

doi: 10.21518/1561-5936-2021-1-50-56

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Surfactant therapy in combination treatment of COVID-19 related acute respiratory distress syndrome

Renat R. Gubaidullin, Dr. Sci. (Med.), Aleksandr P. Kuzin, Vladimir V. Kulakov

Central Clinical Hospital of the Presidential Administration of the Russian Federation, Russia, Moscow,

**Introduction.** The COVID-19 pandemic caused an outbreak of viral lung infections with severe acute respiratory syndrome complicated with acute respiratory failure. Despite the fact that the pandemic has a lengthened run, none of the therapeutic approaches have proved to be sufficiently effective according to the evidence-based criteria. We consider the use of surfactant therapy in patients with severe viral pneumonia and acute respiratory distress syndrome (ARDS) as one of the possible methods for treating COVID-19 related pneumonia.

**Objective.** To prove the clinical efficacy and safety of orally inhaled Surfactant-BL, an authorized drug, in the combination therapy of COVID-19 related ARDS.

**Materials and methods.** A total of 38 patients with COVID-19 related severe pneumonia and ARDS were enrolled in the study. Of these, 20 patients received the standard therapy in accordance with the temporary guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of the novel coronavirus infection (COVID-19) of the Ministry of Health of the Russian Federation, version 9. And 18 patients received the surfactant therapy in addition to the standard therapy. Surfactant-BL was used in accordance with the instructions on how to administer the drug for the indication – prevention of the development of acute respiratory distress syndrome. A step-by-step approach to the build-up of the respiratory therapy aggressiveness was used to manage hypoxia. We used oxygen inhalation via a face mask with an oxygen inflow of 5–15 l/min, high-flow oxygen therapy via nasal cannulas using Airvo 2 devices, non-invasive lung ventilation, invasive lung ventilation in accordance with the principles of protective mechanical ventilation.

**Results and discussion.** Significant differences in the frequency of transfers to mechanical ventilation, mortality, Intensive Care Unit (ICU) and hospitalization length of stay ( $p < 0.05$ ) were found between the groups. Patients receiving surfactant therapy who required a transfer to mechanical ventilation accounted for 22% of cases, and the mortality rate was 16%. In the group of patients receiving standard therapy without surfactant inhalation 45% were transferred to mechanical ventilation, and 35% died. For patients receiving surfactant therapy, the hospital stay was reduced by 20% on average, and ICU stay by 30%.

**Conclusion.** The inclusion of surfactant therapy in the treatment of COVID-19 related severe pneumonia and ARDS can reduce the progression of respiratory failure, avoid the use of mechanical ventilation, shorten the ICU and hospitalization length of stay, and improve the survival rate of this patient cohort.

**Keywords:** COVID-19, ARDS, severe viral pneumonia, surfactant, surfactant therapy

## ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

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

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

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

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

Вышеуказанные патофизиологические обоснования, эксперимен-

тальные и клинические подтверждения послужили основанием для применения нами Сурфактанта-БЛ в терапии тяжелого ОРДС COVID-19.

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

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

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

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

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

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

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

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты анализа двух групп представлены в табл. 2.

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

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

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

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

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

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

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

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

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Sharma A., Tiwari S., Deb M.K., Marty J.L. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): A Global Pandemic and Treatment Strategies. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(2):106054. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106054.
- Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y. et al. Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- Gralinski L.E., Baric R.S. Molecular Pathology of Emerging Coronavirus Infections. *J Pathol.* 2015;235(2):185–195. doi: 10.1002/path.4454.
- Алексеев А.М., Яковлев А.А., Швечкова М.В., Сейлиев А.А., Волчков В.А., Розенберг О.А. Сурфактант-терапия пневмонии и ОРДС, ассоциированных с вирусом А/Н1N1. *Забайкальский медицинский журнал.* 2011;(1):23–27. Режим доступа: <https://biosurf.ru/upload/iblock/2dc/2dcd0e7ecb1b23fba665cff03461824a.pdf>.
- Mason R.J. Pathogenesis of COVID-19 from a Cell Biology Perspective. *Eur Respir J.* 2020;55(4):2000607. doi: 10.1183/13993003.00607-2020.
- Numata M., Mitchell J.R., Tipper J.L., Brand J.D., Trombley J.E., Nagashima Y. et al. Pulmonary Surfactant Lipids Inhibit Infections with the Pandemic H1N1 Influenza Virus in Several Animal Models. *J Biol Chem.* 2020;295(6):1704–1715. doi: 10.1074/jbc.RA119.012053.
- Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C. et al. Pathological Findings of COVID-19 Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- Dushianthan A., Goss V., Cusack R., Grocott M.P., Postle A.D. Altered Molecular Specificity of Surfactant Phosphatidylcholine Synthesis in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Respir Res.* 2014;15(1):128. doi: 10.1186/s12931-014-0128-8.
- Wheeler D.S., Wong H.R., Shanley T.P. (eds). *The Respiratory Tract in Pediatric Critical Illness and Injury.* London: Springer-Verlag; 2009. XIV, 254. doi: 10.1007/978-1-84800-925-7.
- Mulugeta S., Nureki S., Beers M.F. Lost after Translation: Insights from Pulmonary Surfactant for Understanding the Role of Alveolar Epithelial Dysfunction and Cellular Quality Control in Fibrotic Lung Disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015;309(6):L507–525. doi: 10.1152/ajplung.00139.2015.
- Walther F.J., Gordon L.M., Waring A.J. Advances in Synthetic Lung Surfactant Protein Technology. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13(6):499–501. doi: 10.1080/17476348.2019.1589372.
- Wright J.R. Immunoregulatory Functions of Surfactant Proteins. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(1):58–68. doi: 10.1038/nri1528.
- Ikegami M. Surfactant Catabolism. *Respirology.* 2006;11 Suppl: S24–27. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00803.x.
- Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., Haverich A., Welte T., Laenger F. et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432.
- Günther A., Siebert C., Schmidt R., Ziegler S., Grimminger F., Yabut M. et al. Surfactant Alterations in Severe Pneumonia, Acute Respiratory Distress Syndrome, and Cardiogenic Lung Edema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(1):176–184. doi: 10.1164/ajrcm.153.1.8542113.
- Bautin A., Khubulava G., Kozlov I., Poptov V., Osovskikh V., Seiliev A. et al. Surfactant Therapy for Patients with ARDS after Cardiac Surgery. *J Liposome Res.* 2006;16(3):265–272. doi: 10.1080/08982100600850997.
- Rosenberg O.A., Bautin A.E., Seiliev A.A. Late Start of Surfactant Therapy and Surfactant Drug Composition as Major Causes of Failure of Phase III Multi-Center Clinical Trials of Surfactant Therapy in Adults with ARDS. *Intern J Biomed.* 2018;(8):253–254. doi: 10.21103/Article8(3)\_LE.
- Busani S., Girardis M., Biagioni E., Pasetto A., Sambri V. Surfactant Therapy and Intravenous Zanamivir in Severe Respiratory Failure Due to Persistent Influenza A/H1N1 2009 Virus Infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(10):1334. doi: 10.1164/ajrccm.182.10.1334.
- Kula R., Maca J., Sklienka P., Tichy J., Szturz P., Jahoda J. et al. Exogenous Surfactant as a Component of Complex Non-ECMO Therapy of ARDS Caused by Influenza A Virus (2009 H1N1). *Bratislav Lek Listy.* 2011;112(4):218–222. Available at: <http://bmj.fmed.uniba.sk/2011/11204-14.pdf>.

21. Witczak A., Prystupa A., Kurys-Denis E., Borys M., Czuczwar M., Niemcewicz M. et al. Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Complicating Influenza A/H1N1v Infection – A Clinical Approach. *Ann Agric Environ Med.* 2013;20(4):820–822. Available at: <http://www.aem.pl/Acute-respiratory-distress-syndrome-ARDS-complicating-influenza-A-H1N1-infection,72024,0,2.html>.
22. Алексеев А.М., Шупинский О.В., Храпов К.Н. Интенсивная терапия больных с тяжелым течением гриппа А(H1N1), осложненного пневмонией. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2009;6(6):35–39. Режим доступа: <http://biosurf.ru/upload/iblock/4ce/4cea5aa8d32d3e2faec58983d467eea.pdf>.
23. Numata M., Kandasamy P., Nagashima Y., Posey J., Hartshorn K., Woodland D., Voelker D.R. Phosphatidylglycerol Suppresses Influenza A Virus Infection. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012;46(4):479–487. doi: 10.1165/rcmb.2011-0194OC.
24. Fukushi M., Yamashita M., Miyoshi-Akiyama T., Kubo S., Yamamoto K., Kudo K. Laninamivir Octanoate and Artificial Surfactant Combination Therapy Significantly Increases Survival of Mice Infected with Lethal Influenza H1N1 Virus. *PLoS One.* 2012;7(8):e42419. doi: 10.1371/journal.pone.0042419.
25. Розенберг О.А., Данилов Л.Н., Волчков В.А., Лебедева Е.С., Дубровская В.Ф., Валькович А.А. и др. Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов легочного сурфактанта. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1998;126(10):455–458. Режим доступа: <https://biosurf.ru/upload/iblock/549/549b47d36c944534286194a010a8a1ab.pdf>.
26. Pramod K., Kotta S., Jijith U.S., Aravind A., Abu Tahir M., Manju C.S., Gangadharappa H.V. Surfactant-Based Prophylaxis and Therapy against COVID-19: A Possibility. *Med Hypotheses.* 2020;143:110081. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110081.
27. Mirastschijski U., Dembinski R., Maedler K. Lung Surfactant for Pulmonary Barrier Restoration in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:254. doi: 10.3389/fmed.2020.00254.
28. Ranieri V.M., Rubenfeld G.D., Thompson B.T., Ferguson N.D., Caldwell E., Fan E. et al. Acute Respiratory Distress Syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526–2533. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
29. Забозлаев Ф.Г., Кравченко Э.В., Галлямова А.Р., Летуновский Н.Н. Патологическая анатомия легких при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Предварительный анализ аутопсийных исследований. *Клиническая практика.* 2020;11(2):21–37. doi: 10.17816/clinpract34849.
30. Takano H. Pulmonary Surfactant Itself Must Be a Strong Defender against SARS-CoV-2. *Med Hypotheses.* 2020;144:110020. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110020.
31. Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M., Busana M., Rossi S., Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(10):1299–1300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE.
32. Koumbourlis A.C., Motoyama E.K. Lung Mechanics in COVID-19 Resemble Respiratory Distress Syndrome, Not Acute Respiratory Distress Syndrome: Could Surfactant Be a Treatment? *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(4):624–626. doi: 10.1164/rccm.202004-1471LE.
33. Rosenberg O., Seiliev A., Zhuikov A. Lung Surfactants: Correlation between Biophysical Characteristics, Composition and Therapeutic Efficacy. In: Gregoriadis G. (ed.). *Liposome Technology.* 3<sup>rd</sup> ed. Informa Healthcare, Taylor & Francis Group; 2006. Vol. III, ch. 17, pp. 317–346. doi: 10.1201/9781420005875-69.
34. Van Iwaarden F.J., van Golde L.M.J. Pulmonary Surfactant and Lung Defense. In: Robertson B., Tausch H.W. (eds.). *Surfactant Therapy for Lung Disease. Lung Biology in Health and Disease.* New York: Marcel Dekker Inc; 1995, Vol. 84. pp. 75–84.

**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ**  
**«ЭКСПЕРТИЗА И РЕГИСТРАЦИЯ**  
**ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ЕАЭС»**  
**РЕГЛЕК – ЕАЭС 2021**

**24–26 мая**  
**2021**  
**Москва**

  
**PerLec – ЕАЭС**

## В ПРОГРАММЕ КОНФЕРЕНЦИИ

### 24 мая Сессия 1

#### Пленарное заседание

##### Секционные заседания

- Регистрация лекарственных препаратов по правилам ЕАЭС — новая реальность
- Фармацевтическое инспектирование производства лекарственных средств — уроки COVID-19
- Экспертиза материалов регистрационного досье по качеству фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Введение процедур ЕАЭС
- Пользовательское тестирование инструкции по медицинскому применению листка-вкладыша

### 25 мая Сессия 2

#### Секционные заседания

- Эволюция требований к фармаконадзору. Правила GVP
- Федеральный закон 61-ФЗ: наследие. Что останется с нами после 2020 года: орфандость, фармацевтические субстанции и другие нормы
- Воспроизведенные препараты и биоэквивалентность в контексте правил ЕАЭС

#### Круглый стол

- Актуальные вопросы экспертизы лекарственных средств

### 26 мая Сессия 3

#### Секционные заседания

- Типичные ошибки заявителей при формировании регистрационного досье по правилам ЕАЭС. Рекомендации экспертов
- Экспертиза соотношения польза-риск — эволюция требований и накопленный опыт
- Подходы к формированию спецификации и НД по качеству при приведении в соответствие ЛП, зарегистрированных на рынке 2-х и более государств — членом Союза

**Дополнительная информация на сайте [www.fru.ru](http://www.fru.ru) и по тел. : (495) 359-06-42, 359-53-38, e-mail: [fru@fru.ru](mailto:fru@fru.ru)**

*Обращаем Ваше внимание, что Оргкомитет конференции оставляет за собой право вносить изменения в программу и состав докладчиков*

реклама