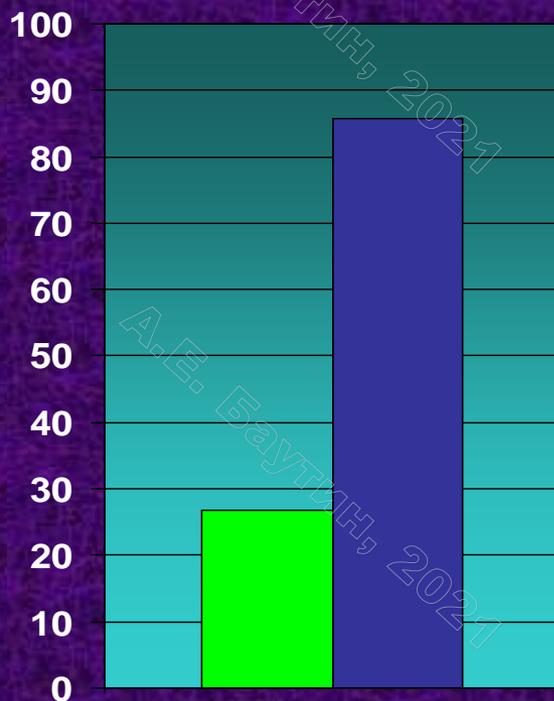


Rosenberg O.A., Bautin A.E., Osovskich V.V. et al. When to start surfactant therapy (ST-therapy) of acute lung injury? Eur. Respir. J. 2001; 18 (Suppl. 38): 153, 7s.

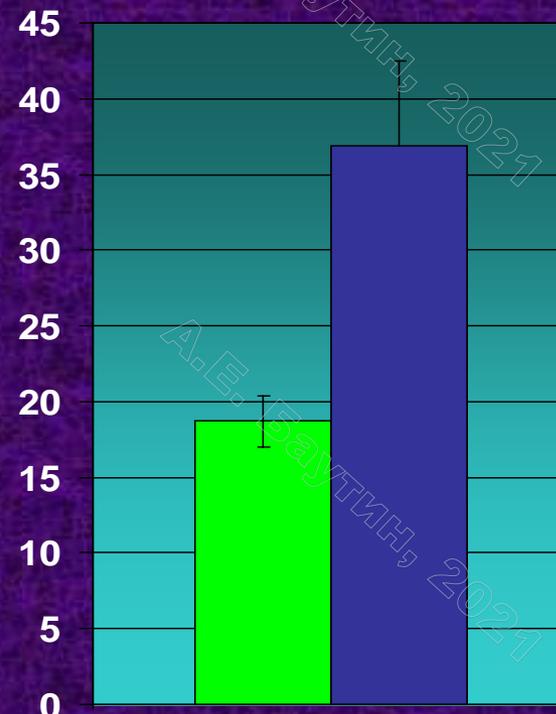
Результаты сурфактант-терапии больных I и II групп (M ± m)



Время прекращения ИВЛ, (дни)



Летальность, (%)



Время первого введения СТ-ВЛ от момента развития тяжелой гипоксии, (час)

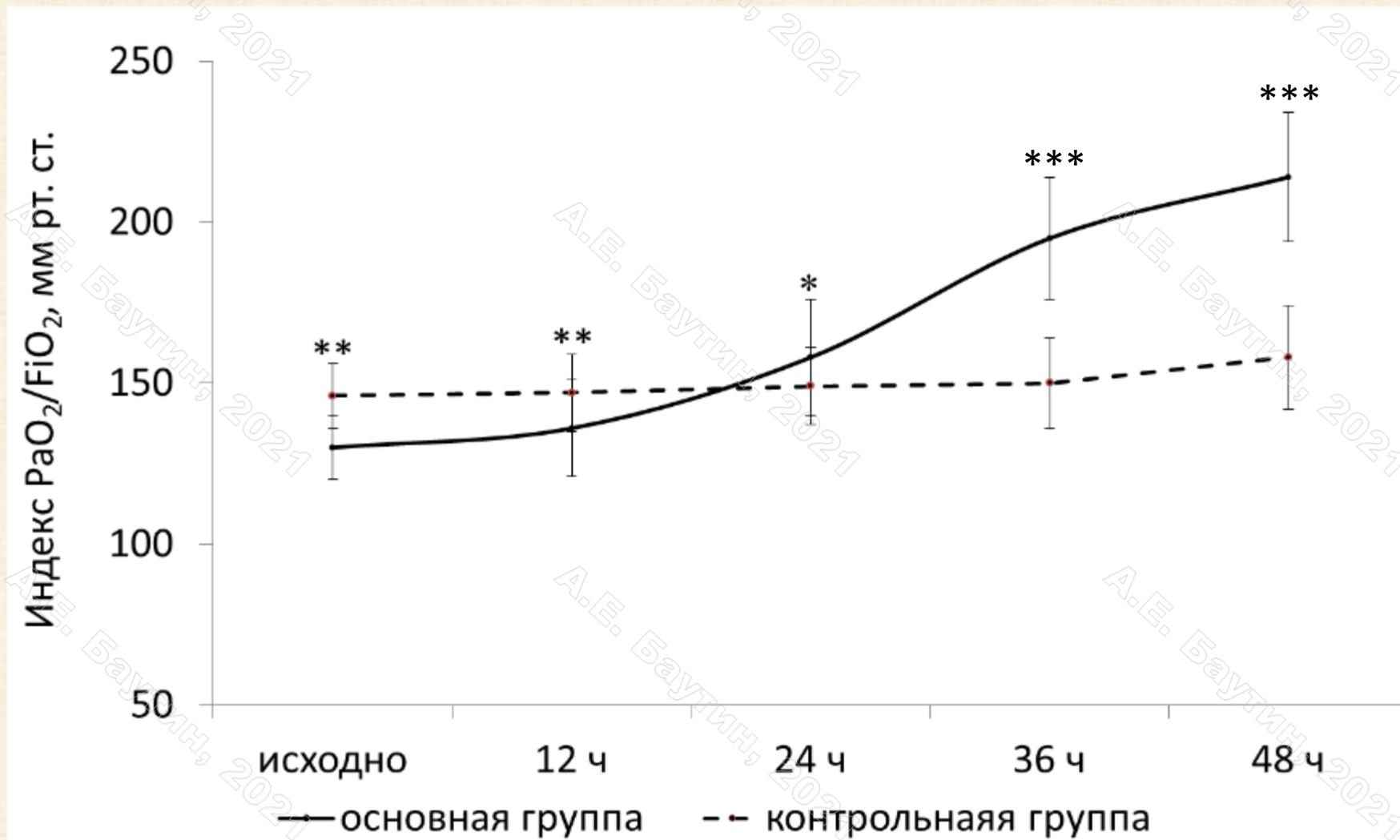
Rosenberg O.A., Bautin A.E., Osovskich V.V. et al. When to start surfactant therapy (ST-therapy) of acute lung injury? Eur. Respir. J. 2001; 18 (Suppl. 38): 153, 7s.

Многоцентровое ретроспективно-контролируемое исследование эффективности сурфактант-терапии при ОРДС после кардиохирургических вмешательств

Показатель	Основная группа (n=36)	Контрольная группа (n = 42)
Возраст, лет	57,8 ± 3,4	55,9 ± 2,5
Число мужчин	29	33
Индекс PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	129,7 ± 9,9**	145,6 ± 9,7
ПДКВ, см водн. ст.	7,0 ± 1,3	6,7 ± 0,9
FiO ₂	0,7 ± 0,03**	0,62 ± 0,03

** - $p < 0,01$

Многоцентровое ретроспективно-контролируемое исследование эффективности сурфактант-терапии при ОРДС после кардиохирургических вмешательств



Многоцентровое ретроспективно-контролируемое исследование эффективности сурфактант-терапии при ОРДС после кардиохирургических вмешательств

Показатель	Основная группа (n=36)	Контрольная группа (n=42)
Продолжительность респираторной терапии, ч	142,3 ± 21,9*	227,5 ± 28,3
Переведено на самостоятельное дыхание, абс. (%)	25 (69,4%)*	21 (50%)
Летальность, ассоциированная с ОРДС, абс. (%)	6 (16,7%)**	19 (45,2%)
Летальность 30-дневная, абс. (%)	11 (31%)	21 (50%)

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$

Surfactant Therapy for Patients with ARDS After Cardiac Surgery

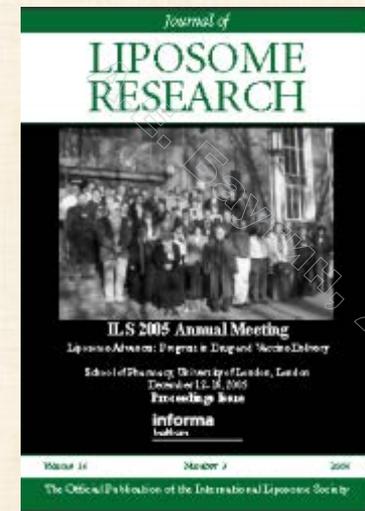
ANDREY BAUTIN,¹ GENADY KHUBULAVA,¹ IGOR KOZLOV,² VITALY POPTZOV,² VICTOR OSOVSKIKH,³ ANDREY SEILIEV,⁴ VLADIMIR VOLCHKOV,⁴ AND OLEG ROSENBERG⁴

¹Cardiovascular-surgery Clinic of the Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

²Department of Anesthesiology and Resuscitation of the Institute of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health, Moscow, Russia

³Department of Endovascular Surgery, Saint-Petersburg, Russia

⁴Department of Medical Biotechnology of the Central Research Institute of Roentgenology and Radiology, Ministry of Health, Saint-Petersburg, Russia



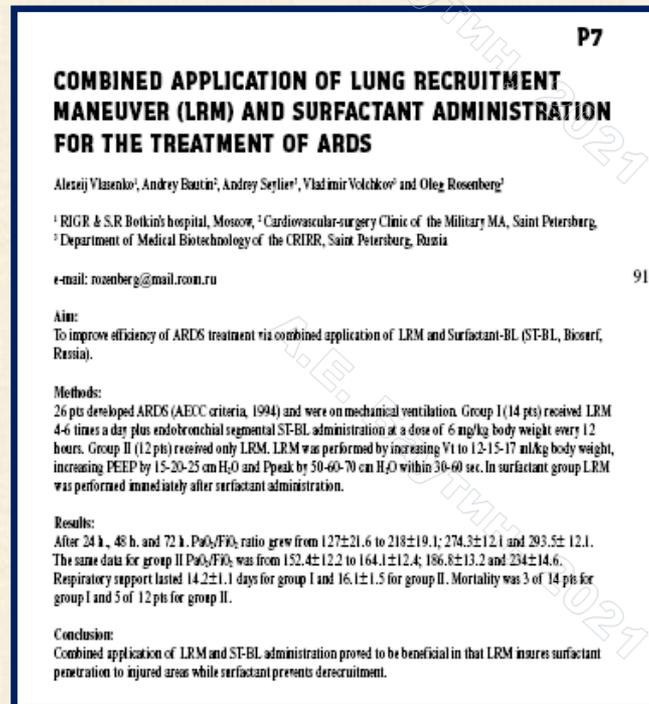
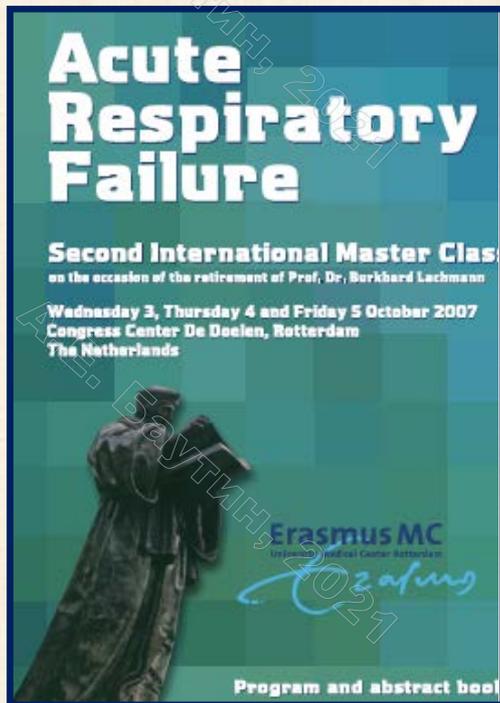
Impellizzeri D., Bruschetta G., Esposito E., et al. Emerging drugs for acute lung injury// Expert Opin Emerg Drugs. – 2015. - Vol. 20. - P: 75-89.

Zhang Li-Na, Sun Jun-Ping, Xue Xin-Ying, et al. Exogenous pulmonary surfactant for acute respiratory distress syndrome in adults: A systematic review and meta-analysis// Exp Ther Med. – 2013. - Vol. 5. – P: 237–242.

Meng H., Sun Y., Lu J., Fu S., 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// J Cardiothorac Vasc Anesth. - 2012. - Vol. 26. – P: 849-856.

Altıntaş N., Topeli Iskit A. Current strategies for the diagnosis and treatment of acute respiratory distress syndrome// Tuberk Toraks.- 2009. - Vol. 57. - P: 229-36.

Сочетанное использование маневра мобилизации альвеол и сурфактант-терапии



Vlasenko A., Seliev A., Bautin A. et al. Combined application of lung recruitment maneuver (LRM) and surfactant administration for the treatment of ARDS // Acute Respiratory Failure. Second International master-class, 3-5.10.2007. Erasmus MC, Rotterdam University medical Centre, 2007, p. 7.

Сочетанное использование маневра мобилизации альвеол и сурфактант-терапии

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.

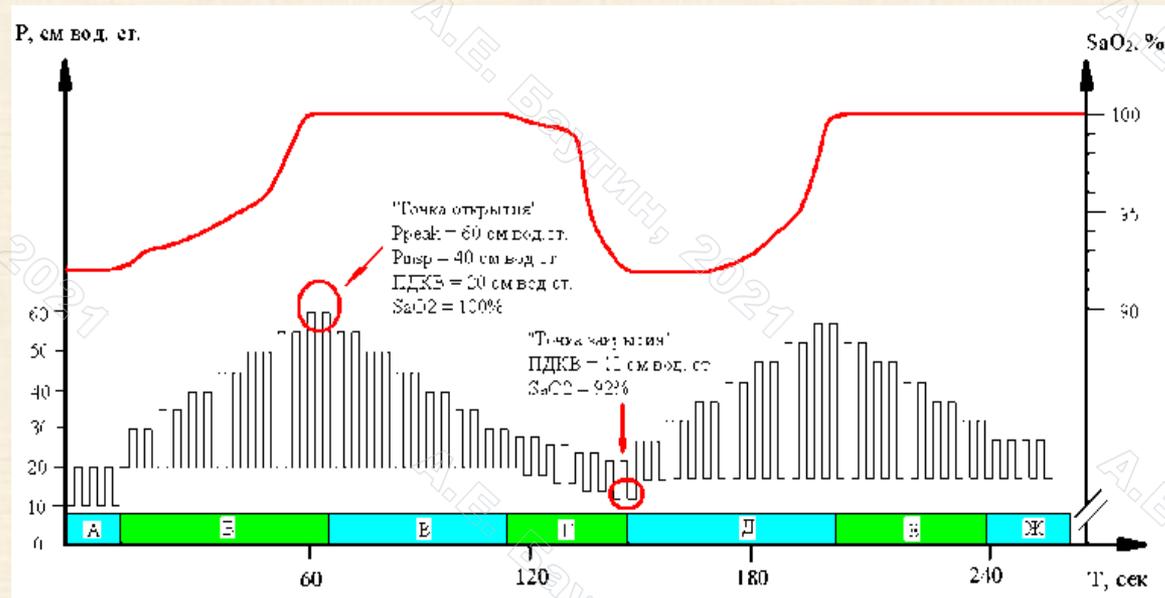
Сочетанное применение маневра «мобилизации альвеол» и сурфактант-терапии у кардиохирургических пациентов

Баутин А.Е., Баканов А.Ю., Наймушин А.В. Сочетанное использование сурфактант-терапии и маневра мобилизации альвеол для лечения ОРДС после операции на сердце// Сборник материалов XI съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. - СПб. - 2008. - С. 499.

Bautin A., Bakanov A., Seyliev A. Combined application of lung recruitment maneuver and surfactant administration for the treatment of ARDS after operation on heart// European Respiratory Journal. – 2008. - Vol. 32, Suppl.55. – P. 752.

Технология сочетанного применения маневра мобилизации альвеол и сурфактант-терапии

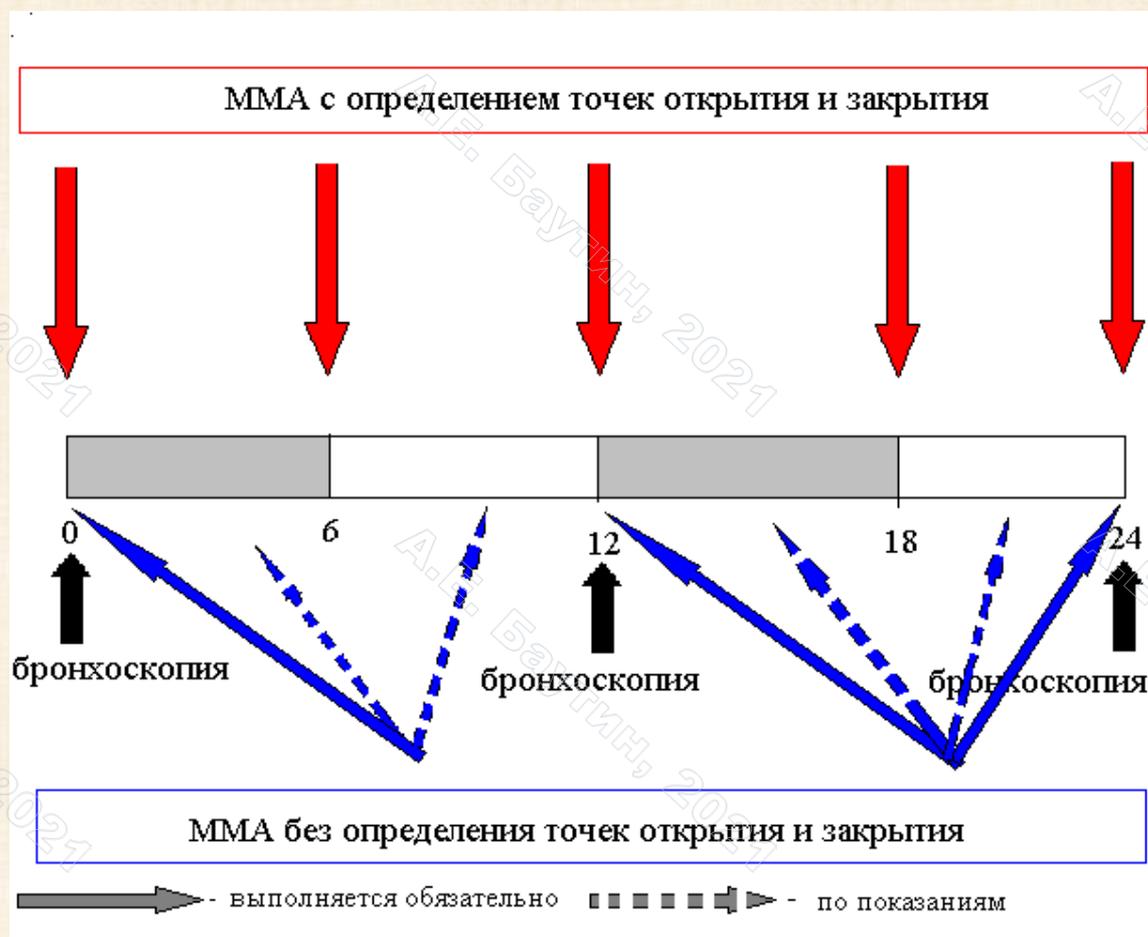
1. Оценка гемодинамического статуса пациента, коррекция гиповолемии.
2. Выполнение ММА.



3. Эндобронхиальное введение препарата Сурфактант-БЛ в дозе 6 мг/кг через 12 часов.

Сочетанное применение маневра мобилизации альвеол и сурфактант-терапии

Эндобронхиальное введение препарата Сурфактант-БЛ в дозе 6 мг/кг через 12 часов.





Вестник интенсивной терапии, 2015 г., № 1. Респираторная поддержка

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОЧЕТАНИЯ МАНЕВРА МОБИЛИЗАЦИИ
АЛЬВЕОЛ И ЭНДОБРОНХИАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ЭКЗОГЕННОГО
СУРФАКТАНТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО
РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА ПОСЛЕ
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ**

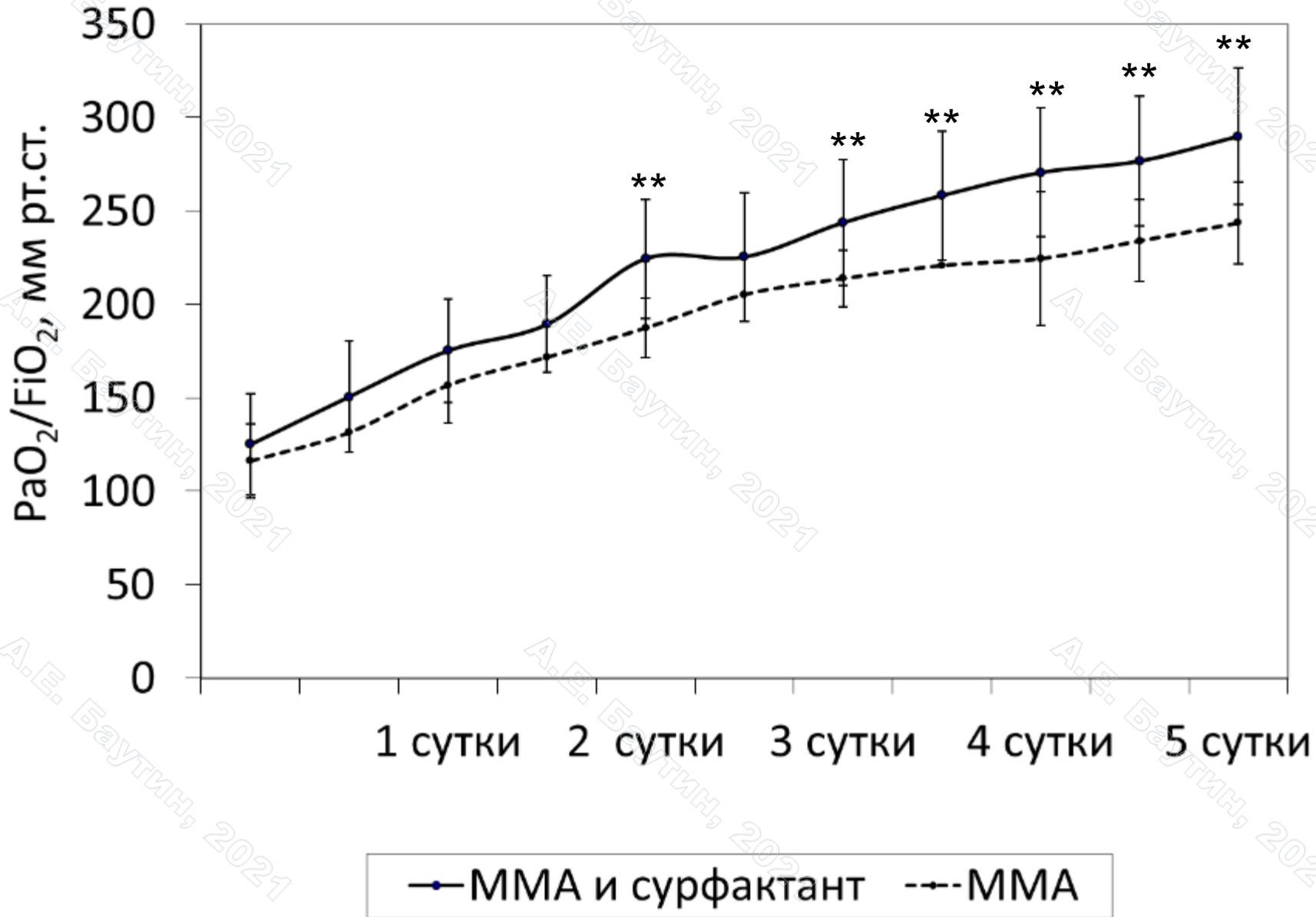
А.Е. Баутин
ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Минздрава РФ, Санкт-Петербург

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.

Контролируемое нерандомизированное исследование эффективности сочетанного применения маневра мобилизации альвеол и сурфактант-терапии ОРДС после кардиохирургических вмешательств

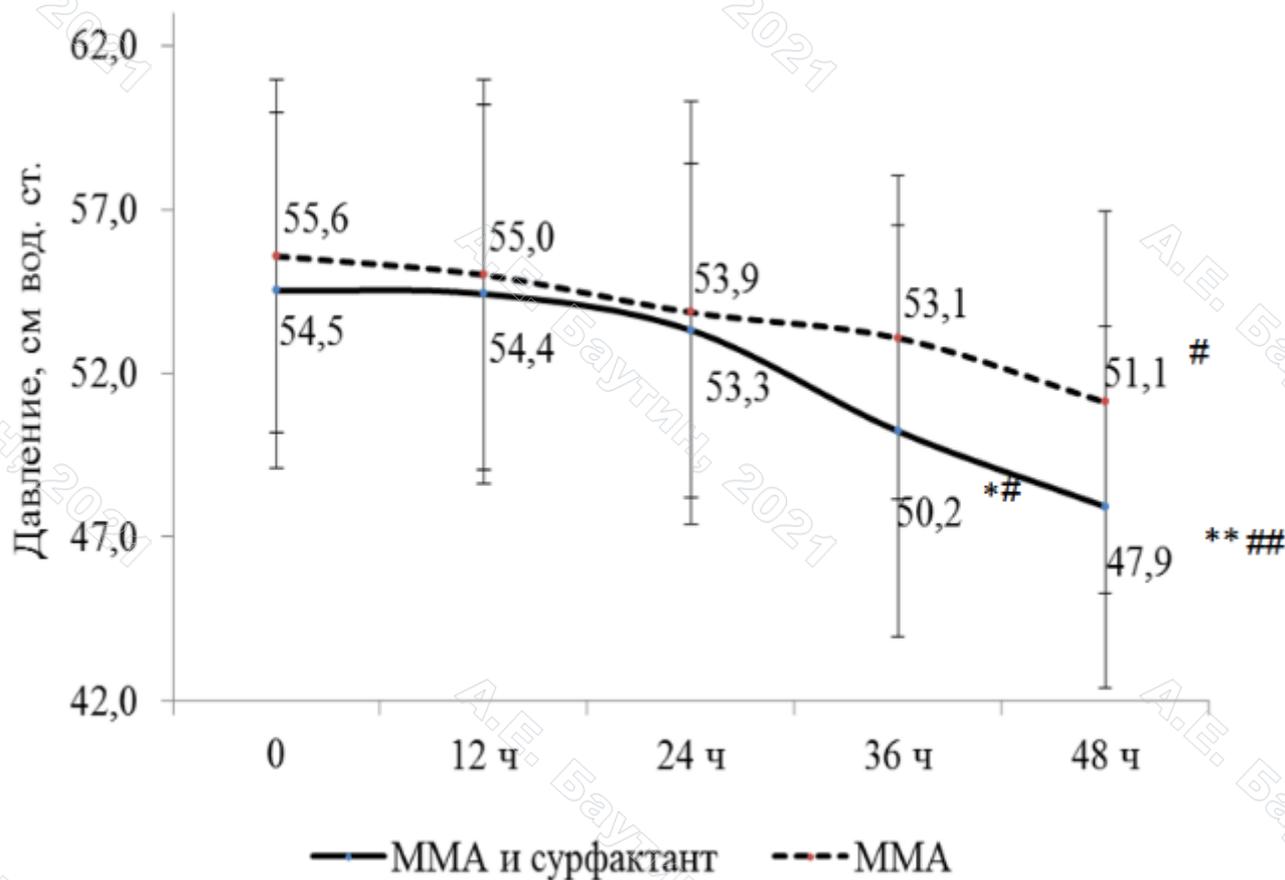
Показатель	ММА и сурфактант (n=19)	ММА (n=14)
Возраст, лет	61,7 ± 11,9	57,4 ± 9,6
Число мужчин	13 (68,4%)	10 (71,4%)
Индекс PaO ₂ /FiO ₂ перед включением в исследование, мм рт.ст.	125,1 ± 28,1	116,2 ± 20
ОРДС средней степени	14 (73,7%)	9 (64,3%)
ОРДС тяжелой степени	5 (26,3%)	5 (35,7%)

Влияние исследуемых методик на оксигенацию



Влияние исследуемых методик на биомеханические свойства легких

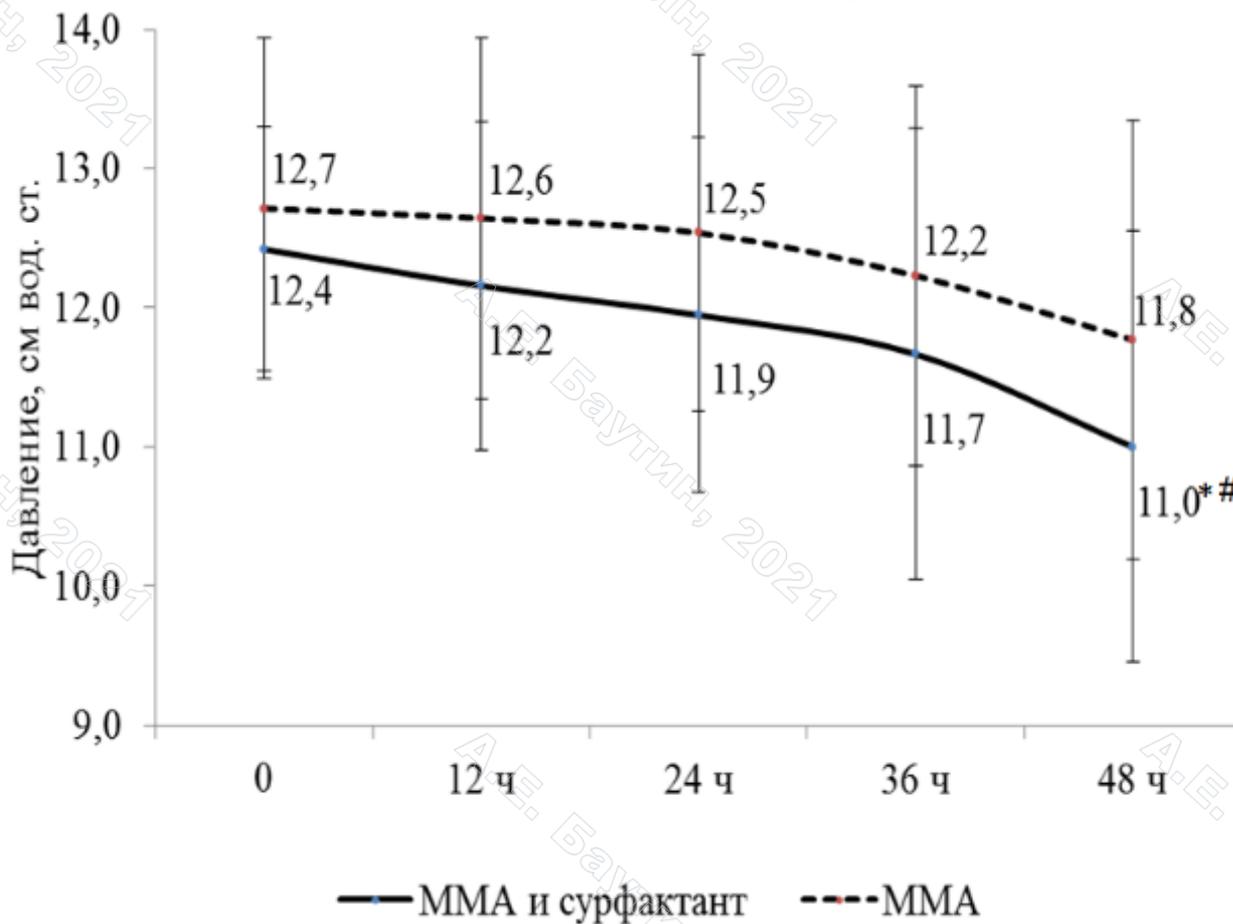
Давление точки раскрытия



* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$ при сравнении между группами. # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,01$ при сравнении с исходными значениями.

Влияние исследуемых методик на биомеханические свойства легких

Давление точки закрытия



* - $p < 0,05$ при сравнении между группами. # - $p < 0,05$ при сравнении с исходными значениями.

Изменение параметров респираторной поддержки

Показатель	Группа	Исходно	Через 24 ч	Через 48 ч	Через 72 ч	Через 96 ч
Рреак, см водн. ст.	ММА и сурф.	29,9±3,5	26,8 ± 3,2##	24,7 ± 2,8##	22,6 ± 2,9##	21,1 ± 2,2##
	ММА	29,7±3,3	27,8 ± 2,2	25,9 ± 2,4##	23,7 ± 2,5##	23,1 ± 2,7##
ПДКВ, см водн. ст.	ММА и сурф.	15,2 ± 1,1	14,7 ± 1,4	13,6 ± 2,3##	10 ± 3,5*##	9,5 ± 2,7##
	ММА	15,5 ± 1,2	15,2 ± 1,3	14,3 ± 2,3	12,7 ± 1,3##	11 ± 1,4##
Crs, мл/см водн. ст.	ММА и сурф.	40,2 ± 7,1	50,3 ± 7,3##	56,3 ± 6,1##	58,5 ± 5,6##	60,6 ± 3,9##
	ММА	41,2 ± 7,9	46,4 ± 8	52,4 ± 7,8##	55,3 ± 6,3##	56,8 ± 5,6##

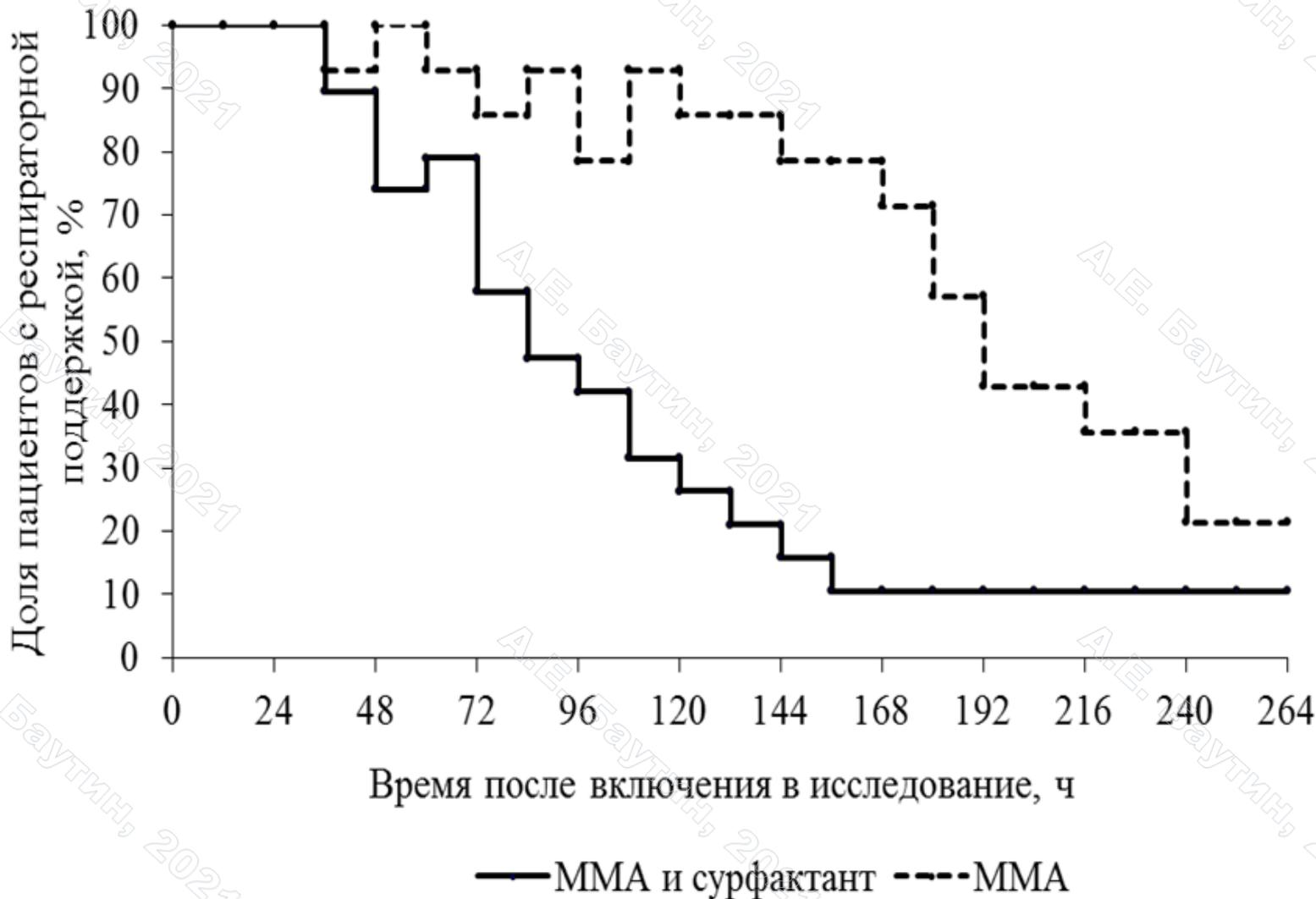
- $p < 0,01$ при сравнении с исходными значениями.

Среднее число процедур ММА

Группа «ММА и сурфактант» — $8,5 \pm 3,5$ на одного пациента.

Группа «ММА» — $12,1 \pm 5,1$ на одного пациента, $p < 0,05$.

Продолжительность респираторной поддержки



Основные клинические результаты

Показатель	ММА и сурфактант (n=19)	ММА (n=14)
Длительность респираторной поддержки, ч	87,5 ± 35,3***	175,3 ± 52,5
Число пациентов переведенных на самостоятельное дыхание, абс. (%)	17(89,5%)	11 (78,6%)
Число случаев вентилятор-ассоциированной пневмонии	2 (10,5%)*	6 (42,9%)
Длительность пребывания в отделении реанимации, ч	132,5 ± 42,2**	282,5 ± 110,2
Летальность, абс. (%)	3 (15,8%)	3(21,4%)

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$, при сравнении между группами

Препараты сурфактанта в терапии ОРДС

Ключевые позиции эффективного применения препарата легочного сурфактанта для терапии ОРДС

1. Препарат легочного сурфактанта показан для терапии ОРДС средней и тяжелой степени.
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.
3. Использовать природный препарат 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.
6. Сочетать применение препарата сурфактанта с маневром мобилизации альвеол.

План сообщения

Сурфактантная система легких в норме
и при патологических состояниях

Препараты экзогенного сурфактанта

Острый респираторный дистресс-синдром

Применение препаратов экзогенного сурфактанта
в терапии ОРДС

Применение препаратов экзогенного сурфактанта
в терапии острой дыхательной недостаточности
при вирусных пневмониях

Применение препаратов экзогенного сурфактанта
в терапии острой дыхательной недостаточности
при вирусных пневмониях, вызванных SARS-CoV-2

Воздействие вируса на организм



Повреждение
альвеолярного
эпителия
Альвеолярный отек



Локальный
воспалительный
ответ

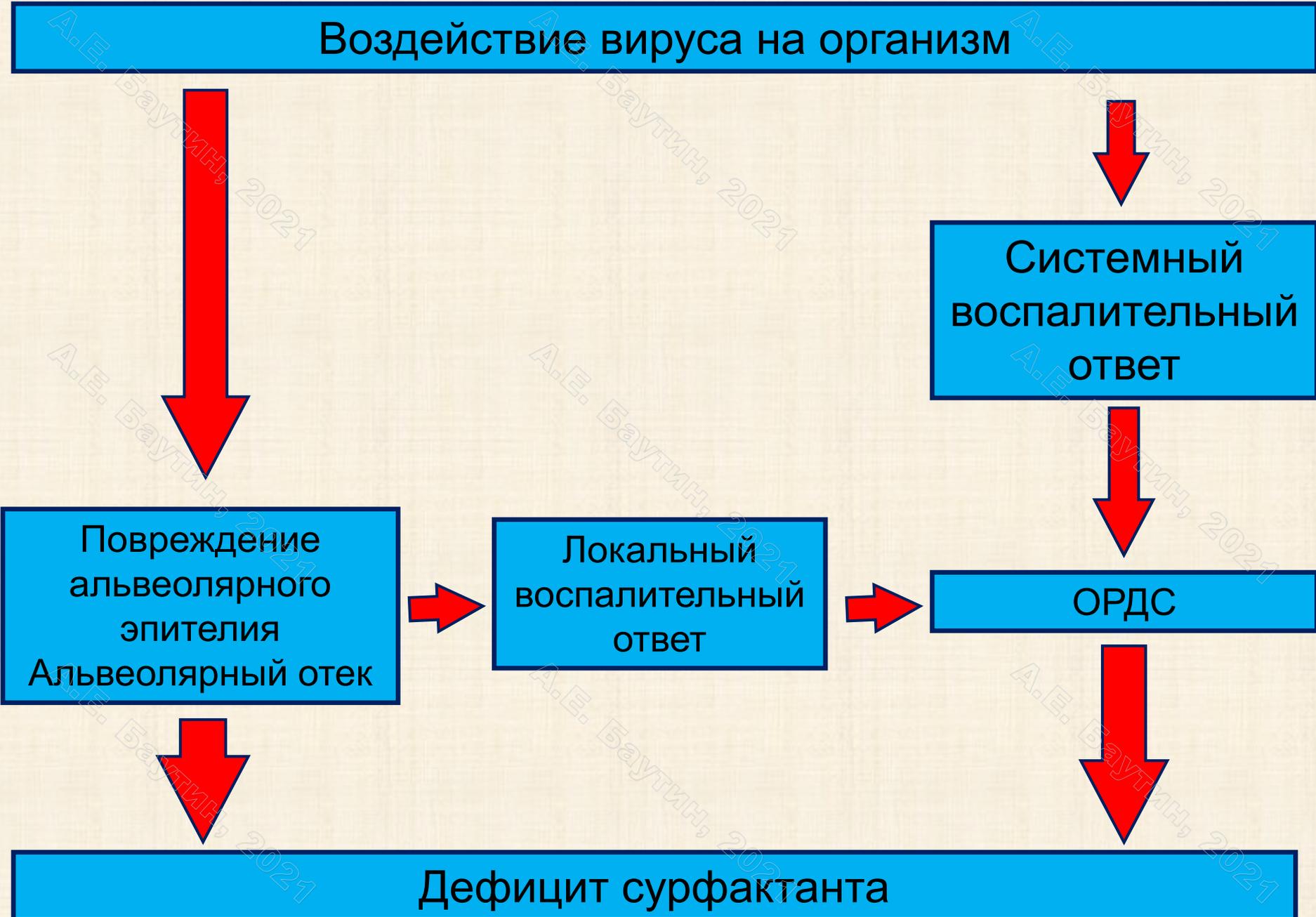


ОРДС



Дефицит сурфактанта

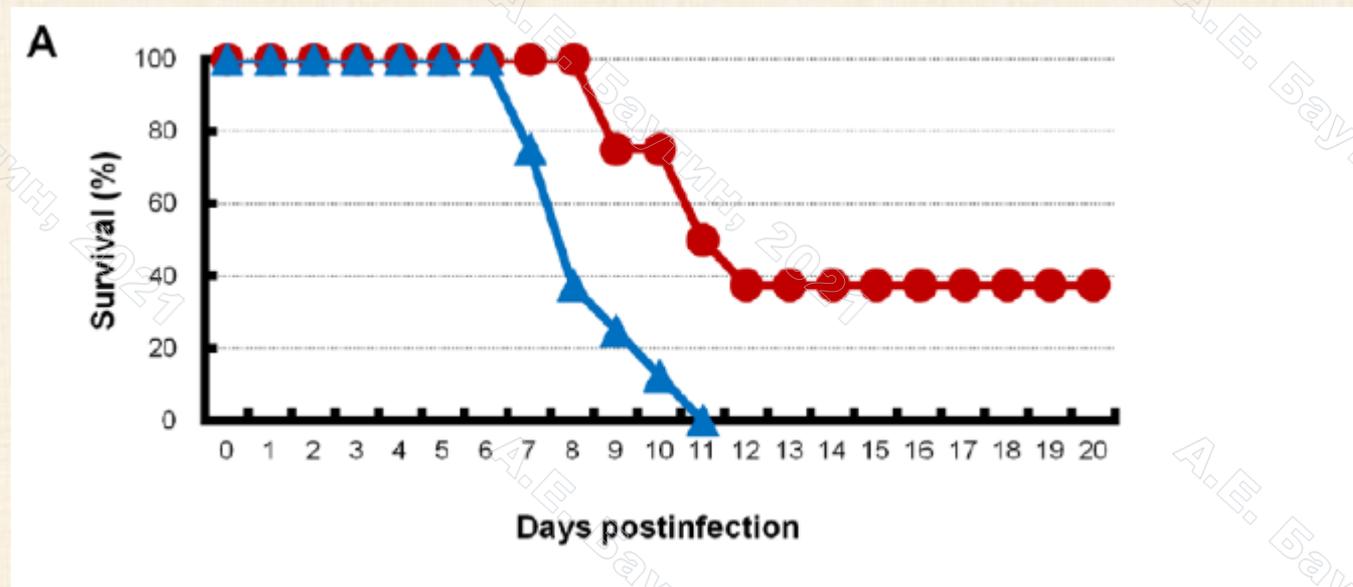
Системный
воспалительный
ответ



Laninamivir Octanoate and Artificial Surfactant Combination Therapy Significantly Increases Survival of Mice Infected with Lethal Influenza H1N1 Virus

Masaya Fukushi^{1,2,3*}, Makoto Yamashita⁴, Tohru Miyoshi-Akiyama⁵, Shuku Kubo⁴, Kenji Yamamoto², Koichiro Kudo¹

3741 MLD₅₀ вируса A/H1N1

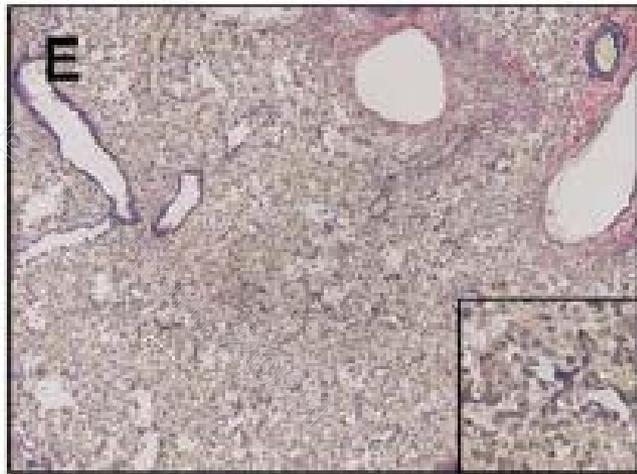
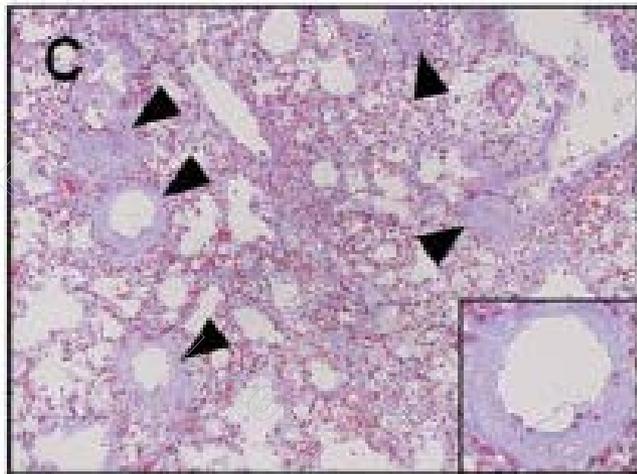


Fukushi M. et al. (2012) Laninamivir Octanoate and Artificial Surfactant Combination Therapy Significantly Increases Survival of Mice Infected with Lethal Influenza H1N1 Virus. PLoS ONE 7(8): e42419. doi:10.1371/journal.pone.0042419.

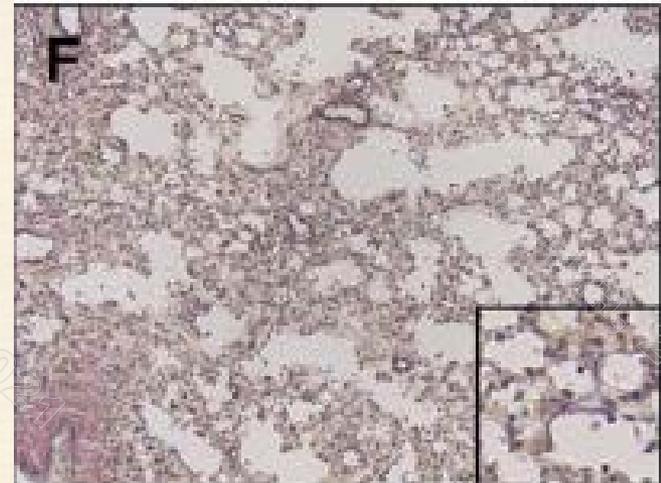
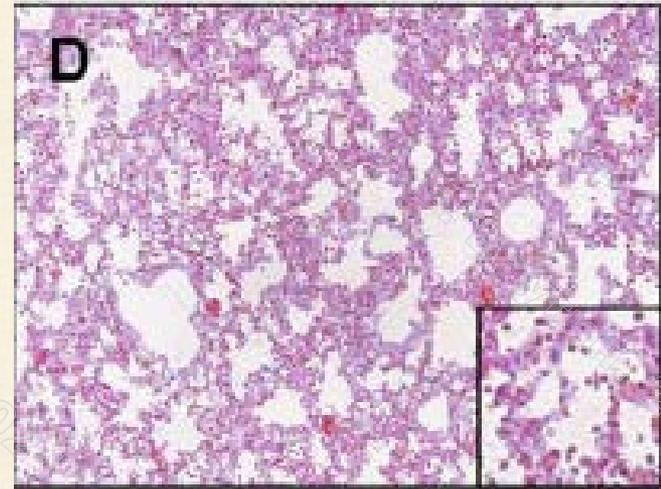
Laninamivir Octanoate and Artificial Surfactant Combination Therapy Significantly Increases Survival of Mice Infected with Lethal Influenza H1N1 Virus

Masaya Fukushi^{1,2,3*}, Makoto Yamashita⁴, Tohru Miyoshi-Akiyama⁵, Shuku Kubo⁴, Kenji Yamamoto², Koichiro Kudo¹

Традиционная терапия

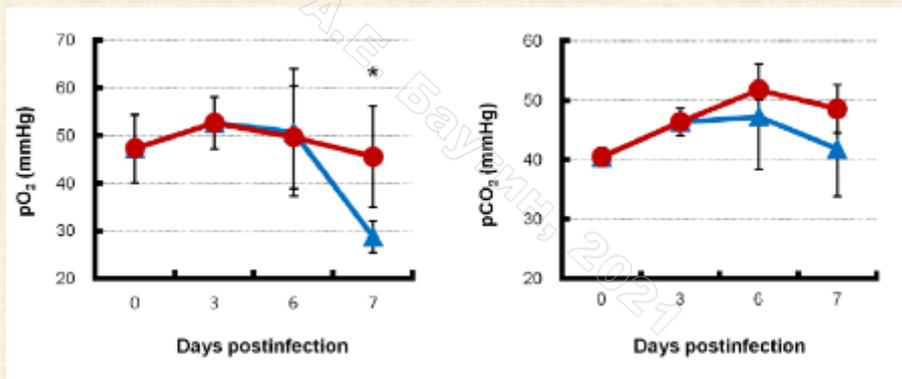
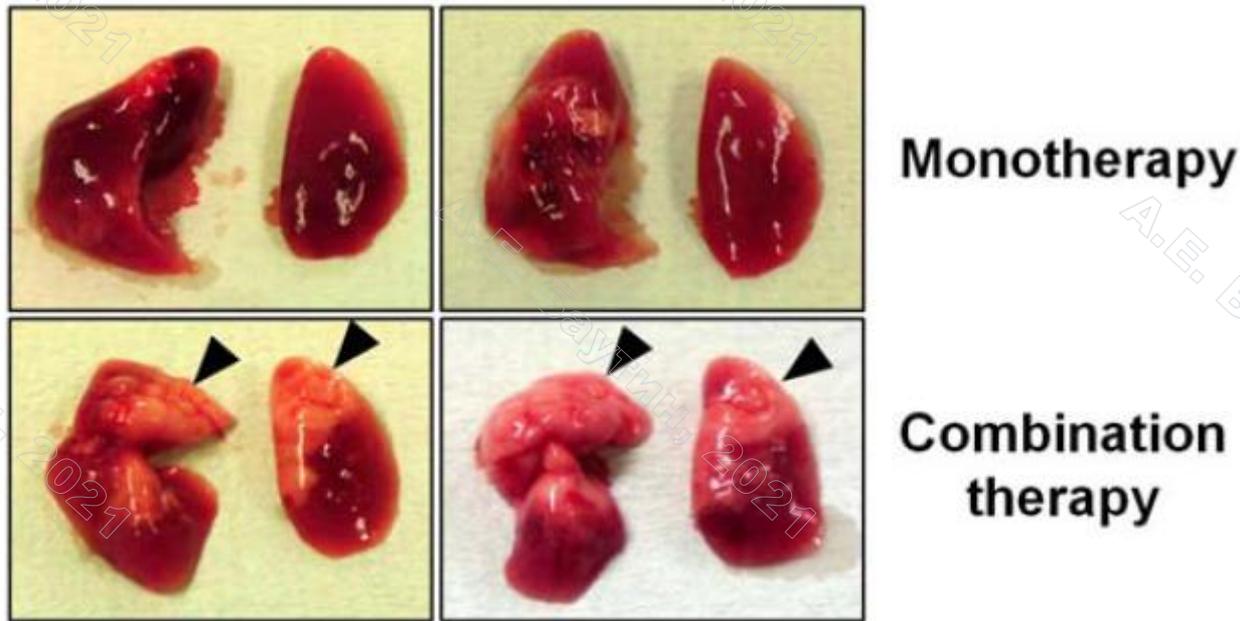


Комбинированная терапия



Laninamivir Octanoate and Artificial Surfactant Combination Therapy Significantly Increases Survival of Mice Infected with Lethal Influenza H1N1 Virus

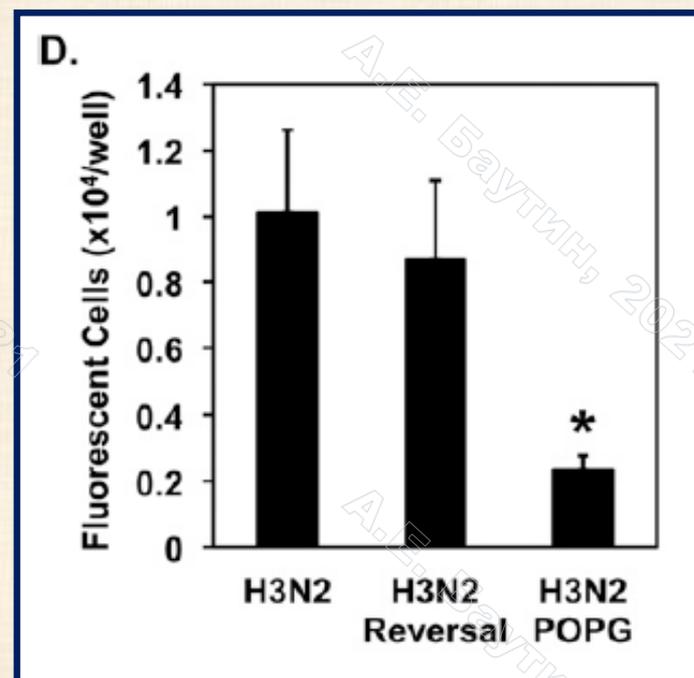
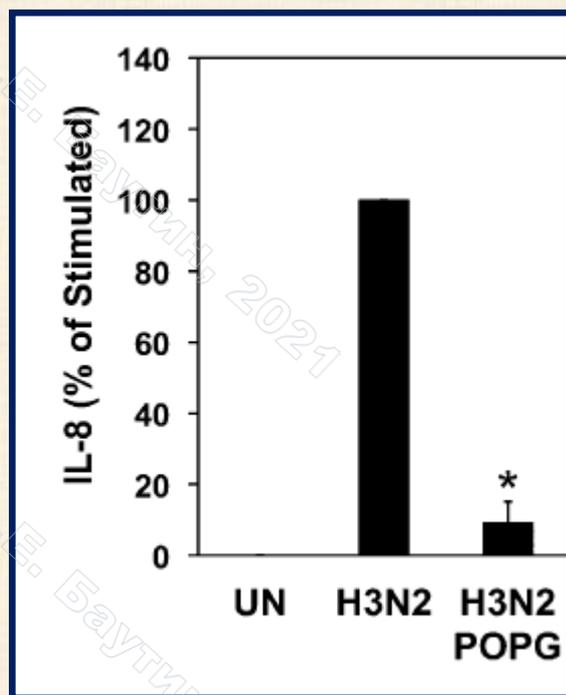
Masaya Fukushi^{1,2,3*}, Makoto Yamashita⁴, Tohru Miyoshi-Akiyama⁵, Shuku Kubo⁴, Kenji Yamamoto², Koichiro Kudo¹



Phosphatidylglycerol Suppresses Influenza A Virus Infection

Mari Numata¹, Pitchaimani Kandasamy¹, Yoji Nagashima², Janelle Posey¹, Kevan Hartshorn³, David Woodland⁴, and Dennis R. Voelker¹

Культура клеток бронхиального эпителия человека
вирус A/H3N2



Numata M. et al.. Phosphatidylglycerol suppresses influenza A virus infection. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012 Apr;46(4):479-87. doi: 10.1165/rcmb.2011-0194OC.

Возможные терапевтические эффекты экзогенного сурфактанта при вирусных пневмониях

- Восстановление содержания фосфолипидов, предотвращение коллапса альвеол и микроателектазирования.
 - Препараты, содержащие сурфактант-ассоциированные белки, повышают активность альвеолярных макрофагов.
 - Многократное введение чужеродного сурфактанта стимулирует синтез эндогенного сурфактанта альвеолоцитами II типа.
-
- Блокада рецепторов к вирусам на клеточной мембране эпителия трахеобронхиального дерева и альвеол.
 - Связывание сурфактант-ассоциированных белков и липидных компонентов с оболочкой вирусов, опсонизация и представление вирусов для дальнейших иммунологических процессов.

пандемия вируса гриппа А/Н1N1 2009 г.

- Li SH, Hsieh MJ, Lin SW, Chuang LP, Lee CS, Chiu LC, Chang CH, Hu HC, Huang CC, Kao KC. Outcomes of severe H1N1 pneumoniae: A retrospective study at intensive care units. J Formos Med Assoc. 2020 Jan;119(1 Pt 1):26-33.
- 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>.
- Tang X, Du R, Wang R, et al. Comparison of Hospitalized Patients With ARDS Caused by COVID-19 and H1N1 Chest. 2020;S0012-3692(20)30558-4. doi:10.1016/j.chest.2020.03

Летальность у пациентов, требовавших инвазивной респираторной поддержки, составляла 30-52%

Surfactant Therapy and Intravenous Zanamivir in Severe Respiratory Failure Due to Persistent Influenza A/H1N1 2009 Virus Infection

To the Editor:

Bratisl Lek Listy 2011; 112 (4)

218–222

CASE REPORT

Exogenous surfactant as a component of complex non-ECMO therapy of ARDS caused by influenza A virus (2009 H1N1)

Kula R¹, Maca J¹, Sklienka P¹, Tichy J¹, Szturz P¹, Jahoda J¹, Czerny D², Chylek V¹, Sukenik P¹

Department of Anaesthesiology and Intensive care, University Hospital Ostrava, Czech Republic.
roman.kula@fnspo.cz

Annals of Agricultural and Environmental Medicine 2013, Vol 20, No 4, 820–822
www.aem.pl

CASE REPORT

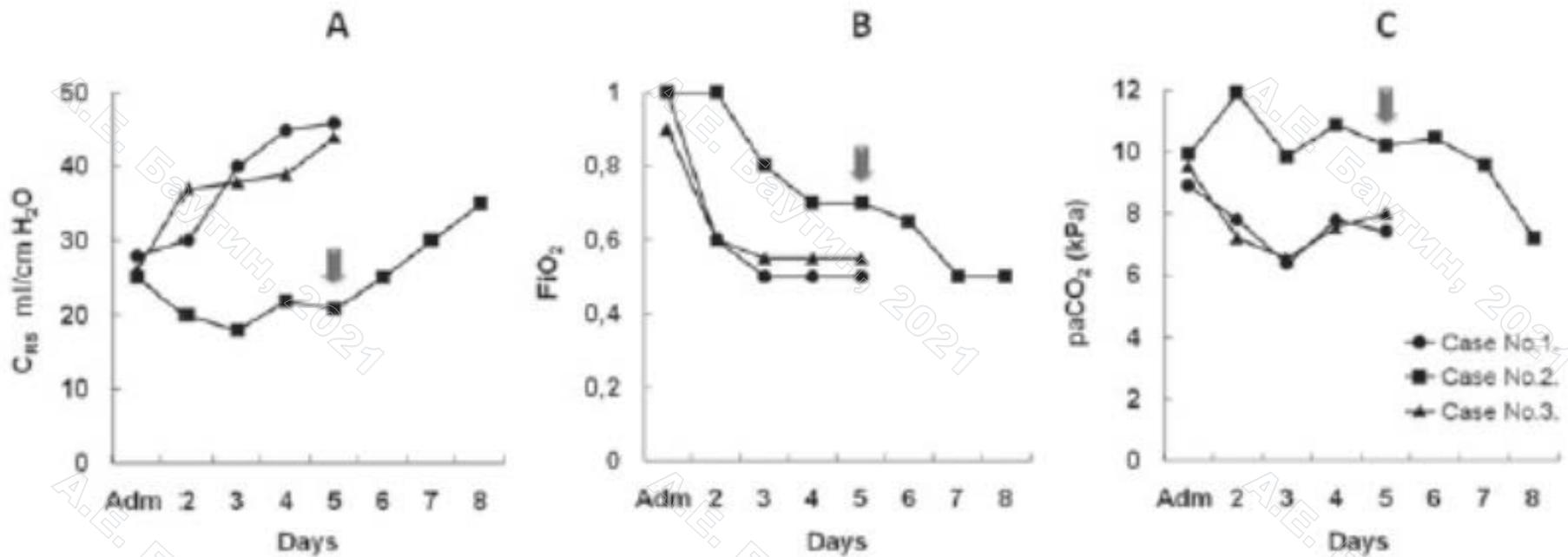
Acute respiratory distress syndrome (ARDS) complicating influenza A/H1N1v infection – a clinical approach

Agnieszka Witczak¹, Andrzej Prystupa¹, Ewa Kurys-Denis², Michał Borys³, Mirosław Czuczwar³, Marcin Niemcewicz⁴, Janusz Kocik⁴, Anna Michalak⁵, Aldona Pietrzak⁵, Grażyna Chodorowska⁵, Witold Krupski², Jerzy Mosiewicz¹, Krzysztof Tomaszewicz⁶

Exogenous surfactant as a component of complex non-ECMO therapy of ARDS caused by influenza A virus (2009 H1N1)

Kula R¹, Maca J¹, Sklienka P¹, Tichy J¹, Szturz P¹, Jahoda J¹, Czerny D², Chylek V¹, Sukenik P¹

Department of Anaesthesiology and Intensive care, University Hospital Ostrava, Czech Republic.
roman.kula@fnspo.cz



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) *ratisl Lek Listy.* – 2011; 112: 218 – 222.



Обмен оффитом

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЁЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГРИППА А (H1N1), ОСЛОЖНЁННОГО ПНЕВМОНИЕЙ

А. М. Алексеев¹, О. В. Шупинский¹, К. Н. Храпов²

Городская инфекционная больница № 90 им. С. П. Боткина¹,
Военно-медицинская академия², Санкт-Петербург

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.



P4261

Surfactant therapy of A/H1N1 severe pneumonia and ARDS is a chance for survival

Oleg Rosenberg¹, Alexander Alekseev², Iakovlev Alexey³, Shvechkova Marina⁴,

30 пациентов с тяжелой пневмонией и ОРДС на фоне гриппа A/H1N1. У всех больных PaO_2/FiO_2 менее 200 мм рт. ст., ИВЛ с FiO_2 более 0,8.

28 пациентов переведены на самостоятельное дыхание, Скончались два пациента (летальность 6,7%).

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.

Информационное письмо №24-5/10/2-9533 от 28 ноября 2009 г.

Руководителям органов управления здравоохранением субъектов Российской Федерации

Минздравсоцразвития России направляет для использования в работе информационное письмо «Грипп А/Н1N1 и вызванная им пневмония у беременных. Этиотропная и респираторная терапия», одобренное специалистами ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия», Министерства здравоохранения Забайкальского края, НИИ эпидемиологии имени В.А. Нешаева РАМН, ГИЦ «Институт иммунологии ФМБА России», ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора и ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии».

Применение: на 9 л. в 1 экз.
Заместитель Министра

В.И. Свирцова

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель Министра
здравоохранения и
социального развития
Российской Федерации

_____ В.И. Свирцова

_____ 2009 г.

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

**ГРИПП А/Н1N1 И ВЫЗВАННАЯ ИМ ПНЕВМОНИЯ
У БЕРЕМЕННЫХ. ЭТИОТРОПНАЯ И РЕСПИРАТОРНАЯ ТЕРАПИЯ.**

Информационное письмо подготовлено:

ГОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» (Т.Е. Белокиничева, Н.В. Дарва, Ю.В. Пархоменко, К.Г. Шаповалов) и Министерством здравоохранения Забайкальского края (В.Ф. Лига, Т.В. Хавань, М.В. Орлова, Т.С. Юркова) при участии Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (В.И. Ширкова, О.С. Фидипов, Е.В. Гусева) ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» (Л.В. Адамца – главный специалист по акушерству и гинекологии Минздравсоцразвития России), ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (В.В. Малеев – главный специалист по инфекционным болезням Минздравсоцразвития России), ГИЦ «Институт иммунологии ФМБА России» (Р.М. Хаитов, М.П. Дусо) и НИИ реаниматологии РАМН

I

КОМИТЕТ ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ ПРАВИТЕЛЬСТВА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
по лечению больных тяжелой
формой гриппа Н1N1
(опыт работы Клинической инфекционной
больницы им. С.П. Боткина)

Санкт-Петербург
2009

- Грипп А/Н1N1 и вызванная им пневмония у беременных. Этиотропная и респираторная терапия// Информационное письмо №24-5/10/2-9533 от 28 ноября 2009 г.
- Методические рекомендации по лечению больных тяжелой формой гриппа Н1N1(опыт работы Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина)// Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, 2009.

Алексеев А.М.¹, Яковлев А.А.¹,
Швечкова М.В.², Сейлиев А.А.³,
Волчков В.А.³, Розенберг О.А.³

**СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИЯ ПНЕВМОНИИ
И ОРДС, АССОЦИИРОВАННЫХ С
ВИРУСОМ А/Н1N1**

Медицинский факультет СПб Университета и КФБ им.
С.П.Боткина¹,

ОРИТ Перинатального центра г. Тюмени²,

Отдел медицинской биотехнологии РНЦХТ МЗСР³



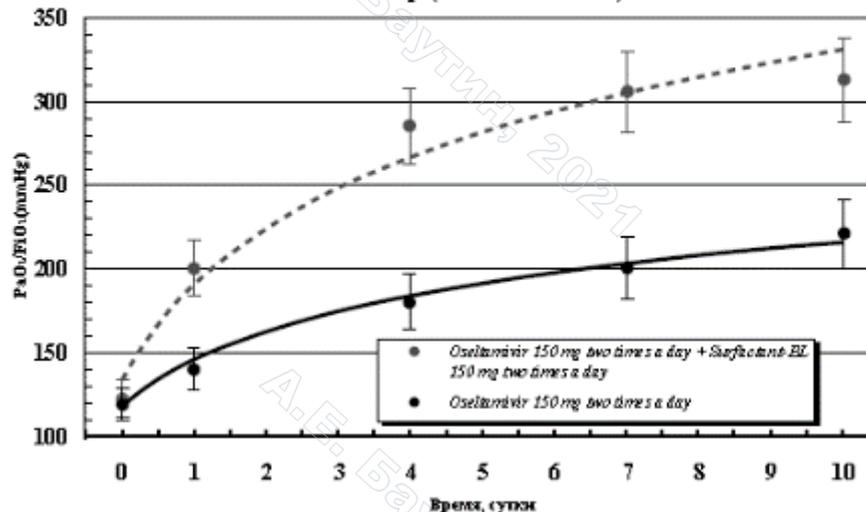
Многоцентровое нерандомизированное контролируемое исследование. 48 пациентов (в том числе 21 беременная). Подтвержденный грипп А/Н1N1, ОРДС, ИВЛ, PaO_2/FiO_2 менее 200 мм рт. ст., комплексная терапия включая осельтамивир 150 мг 2 раза в сутки.

Группа сурфактант-терапии: 23 пациента (12 беременных).

Группа контроля: 25 пациентов (9 беременных).

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.

PaO₂/FiO₂ у больных ОРДС, развившимся вследствие А/Н1N1 пневмонии. Больные, получавшие осельтамивир и Сурфактант-БЛ (пунктирная линия); выжившие больные получавшие только осельтамивир (сплошная линия)



Показатель	Группа сурфактант-терапии	Группа контроля	p
Продолжительность ИВЛ, сут	16 ± 0,89	29,3 ± 2,8	<0,001
Летальность	1/23 (4,3%)	16/25 (64%)	<0,001

Опубликованные работы

1. 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.
2. Rosenberg O., Alekseev A., Iakovlev A., Shvechкова 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.
3. Алексеев А.М. Сурфактант-терапия А/Н1N1 пневмонии и ОРДС – шанс для выживания /А.М. Алексеев, А.А. Яковлев, М.В. Швечкова и др. // Забайкальский медицинский журнал. – 2011. - №1. – С. 23-27
4. Кукарская И.И., Швечкова М.В. др. Опыт применения Сурфактанта-БЛ при СОПЛ/ОРДС у акушерских больных. Медицинская наука и образование Урала. – 2012. – №1. – С. 60 – 62.
5. Розенберг О.А., Алексеев А.М., Швечкова М.В. Сурфактант-терапия в комплексном лечении тяжелой двусторонней пневмонии и ОРДС, вызванных вирусом гриппа А/Н1N1. Дело Жизни. –2016. - №2 (10). С. 44-46

47 случаев сурфактант-терапии вирусной пневмонии при гриппе А /Н1N1 (33 — эндобронхиальное введение, 14 — ингаляционная терапия)



В помощь практическому врачу

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ГРИППА
A/H1N1/2009
ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
«ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ»***

Методические рекомендации по лечению гриппа A/H1N1/2009
Общероссийской общественной организации «Федерация
анестезиологов и реаниматологов»// Вестник анестезиологии и
реаниматологии, 2011. – №1. – С. 41 – 47.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ГРИППА
А/Н1N1/2009
ОБЩЕРОССИЙСКОЙ ОБЩЕСТВЕННОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
«ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ»*

... Улучшение показателей оксигенации (на 4–6 ч) можно достичь и путём использования сурфактанта, хотя эффективность этого метода лечения при ОРДС другой этиологии не доказана. Тем не менее при сохраняющейся рефрактерной гипоксемии, по видимому, всё же следует рассмотреть возможность использования этого дополнительного метода поддержания оксигенации.

План сообщения

Сурфактантная система легких в норме
и при патологических состояниях

Препараты экзогенного сурфактанта

Острый респираторный дистресс-синдром

Применение препаратов экзогенного сурфактанта
в терапии ОРДС

Применение препаратов экзогенного сурфактанта
в терапии острой дыхательной недостаточности
при вирусных пневмониях

Применение препаратов экзогенного сурфактанта
в терапии острой дыхательной недостаточности
при вирусных пневмониях, вызванных SARS-CoV-2

Пандемия COVID-19 2020 г

LETTER

Open Access

Assessment of pulmonary surfactant in COVID-19 patients



Peter Schousboe¹, Lothar Wiese², Christian Heiring³, Henrik Verder¹, Pornniva Poorisrisak³, Povl Verder¹ and Henning Bay Nielsen^{4*}



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Medical Hypotheses

journal homepage: www.elsevier.com/locate/mehy



Pulmonary surfactant itself must be a strong defender against SARS-CoV-2



Hideyuki Takano



Therapeutic Advances in Respiratory Disease

Surfactant replacement might help recovery of low-compliance lung in severe COVID-19 pneumonia

Stefano Busani¹ , Lorenzo Dall'Ara, Roberto Tonelli, Enrico Clini, Elena Munari, Sophie Venturelli, Marianna Meschiari, Giovanni Guaraldi, Andrea Cossarizza, V. Marco Ranieri and Massimo Girardis

Экспериментальные данные

American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology

A Recombinant Fragment of Human Surfactant Protein D Binds Spike Protein and Inhibits Infectivity and Replication of SARS-CoV-2 in Clinical Samples

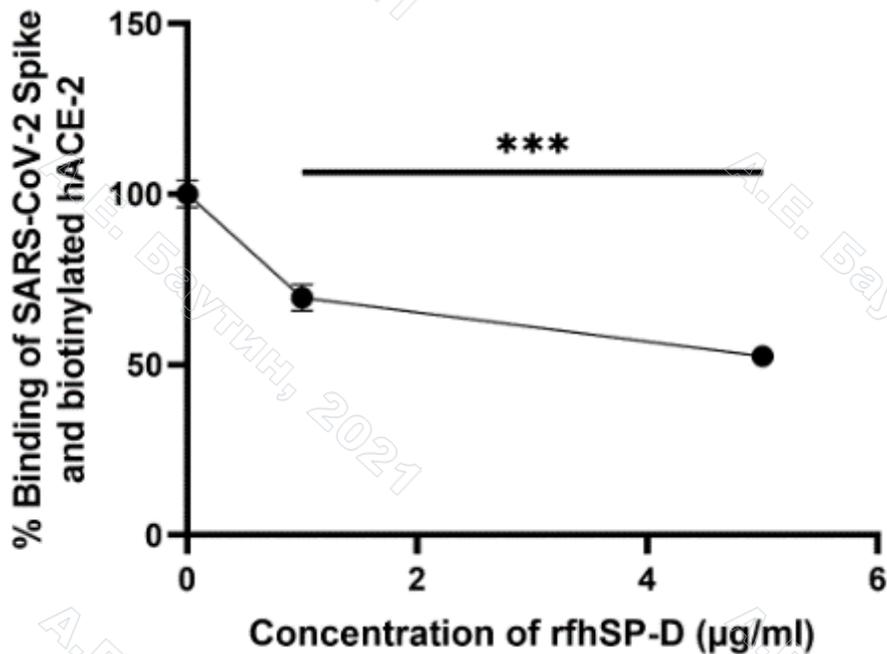
Taruna Madan , Barnali Biswas , Praveen M. Varghese , Rambhadur Subedi , Hrishikesh Pandit , Susan Idicula-Thomas , Indra Kundu , Sheetalnath Rooge , Reshu Agarwal , Dinesh M. Tripathi , Savneet Kaur , [Show All...](#)

+ Author Information

Madan T., Biswas B., Varghese P.M. et al. Recombinant Fragment of Human Surfactant Protein D Binds Spike Protein and Inhibits Infectivity and Replication of SARS-CoV-2 in Clinical Samples. Am J Respir Cell Mol Biol. 2021. doi: 10.1165/rcmb.2021-0005OC.

Экспериментальные данные

American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology



Рекомбинантный фрагмент сурфактантного белка D человека блокирует связывание S-белка SARS-CoV-2 с АПФ-2 рецептором.

Достигнуто пятикратное ингибирование репликации вируса SARS-CoV-2. 0

Madan T., Biswas B., Varghese P.M. et al. Recombinant Fragment of Human Surfactant Protein D Binds Spike Protein and Inhibits Infectivity and Replication of SARS-CoV-2 in Clinical Samples. Am J Respir Cell Mol Biol. 2021. doi: 10.1165/rcmb.2021-0005OC.

Экспериментальные данные



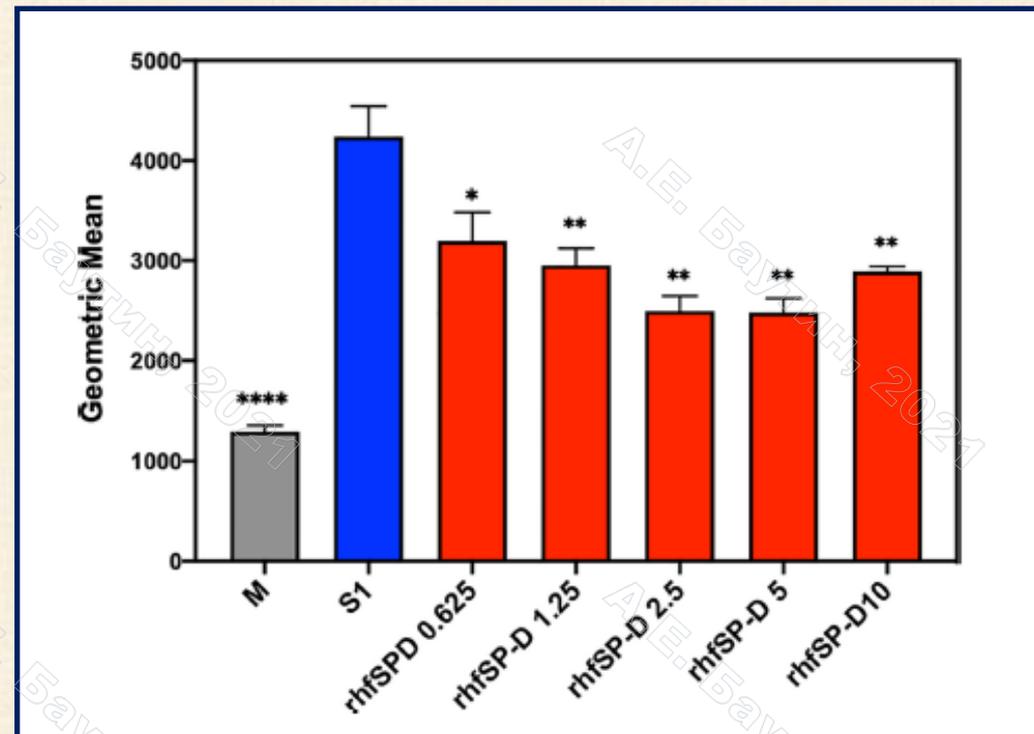
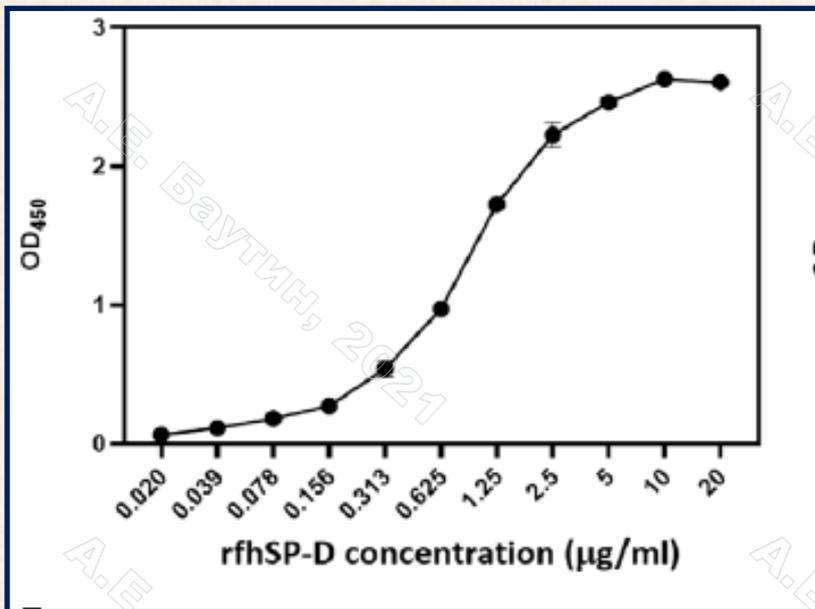
Human Surfactant Protein D Binds Spike Protein and Acts as an Entry Inhibitor of SARS-CoV-2 Pseudotyped Viral Particles

Miao-Hsi Hsieh^{1,2,3}, Nazar Beirag⁴, Valarmathy Murugaiah⁴, Yu-Chi Chou⁵, Wen-Shuo Kuo², Hui-Fang Kao^{2,6}, Taruna Madan⁷, Uday Kishore^{4*} and Jiu-Yao Wang^{2,3,8*}

Hsieh M.H., Beirag N., Murugaiah V. et al. Human Surfactant Protein D Binds Spike Protein and Acts as an Entry Inhibitor of SARS-CoV-2 Pseudotyped Viral Particles. *Front Immunol.* 2021;12:641360. doi: 10.3389/fimmu.2021.641360.

Экспериментальные данные

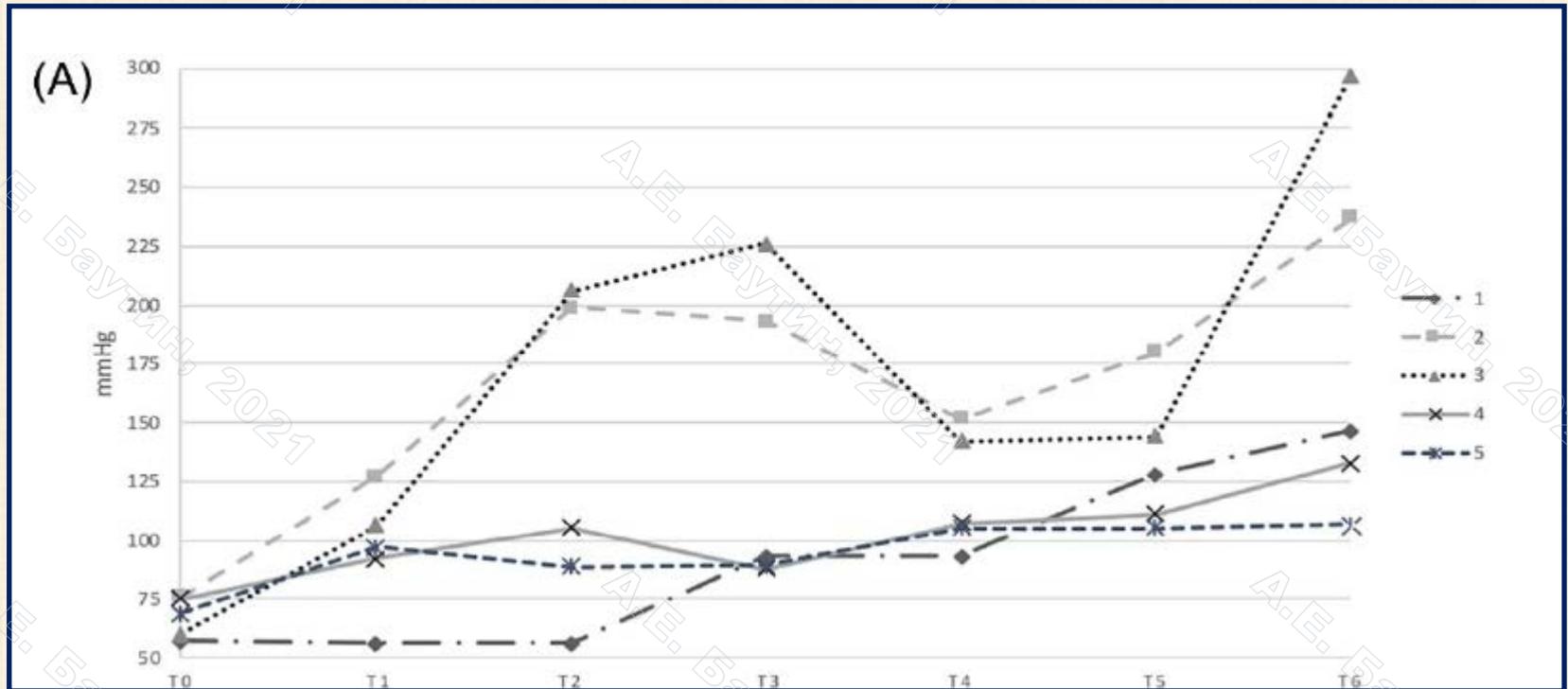
Human Surfactant Protein D Binds Spike Protein and Acts as an Entry Inhibitor of SARS-CoV-2 Pseudotyped Viral Particles



Hsieh M.H., Beirag N., Murugaiah V. et al. Human Surfactant Protein D Binds Spike Protein and Acts as an Entry Inhibitor of SARS-CoV-2 Pseudotyped Viral Particles. *Front Immunol.* 2021;12:641360.

Surfactant replacement might help recovery of low-compliance lung in severe COVID-19 pneumonia

Stefano Busani , Lorenzo Dall'Ara, Roberto Tonelli, Enrico Clini, Elena Munari, Sophie Venturelli, Marianna Meschiari, Giovanni Guaraldi, Andrea Cossarizza, V. Marco Ranieri and Massimo Girardis



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.

Study Title	Interventions	NCT Number
<u>Curosurf® in Adult Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19</u>	<ul style="list-style-type: none">• Drug: poractant alfa	NCT04384731
<u>London's Exogenous Surfactant Study for COVID19</u>	<ul style="list-style-type: none">• Drug: Bovine Lipid Extract Surfactant	NCT04375735
<u>A Clinical Trial of Nebulized Surfactant for the Treatment of Moderate to Severe COVID-19</u>	<ul style="list-style-type: none">• Device: COVSurf Drug Delivery System• Other: Standard of Care	NCT04362059

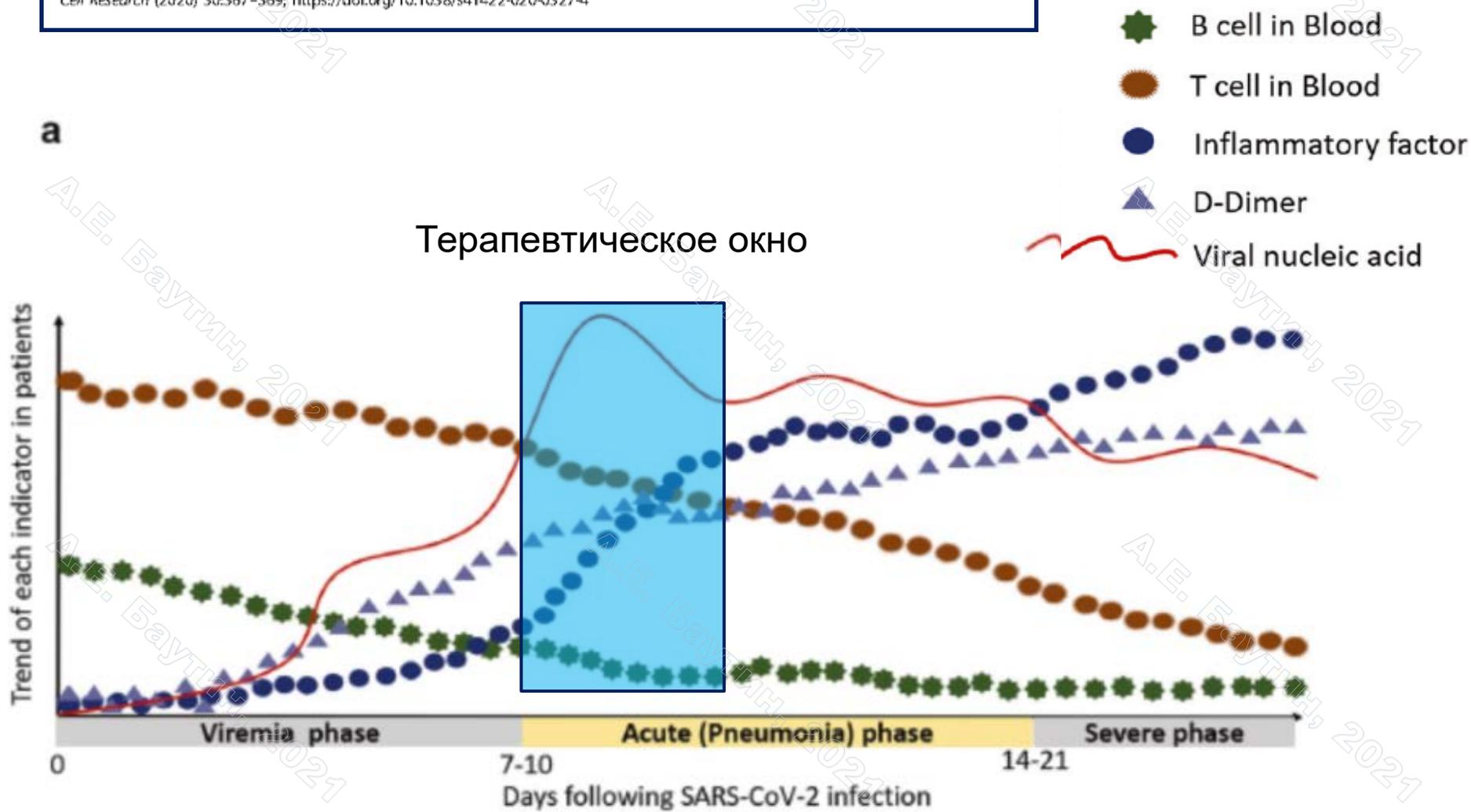


RESEARCH HIGHLIGHT

COVID-19: towards understanding of pathogenesis

Wei Cao¹ and Taisheng Li¹

Cell Research (2020) 30:367–369; <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0327-4>

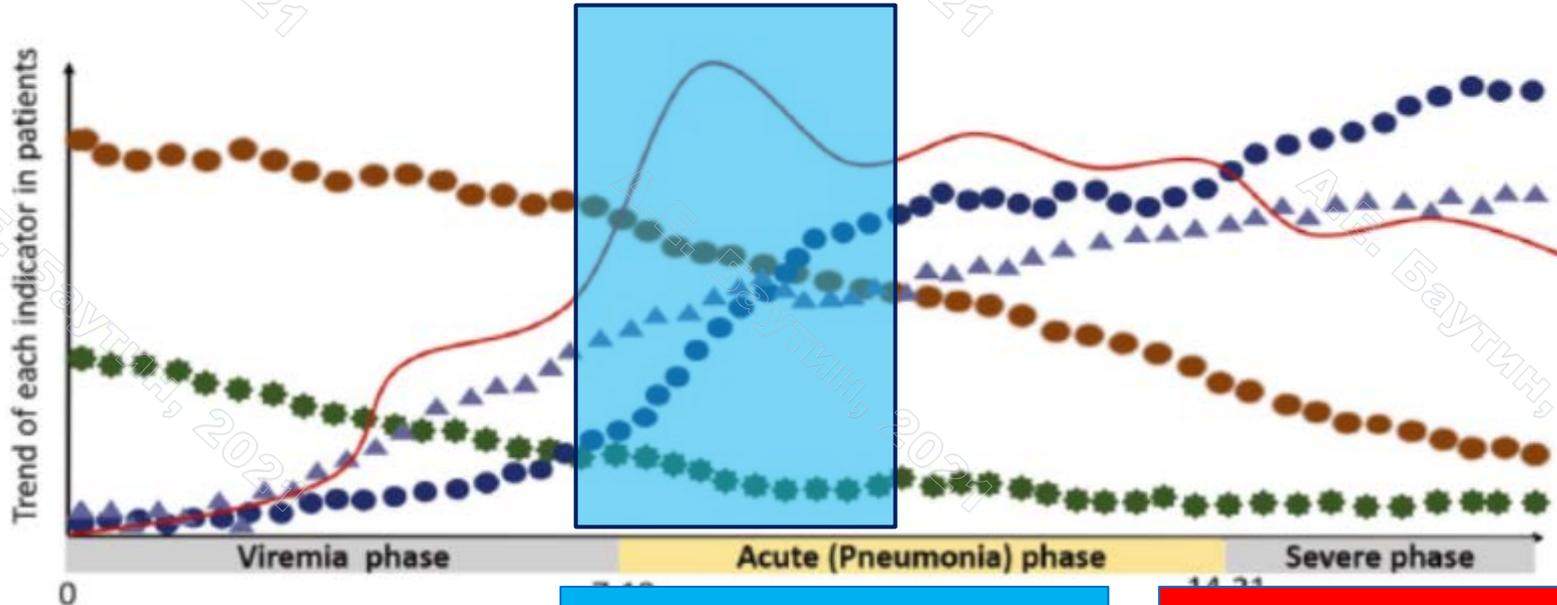


COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes?

L. Gattinoni¹, D. Chiumello², P. Caironi³, M. Busana¹, F. Romitti¹, L. Brazzi⁴, L. Camporota⁵

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

Терапевтическое окно



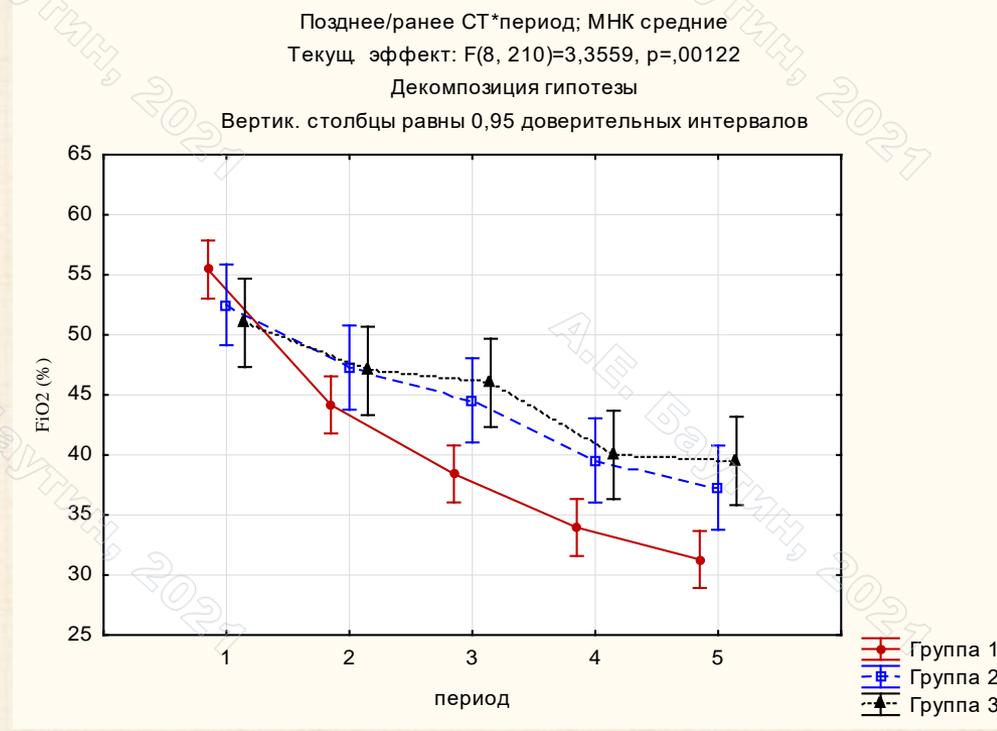
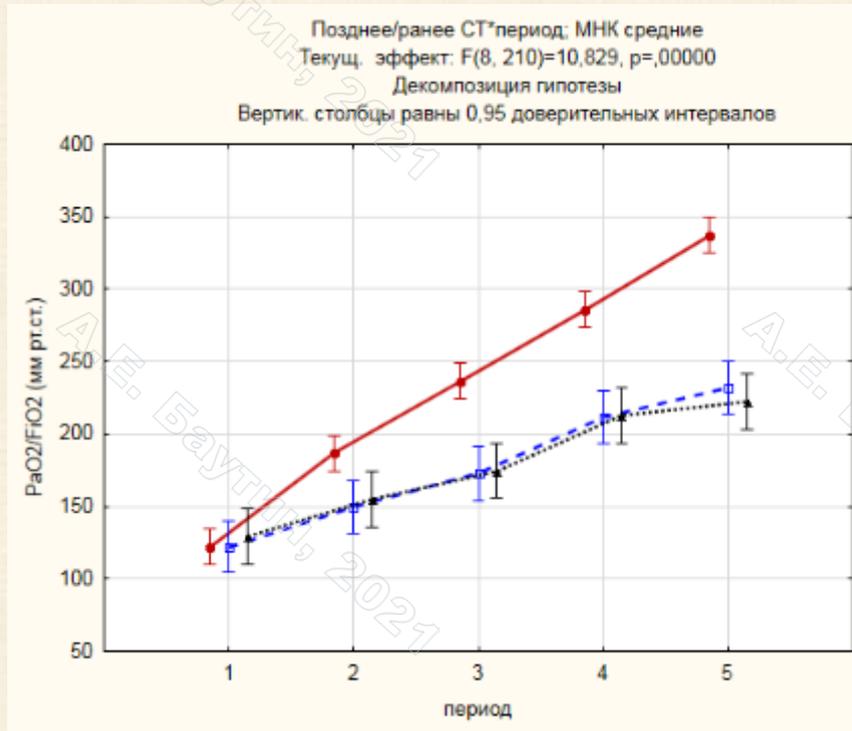
type L

type H

Сурфактант
ингаляция

Сурфактант
эндобронхиально

Раннее ингаляционное введение Сурфактанта-БЛ у беременных с тяжелой пневмонией при гриппе А/Н1N1



- Швечкова М.Н. Клинические особенности и интенсивная терапия острого респираторного дистресс- синдрома в акушерстве. Дисс. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 2018 г.
- Rosenberg O., Alekseev A., Iakovlev A., Shvechкова 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.



Omron NE-U22-E



Aerogen Solo



Небулайзер PARI LC с компрессором PARI BOY SX

Ингаляционная терапия сурфактантом тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2

Цель исследования

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

Ретроспективное контролируемое исследование, $n = 122$

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Москва), $n = 54$

НМИЦ им. В. А. Алмазова (Санкт-Петербург), $n = 68$

Материалы и методы

Критерии включения

- Подтвержденная по данным PCR инфекция SARS-Cov-2;
- Вирусная двусторонняя полисегментарная пневмония COVID-19 с поражением не менее 2 ст. по данным компьютерной томографии;
- Острая дыхательная недостаточность с гипоксемией, SpO₂ менее 92% при ингаляции кислорода через лицевую маску с потоком ≥ 6 л/мин

Критерии невключения

- Допущенные нарушения методики ингаляционного введения препарата сурфактанта;
- Инвазивная искусственная вентиляция легких

Материалы и методы

Основная группа

56 случаев применения ингаляционной терапии сурфактантом.

- Средний возраст пациентов $60,3 \pm 10,7$ лет;
- 32 мужчины и 24 женщины

Ингаляционная терапия препаратом Сурфактант-БЛ с помощью меш-небулайзера Aerogen Solo.

Препарат назначили в дозе 1 мг/кг, 2-3 раза в сутки, продолжительность терапии составляла от 3 до 5 суток

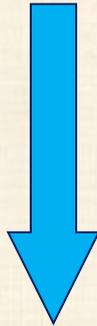
Контрольная группа

66 случаев традиционной комплексной терапии без применения ингаляций сурфактанта.

- Средний возраст пациентов $62,8 \pm 13,9$ лет;
- 38 мужчин и 28 женщин

Материалы и методы

122 клинических наблюдения
56 — группа сурфактант-терапии
66 — контрольная группа



62 пациента в инфекционных
отделениях

SpO₂ менее 92% при ингаляции
кислорода с потоком ≥ 6 л/мин

27 — группа сурфактанта
35 — контрольная группа



60 пациентов в ОРИТ

Неинвазивная вентиляция легких
или высокопоточная
кислородотерапия

29 — группа сурфактанта
31 — контрольная группа

Результаты

Сурфактант-терапия у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, находившихся на лечении в инфекционных отделениях

Показатель	Сурфактант-терапия, $n = 27$	Контроль, $n = 35$	p
Мужчины, n (%)	14 (51,9%)	18 (51,4%)	0,588
Возраст, лет	63 (54; 71)	66 (52; 75)	0,667
Индекс массы тела, кг/м ²	29,1 (27,8; 33,1)	30 (25,8; 34,5)	0,925
Поражения легких по данным КТ	3 (3; 4)	3 (2; 4)	0,718
Поражения легких по данным КТ, %	74 (60; 85)	68 (50; 80)	0,362
Исходный показатель SpO ₂ , %	91 (90; 94)	92 (91; 96)	0,052
Оценка тяжести по шкале NEWS	8 (6; 9)	7 (5; 8)	0,029

Результаты

Сурфактант-терапия у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, находившихся на лечении в инфекционных отделениях

Показатель	Сурфактант терапия, $n = 27$	Контроль, $n = 35$	p
Изменение SaO ₂ через 24 ч терапии, %	2 (0; 3)	0 (-1; 1)	0,008
Перевод в ОРИТ, n (%)	3 (11,1%)	12 (34,3%)	0,033
Перевод на ИВЛ, n (%)	3 (11,1%)	10 (28,6%)	0,085
Продолжительность пребывания в стационаре выживших пациентов, сут	19 (16; 33)	20 (17; 23)	0,944
Летальность, n (%)	3 (11,1%)	9 (25,7%)	0,131

Результаты

Сурфактант-терапия у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, получавших неинвазивную респираторную поддержку в ОРИТ

Показатель	Сурфактант-терапия, <i>n</i> = 29	Контроль, <i>n</i> = 31	<i>p</i>
Мужчины, <i>n</i> (%)	18 (62,1%)	20 (64,5%)	0,528
Возраст, лет	58 (53; 64)	64 (51; 68)	0,143
Индекс массы тела, кг/м ²	30,9 (28; 36,8)	30,1 (27,3; 32)	0,525
Поражения легких по данным КТ	4 (3; 4)	4 (3; 4)	0,479
Поражения легких по данным КТ, %	89 (80; 91)	84 (70; 90)	0,24
Исходный показатель SpO ₂ , %	90 (88; 91)	90 (87; 90)	0,282
Оценка тяжести по шкале NEWS	10 (9; 11)	11 (9; 11)	0,354

Результаты

Сурфактант-терапия у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, получавших неинвазивную респираторную поддержку в ОРИТ

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

В объединенной группе ингаляционной терапии препаратом сурфактанта у пациентов с тяжелой пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 умерли 8 из 56 больных (14,3%), в контрольной группе летальные исходы отмечены у 27 из 66 пациентов (40,9%), $p = 0,001$



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Original articles

Туберкулёз и болезни лёгких, Том 98, № 9, 2020



© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

УДК 616.24-002-07-08(07)

[HTTP://DOI.ORG/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12](http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12)

Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии

А. Е. БАУТИН¹, С. Н. АВДЕЕВ², А. А. СЕЙЛИЕВ³, М. В. ШВЕЧКОВА⁴, З. М. МЕРЖОЕВА², Н. В. ТРУШЕНКО², А. П. СЕМЕНОВ¹, К. Б. ЛАПШИН¹, О. А. РОЗЕНБЕРГ³

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

²ФГАОУВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва, РФ

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.

doi: 10.21518/1561-5936-2020-7-8-6-??

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

ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

39 пациентов

сурфактант $N = 19$

контроль $N = 20$

ОРИТ, высокопоточная кислородотерапия

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

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

А.В. Аверьянов^{1,2}, д.м.н., профессор, Т.В. Кышла¹, д.м.н., О.И. Баллонов^{1,2}, М.В. Бычанин¹, к.м.н., А.В. Чернык¹, 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

Результаты

Показатель	Терапия сурфактантом, n=19	Стандартная терапия, n=20	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%	< 0,01
Умерли (n/%)	2/10,5%	10/50%	<0,01
PaO ₂ (мм рт. ст.) на 10-й день от начала терапии	96,2 (90,8-104)	84,3 (69,5-96,4)	<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)	<0,01

Опыт применения сурфактант-терапии при пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у пациенток акушерского профиля

М.В. Швечкова^{1,2}, к.м.н., И.И. Кукарская^{1,2}, д.м.н., Р.Н. Марченко¹, И.И. Кураценко¹, В.В.Ахматгараев¹, Е.А. Кукарская², А.С.Швечкова²

¹Перинатальный центр, Тюмень, Россия

²Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

Перинатальный центр г. Тюмень

- Сурфактант-терапия проводилась всем беременным, роженицам и родильницам с инфекцией COVID-19, требовавшим кислородотерапию в ОРИТ.
- 69 пациенток
- Перевод на ИВЛ — 3 (4,3%)
- Летальность — 0

Швечкова М.В., Кукарская И.И., Марченко Р.Н. и соавт. Опыт применения сурфактант-терапии при пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у пациенток акушерского профиля// Ремедиум.. 2020. № 11-12. С. 42-47.



Авдеев С.Н., Баутин А.Е., Сейлиев А.А., Розенберг О.А.
«Способ лечения COVID-19 пневмонии»
Патент № 2745535. Дата государственной регистрации
26 марта 2021 г.



В России для лечения ОРДС у взрослых пациентов разрешено использование природного препарата Сурфактант-БЛ. Согласно результатам пилотных исследований, применение ингаляций Сурфактант-БЛ при ОРДС, ассоциированным с COVID-19, сопровождалось улучшением уровня оксигенации и уменьшением риска использования инвазивной респираторной поддержки. Препарат рекомендовано назначать при $SpO_2 \leq 92\%$ у неинтубированных пациентов с помощью небулайзера (преимущество имеют меш-небулайзеры) в дозе 75-150 мг 2 раза в сутки в течение 3-5 суток.



Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/rmed



Beneficial effects of inhaled surfactant in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome

Sergey N. Avdeev^{a,*}, Natalia V. Trushenko^a, Svetlana Yu Chikina^a, Natalia A. Tsareva^a,
Zamira M. Merzhoeva^a, Andrey I. Yaroshetskiy^a, Violetta I. Sopova^b, Margarita I. Sopova^b,
Oleg A. Rosenberg^c, Ralph Theo Schermuly^d, Djuro Kosanovic^a

^a Department of Pulmonology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

^b International School 'Medicine of the Future', I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

^c Grand Russian Research Centre Robotics & Surgical Technology, St. Petersburg, Russia

^d Department of Internal Medicine, Julius-Maximilians University Göttingen, Member of the German Center for Lung Research (DZL), Göttingen, Germany



International Journal of Biomedicine July (2021) 11-20
<http://dx.doi.org/10.24015/ijb.2021.007>

INTERNATIONAL
JOURNAL
OF BIOMEDICINE

CASE REPORT

The Experience of Surfactant Therapy in Severe COVID-19 Pneumonia: A Case Report

Igor N. Babin, PhD¹; Andrey V. Budnevskiy, PhD, ScD²;
Vyacheslav I. Gashkin, PhD; Evgeniy S. Chyrennikov, PhD, ScD³;
Roman E. Iokhman, PhD⁴; Oleg D. Nersisyan, PhD¹; Inessa A. Sarashkina, PG-S¹

Опубликованные работы

1. 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.
2. 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.
3. Швечкова М.В., Кукарская И.И., Марченко Р.Н. и соавт. Опыт применения сурфактант-терапии при пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у пациенток акушерского профиля// Ремедиум. 2020. № 11-12. С. 42-47.
4. Баутин А.Е., Аптекарь В.В., Лапшин К.Б., Семенов А.П., Минеева Е.В., Анохина Н.А., Титова И.Э., Тянь Н.А., Загородникова К.А., Лестьева Н.А., Кашерининов И.Ю. Экзогенный сурфактант в комплексном лечении тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Трансляционная медицина. 2020;7(6):55-64.
<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2020-7-6-55-64>

Опубликованные работы

5. Шаповалов К. Г., Лукьянов С. А., Коннов В. А., Розенберг О. А. Экзогенный сурфактант в поздней респираторной фазе COVID-19 // Туберкулёз и болезни лёгких. - 2021. - Т. 99, № 5. - С. 7-13.
<http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-5-7-13>.
6. Avdeev SN, Trushenko NV, Chikina SY, Tsareva NA, Merzhoeva ZM, Yaroshetskiy AI, Sopova VI, Sopova MI, Rosenberg OA, Schermuly RT, Kosanovic D. Beneficial effects of inhaled surfactant in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Respir Med.* 2021 May 29;185:106489. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106489.
7. Banin I.N., Budnevsky A.V., Grechkin V.I., Ovsyannikov E. S., Tokmachev R.E., Neznamov O. D., Savushkina I.A. The Experience of Surfactant Therapy in Severe COVID-19 Pneumonia: A Case Report. *International Journal of Biomedicine.* 2021;11(2):177-180.

180 случаев сурфактант-терапии вирусных пневмоний при COVID-19.

Status	Study Title	Interventions	NCT Number	Study Start	Study Completion
Recruiting NEW	Surfactant-BL in Adult Acute Respiratory Distress Syndrome Due to COVID-19	<ul style="list-style-type: none">Drug: Surfactant	NCT04568018	July 3, 2020	December 2021