

doi: 10.21518/1561-5936-2020-7-8-84-88

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

А.В. Аверьянов<sup>1,2</sup>, д.м.н., профессор, Т.В. Клыпа<sup>1</sup>, д.м.н., О.И. Балионис<sup>1,2</sup>, М.В. Бычинин<sup>1</sup>, к.м.н., А.В. Черняк<sup>2</sup>, к.м.н., А.В. Троицкий<sup>1</sup>, д.м.н., профессор

<sup>1</sup>Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России

В данной статье представлен ретроспективный анализ клинических, лабораторных данных и исходов у пациентов с диагнозом SARS-CoV2 с тяжелой двусторонней полисегментарной пневмонией, осложнившейся острым респираторным дистресс-синдромом.

Мы проанализировали данные историй болезни пациентов, получавших высокопоточную кислородотерапию в отделении реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. 20 пациентов получали стандартную терапию. 19 больным дополнительно назначался ингаляционный Сурфактант БЛ в дозе 75 мг x 2 раза в сутки через небулайзер в течение 5 дней.

Данный ретроспективный анализ показывает, что назначение ингаляционного сурфактанта до перевода больных на искусственную вентиляцию легких может сдержать прогрессирование дыхательной недостаточности, предотвратить ИВЛ и улучшить выживаемость.

**Ключевые слова:** COVID-19, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, высокопоточная кислородотерапия, сурфактант

## Inhaled surfactant in patients with COVID-19 who took high-flow oxygen therapy: the results of a retrospective analysis

A.V. Averyanov<sup>1,2</sup>, Dr. of Sci. (Med.), Professor, T.V. Klypa<sup>1</sup>, Dr. of Sci. (Med.), O.I. Balionis<sup>1,2</sup>, M.V. Bychinin<sup>1</sup>, Cand. of Sci. (Med.), A.V. Chernyak<sup>2</sup>, Cand. of Sci. (Med.), A.V. Troitskiy<sup>1</sup>, Dr. of Sci. (Med.), Professor

<sup>1</sup> Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, FMBA of Russia

<sup>2</sup> Research Institute for Pulmonology of the Federal Medical Biological Agency

This article presents a retrospective analysis of clinical, laboratory data, and outcomes in patients with the diagnosis of SARS-CoV-2 infection with severe bilateral pneumonia complicated by acute respiratory distress syndrome.

We analyzed the case histories of the patients who received high-flow nasal cannula oxygen therapy at the intensive care unit of the FGBU FNKC FMBA of Russia. 20 patients received standard therapy. 19 patients were additionally prescribed inhaled Surfactant BL 75mg nebulized twice daily for 5 days.

This retrospective analysis shows that the administration of an inhaled surfactant before initiating mechanical ventilation can inhibit the progression of respiratory failure, prevent mechanical ventilation, and improve survival.

**Keywords:** COVID-19, pneumonia, acute respiratory distress syndrome, high-flow nasal cannula oxygen therapy, surfactant

### ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19, приведшая к возникновению множества случаев вирусного поражения легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, небывалой ранее нагрузке на систему здравоохранения и реанимационную службу в большинстве регионов, поставила перед медицинским сообществом задачи по поиску эффективных и безопасных методов лечения этих пациентов. Среди них наиболее часто обсуждается применение гипериммунной плазмы

реконвалесцентов, моноклональные антитела к ключевым факторам «цитокинового шторма», противовирусные агенты (ремдесивир, фавипиравир), плазмобменные технологии и др. Гораздо менее известно о потенциальном эффекте препаратов сурфактанта, которые в течение многих лет пытались использовать в комплексном лечении острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), в том числе при вирусных повреждениях легких [1]. Несмотря на почти 30-летнюю историю

применения сурфактантов при ОРДС взрослых, в целом отношение к данному направлению среди зарубежных экспертов в области интенсивной терапии остается довольно сдержанным. Это связано с тем, что по результатам ряда рандомизированных клинических исследований и метаанализа, включавшем 2575 пациентов, не было выявлено влияния препарата на выживаемость при ОРДС и остром повреждении легких (ОПЛ) у взрослых пациентов, хотя и отмечено улучшение

оксигенирующей функции легких [2]. Однако следует отметить, что в большинстве исследований применялся синтетический сурфактант, а клинические причины ОРДС были весьма разнородными. В России более 20 лет назад был разработан оригинальный природный сурфактант (Сурфактант БЛ) на основе легких крупного рогатого скота, максимально приближенный по своему составу к легочному сурфактанту человека [3]. Именно его мы решили использовать у пациентов с COVID-19, поступавших в нашу клинику, тем более что в отличие от большинства других лекарственных препаратов, назначаемых при коронавирусной инфекции off-label, все пациенты имели прямое показание, прописанное в инструкции, – ОРДС. Сразу следует подчеркнуть, что проводимая терапия не поддерживалась грантом от производителя и полностью финансировалась за счет средств нашего лечебного учреждения. Основным патогенетическим основанием для применения сурфактанта при COVID-19 является его профилактический эффект против распространения вируса в дыхательных путях путем предотвращения адгезии к эпителиоцитам, прямое и опосредованное противовирусное действие, а также препятствие коллапсу альвеол и гиперпроницаемости альвеоларно-капиллярной мембраны [4, 5]. Однако данные представления применительно к COVID-19 носят гипотетический характер, поскольку на момент подготовки настоящей статьи не найдено ни одной публикации, которая оценивала бы клинические эффекты терапии сурфактантом у этих больных.

В данной работе мы хотели бы представить ретроспективный анализ клинических и лабораторных данных и исходов у пациентов с подтвержденным диагнозом SARS-CoV-2-инфекции с двусторонней полисегментарной пневмонией тяжелого течения, осложненной ОРДС, требовавших назначения высокопоточной кислородотерапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были проанализированы истории болезни всех пациентов ( $n = 39$ ), находившихся на высокопоточной кислородотерапии (ВПКТ) в ОРИТ ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, из них 20 получали стандартную терапию, а 19 больным дополнительно назначался ингаляционный Сурфактант БЛ (производство ООО «Биосурф», РФ) в дозе 75 мг x 2 раза в сутки через небулайзер PARI LL в течение 5 дней. ВПКТ проводилась через носовые канюли с использованием аппарата AIRVO-2 (производство FISHER & РУКЕЛ, США). Показанием к ВПКТ являлся уровень сатурации менее 90% при максимально возможных потоках кислорода (18 л/мин) при централизованной подаче и дыхании через лицевую маску в положении на животе. Сравнительные характеристики больных на ВПКТ, с терапией сурфактантом (группа 1) и без нее (группа 2) на момент начала лечения

представлены в табл. 1. Группы не отличались между собой по полу, возрасту, индексу массы тела, степени поражения легких по данным КТ, уровню газов артериальной крови, лейкоцитов, лимфоцитов и Д-димера в крови. Однако пациенты, получавшие терапию сурфактантом, имели достоверно более низкий уровень С-реактивного белка, им чаще вводилась гиперимунная антиковидная плазма или моноклональные антитела к рецептору интерлейкина-6. Статистический анализ различий между группами проводился при помощи критерия Пирсона (Хи-квадрат), динамика различий оценивалась критерием Манна – Уитни с использованием программы STATISTICA для Windows 10. Следует отметить, что все пациенты начинали получать ингаляционный сурфактант в течение первых суток после подключения к ВПКТ, таким образом, день начала ВПКТ фактически являлся днем начала лечения сурфактантом.

**ТАБЛИЦА 1.** Характеристики пациентов на день начала высокопоточной кислородотерапии (количественные данные представлены как медиана (25–75%-ный межквартильный интервал))

	Группа 1 ( $n = 19$ ) терапия сурфактантом	Группа 2 ( $n = 20$ ) стандартная терапия	P
Пол м/ж	9/10	11/9	НД
Возраст (лет)	65 (50–72)	63,5 (55–71)	НД
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> )	31,8 (27,6–33,7)	30,7 (27,3–34,0)	НД
День заболевания от начала симптомов	12 (10–18)	9,5 (5,5–13,5)	НД
Степень поражения на КТ	3 (3–3,5)	3,25 (2,75–4,0)	НД
Pa O <sub>2</sub> (мм рт. ст.)	64,7 (57–79)	65,7 (52,75–81,05)	НД
PaCO <sub>2</sub> (мм рт. ст.)	31,5 (30–36)	32,15 (30,5–36,95)	НД
Уровень лейкоцитов крови x 10 <sup>9</sup> /л	9,7 (5,5–11,7)	8,51 (6,73–13,47)	НД
Число лимфоцитов крови x 10 <sup>9</sup> /л	0,85 (0,62–1,03)	1,02 (0,68–1,21)	НД
С-реактивный белок (мг/л)	99,6 (31,4–251,1)	162,05 (104,2–239,45)	<0,05
Д-димер (мкг/мл)	0,83 (0,41–1,35)	0,53 (0,25–1,17)	НД
Терапия моноклональными антителами к ИЛ-6 (п/%)	6/31,58%	1/5%	<0,05
Терапия антиковидной плазмой (п/%)	10/52,63%	3/15%	<0,05

НД – различия между группами недостоверны.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Главные результаты анализа представлены в табл. 2. В группе терапии сурфактантом к 10-му дню от начала терапии наблюдалась достоверно лучшая динамика уровней кислорода и углекислого газа в артериальной крови и С-реактивного белка в сравнении с пациентами на ВПКТ, но без введения сурфактанта. Существенные различия между группами выявлены в частоте перевода на ИВЛ и летальности. В то же время длительность ИВЛ, пребывания в ОРИТ и стационаре достоверно не отличались. Ни у одного из пациентов, включая больных бронхиальной астмой и ХОБЛ, не было отмечено негативных эффектов или непереносимости ингаляционного сурфактанта, потребовавшего отмены или коррекции дозы препарата.

Наше исследование стало первым, при котором проведена оценка влияния терапии ингаляционным сурфактантом на прогрессирование дыхательной недостаточности и исходы у больных с тяжелым течением COVID-19. Наиболее важным, на наш взгляд, является тот факт, что у пациентов, получивших лечение сурфактантом, перевод на ИВЛ потребовался у 21% пациентов, а летальность составила 10,5%, тогда как в контрольной группе эти показатели были существенно выше – 70% и 50% соответственно. Однако эти результаты, кажущиеся революционными, вероятно, нельзя отнести только на счет эффектов сурфактанта. Данное исследование не было заранее спланированным, поэтому группа пациентов на ВПКТ, которые не получали сурфактант, относилась к первому месяцу работы нашей клиники, когда еще не была доступна гипериммунная антиковидная плазма реконвалесцентов COVID-19 (АКП), а возможности введения моноклональных антител (МКА) к ИЛ-6 были ограничены. В результате больные на ВПКТ без сурфактанта получили такую терапию в 15% случаев, а пациенты на сурфактанте в 68%. Для того чтобы исключить влияние

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

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

НД – различия между группами недостоверны.

МКА и АКП, мы оценили показатели частоты перевода на ИВЛ и летальности у 6 больных на ВПКТ, получивших сурфактант, которым не вводились тоцилизумаб или сарилумаб и гипериммунная плазма (табл. 3). Оказалось, что 2 таких больных (33,3%) были переведены на ИВЛ, из них 1 умер (16,6%). Среди 17 пациентов на ВПКТ, не получивших ни сурфактант, ни МКА, ни плазму, эти показатели составили, соответственно, 82,3% и 58,8%. Несмотря на то что малый объем выборки не позволяет говорить о статистически достоверных различиях между группами, тенденция по снижению риска перевода на ИВЛ и выживаемости у больных, получавших терапию сурфактантом, вполне очевидна. Возникает закономерный вопрос: неужели данные методы лечения (МКА и АКП)

не влияют на течение болезни и исходы у больных COVID-19? Результаты первых рандомизированных исследований свидетельствуют именно об этом. 29 июля 2020 г. компания «Рош» опубликовала предварительный отчет о результатах двойного слепого плацебо-контролируемого исследования COVACTA, в котором у больных с тяжелым течением пневмонии, вызванной SARS-CoV-2, у пациентов, получавших тоцилизумаб или плацебо, не было установлено различий в клиническом статусе, 28-дневной летальности и частоте перевода на ИВЛ [6]. Наше собственное исследование эффектов АКП показало, что плазма реконвалесцентов COVID-19 наиболее эффективна у больных среднетяжелого течения либо тяжелого течения на ранних стадиях дыхательной недостаточности,

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

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

тогда как у пациентов в ОРИТ влияние на летальность, частоту перевода и длительность ИВЛ фактически отсутствовало [7].

Тем не менее результаты по оценке влияния ингаляционного сурфактанта кажутся слишком оптимистичными, чтобы их можно было принять безоговорочно. Вероятно, такую разницу в летальности и частоте ИВЛ у больных, получавших и не получавших сурфактант, можно отнести и на отсутствие опыта ведения таких пациентов в первые недели работы клиники с COVID-19, и колоссальную нагрузку, выпавшую на долю персонала в этот период. Нельзя не учитывать и тот факт, что показания к ИВЛ в начале апреля 2020 г. в целом были гораздо шире, чем по мере накопления знаний и опыта в области COVID-19. Кроме того, больные, получавшие сурфактант, имели менее высокий уровень С-реактивного белка, а следовательно, и системного воспаления, что тоже наверняка сыграло роль в улучшении выживаемости.

Несмотря на целый ряд перечисленных выше ограничений нашего анализа, полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что ингаляционное введение сурфактанта при COVID-19 имеет точку приложения и оказывает позитивные эффекты как минимум на течение, а возможно, и исходы заболевания. В целом создается впечатление, что при данной новой нозологической форме роль экзогенного

сурфактанта выше, чем при ОРДС взрослых, вызванном иными причинами. Возможным ответом на вопрос, с чем это может быть связано, является мнение ряда экспертов, которые считают, что при COVID-19 нередко развивается атипичная форма ОРДС, когда при сохранении механических свойств легких, нормальном compliance наблюдается тяжелая гипоксемия, как это бывает у новорожденных с дефицитом сурфактанта [8, 9]. Еще одним отличием поражения легких при COVID-19 считается сочетание очагового альвеолярного коллапса с диффузной гиперплазией альвеолоцитов II типа, которые являются носителями рецептора ангиотензин-превращающего фермента (ACE-2), лигандом которого выступает SARS-CoV-2 [10]. Таким образом, альвеолоциты II типа, с одной стороны, служат входными воротами для нового коронавируса, а с другой – продуцентами сурфактанта. Кроме того, в аутопсийном материале ткани легких находят значительное повышение экспрессии сурфактант-ассоциированного белка А [11]. По-видимому, коронавирус, первично повреждая альвеолярный эпителий, приводит к деградации слоя сурфактанта и альвеолярным ателектазам. А путем гиперплазии альвеолоцитов II типа и синтеза эндогенного сурфактанта зараженный организм пытается противостоять вирусному вторжению [12]. Наверняка изученные ранее противoinфекционные свойства

сурфактанта также играют свою роль в общем эффекте при COVID-19. В экспериментах у мышей, зараженных летальной дозой вируса гриппа H1N1, экзогенный сурфактант и его компоненты предотвращали развитие диффузного альвеолярного повреждения, уменьшали степень воспалительных изменений и вирусную нагрузку [13, 14]. Также показано, что сурфактант является активатором макрофагальной реакции при коронавирусной инфекции SARS-CoV-1, ингибирует продукцию ИЛ-12 при липополисахаридной стимуляции [15, 16].

Несмотря на значимые эффекты в отношении частоты перевода на ИВЛ и летальности, группы исследования не отличались по длительности общей госпитализации и пребывания в ОРИТ. Это связано с тем, что пациенты, которые не переводились на ИВЛ, еще длительно требовали проведения ВПКТ и поэтому оставались в реанимационном отделении. Что касается отсутствия различий в продолжительности ИВЛ, здесь, по-видимому, основную роль играет крайне тяжелая степень поражения легких. Если диффузное альвеолярное повреждение с субтотальным захватом легочной паренхимы произошло, несмотря на введение сурфактанта, дальнейший сценарий уже вряд ли определяется предшествующим лечением. Наш опыт и результаты многих исследований свидетельствуют о том, что, кроме методов респираторной поддержки, ранней реабилитации, терапии и профилактики осложнений, пока невозможно рассчитывать на другое эффективное лечение у данной категории больных.

К вопросу о способе доставки. Мы использовали ингаляционный путь введения сурфактанта, хотя в большинстве исследований при ОРДС препарат вводится эндобронхиально при бронхоскопии. Поскольку больным с COVID-19 подобные процедуры в целом не рекомендуются, считаем, что ингаляции сурфактанта – удобный и безопасный метод доставки, который можно использовать

не только в отделениях реанимации, но и в общем инфекционном стационаре.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш ретроспективный анализ течения заболевания и исходов у пациентов с COVID-19 тяжелого

течения, находящихся на высокопоточной кислородотерапии, показал, что назначение ингаляционного сурфактанта до перевода больных на искусственную вентиляцию легких способно сдерживать прогрессирование дыхательной недостаточности, предотвратить

ИВЛ и улучшить выживаемость. Для подтверждения этих результатов требуется проведение рандомизированных контролируемых исследований, на основании которых возможно появление нового метода лечения коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.



### ИСТОЧНИКИ

1. 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>.
2. 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. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(5):849–856. doi: 10.1053/j.jvca.2011.11.006.
3. 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/549/549b47d36c944534286194a010a8alab.pdf>.
4. 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.
5. 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.
6. Roche provides an update on the phase III COVACTA trial of Actemra/RoActemra in hospitalised patients with severe COVID-19 associated pneumonia. Available at: <https://www.roche.com/investors/updates/inv-update-2020-07-29.htm>.
7. Бахлашев В.П., Аверьянов А.В., Сотникова А.Г., Перкина А.С., Иванов А.В., Юсубалиева Г.М. и др. Предварительные итоги исследования безопасности и эффективности гипериммунной плазмы реконвалесценто в терапии COVID-19. *Клиническая практика*. 2020;11(2):38–50. doi: 10.17816/clinpract35168.
8. 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.
9. Koumbouris 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.
10. Tian S., Xiong Y., Liu H., Niu L., Guo J., Liao M., Xiao S.Y. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol*. 2020;33(6):1007–1014. doi: 10.1038/s41379-020-0536-x.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Leth-Larsen R., Zhong F., Chow V.T.K., Holmskov U., Lu J. The SARS coronavirus spike glycoprotein is selectively recognized by lung surfactant protein D and activates macrophages. *Immunobiology*. 2007;212(3):201–211. doi: 10.1016/j.imbio.2006.12.001.
16. Yamaguchi R., Sakamoto A., Yamamoto T., Ishimaru Y., Narahara S., Suguchi H., Yamaguchi Y. Surfactant Protein D Inhibits Interleukin-12p40 Production by Macrophages Through the SIRPn/ROCK/ERK Signaling Pathway. *Am J Med Sci*. 2017;353(6):559–567. doi: 10.1016/j.amjms.2017.03.013.

# СУРФАКТАНТ-БЛ

## НЕЗАМЕНИМАЯ ПОМОЩЬ ЛЕГКИМ




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

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

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

**БИСУРФ**

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

**NATIVA**

ООО «Натива»  
143402 Россия, Московская обл.,  
г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13  
Тел./факс: +7 (495) 644-00-59,  
+7 (495) 502-16-43  
Сайт: [www.nativa.pro](http://www.nativa.pro)  
Эл. почта: [info@nativa.pro](mailto:info@nativa.pro)