

Сурфактант-терапия при пневмонии COVID-19 у пациентов акушерского профиля

М.В. Швечкова^{1,2✉}, smv911@yandex.ru, И.И. Кукарская^{1,2}, А.Е. Баутин³, Т.В. Легалова^{1,2}, Р.Н. Марченко¹, А.С. Швечкова², Е.Ю. Кукарская¹, Е.А. Яковлева¹

¹ Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Дaudельная, д. 1

² Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

³ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Введение. Беременные женщины могут подвергаться повышенному риску более тяжелого течения заболевания COVID-19. Они чаще госпитализируются в отделения интенсивной терапии и нуждаются в ИВЛ по сравнению с небеременными женщинами репродуктивного возраста. Используя опыт эффективного применения экзогенного сурфактанта при гриппе А/Н1N1, для лечения беременных с COVID-19 также использовалась сурфактант-терапия.

Цель работы – оценить эффективность сурфактант-терапии в комплексном лечении тяжелой пневмонии COVID-19 у беременных и родильниц.

Материалы и методы. В исследование включены 135 беременных и родильниц с тяжелой дыхательной недостаточностью на фоне пневмонии COVID-19. Все они получали противовирусную, антикоагулянтную, антицитотоксическую и противовоспалительную терапию. 68 пациенток (основная группа) с исходно более тяжелым течением заболевания и большей степенью поражения легких ($p = 0,026$) получали ингаляции препаратом Сурфактант БЛ, 67 пациенткам (контрольная группа) сурфактант-терапия не проводилась. Сурфактант БЛ вводился ингаляционно меш-небулайзером в дозе 75 мг 2 раза в сутки в течение 3–5 дней.

Результаты. У пациенток основной группы снижались риски перевода на инвазивную вентиляцию легких (27,9% против 52,2%, $p = 0,014$) и искусственную вентиляцию легких (2,9% против 11,9%, $p = 0,047$), сокращалась длительность пребывания в отделении интенсивной терапии (10,6 против 13,1 койко-дней, $p = 0,045$). При высокой степени поражении легких (КТ 3–4) в группе сурфактант-терапии реже возникали такие осложнения, как пневмомедиастинум и пневмоторакс (24,2% против 52,4%, $p = 0,037$). При раннем проведении сурфактант-терапии на этапе стандартной кислородотерапии или высокопоточной оксигенации быстрее восстанавливались показатели газообмена, что позволило избежать проведение ИВЛ, сократить длительность интенсивной терапии ($p = 0,004$) и предотвратить летальные исходы.

Выводы. Использование сурфактант-терапии при пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у беременных и родильниц на фоне проводимой комплексной терапии, способствует предотвращению дальнейшего повреждения легких, снижению рисков проведения искусственной вентиляции легких, сокращению сроков пребывания в отделении интенсивной терапии и более раннему улучшению оксигенации, особенно при раннем начале сурфактант-терапии.

Ключевые слова: COVID-19, пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, сурфактант, беременность

Для цитирования: Швечкова М.В., Кукарская И.И., Баутин А.Е., Легалова Т.В., Марченко Р.Н., Швечкова А.С., Кукарская Е.А., Яковлева Е.А. Сурфактант-терапия при пневмонии COVID-19 у пациентов акушерского профиля. *Медицинский совет.* 2022;16(4):66–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-66-73>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Surfactant therapy for pneumonia COVID-19 of obstetric patients

Marina V. Shvechkova^{1,2✉}, smv911@yandex.ru, Irina I. Kukarskaya^{1,2}, Andrei E. Bautin³, Tatiana V. Legalova^{1,2}, Roman N. Marchenko¹, Arina S. Shvechkova², Ekaterina Yu. Kukarskaya¹, Elena A. Yakovleva¹

¹ Perinatal Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia

² Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

³ Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Introduction. Pregnant women may be at increased risk for severe COVID-19 illness. Pregnant women are more likely to be hospitalized at ICU, needed the mechanical ventilation compared to nonpregnant women of childbearing age. Building on the experience of the effective use of the exogenous surfactant for influenza A/H1N1 treatment of pregnant women with COVID-19, the surfactant therapy has also been included in the treatment.

The objective. To evaluate the effectiveness of surfactant therapy in the integrated treatment of severe COVID-19 pneumonia of pregnant women and postpartum women.

Materials and methods. The study included 135 pregnant and postpartum women with severe COVID-19 pneumonia. All of them received antiviral, anticoagulant, anticytokine and anti-inflammatory therapy. 68 patients (main group) with an initially more severe course of the disease and a greater degree of lung damage ($p = 0.026$) received inhalations with Surfactant-BL, 67 patients (control group) did not receive the surfactant therapy. Patients received Surfactant-BL through a mesh-nebulizer at a dose of 75 mg 2 times a day for 3–5 days.

Result. Patients of the main group showed decreasing risks of requiring the noninvasive ventilation (27.9% vs. 52.2%, $p = 0.014$) and artificial lung ventilation (2.9% vs. 11.9%, $p = 0.047$), the length of stay in the intensive care unit (ICU) was reduced (10.6 vs. 13.1 inpatient days, $p = 0.045$). Complications such as pneumomediastinum and pneumothorax occurred less frequently in the surfactant therapy group (24.2% vs. 52.4%, $p = 0.037$) with a high extent of lung damage (CT-3–4). With early surfactant therapy in the standard oxygen therapy stage or high-flow oxygenation, gas exchange indicators were restored faster, thus avoiding mechanical ventilation and has reduced the duration of intensive care ($p = 0.004$) and prevented deaths.

Conclusion. The use of surfactant therapy for pneumonia associated with COVID-19 in pregnant and postpartum women against the background of ongoing complex therapy helps to prevent further lung damage, reduce the mechanical ventilation risk and improve oxygenation earlier, especially with early start of surfactant therapy.

Keywords: COVID-19, pneumonia, acute respiratory distress syndrome, surfactant, pregnancy

For citation: Shvechkova M.V., Kukarskaya I.I., Bautin A.E., Legalova T.V., Marchenko R.N., Shvechkova A.S., Kukarskaya E.Yu., Yakovleva E.A. Surfactant therapy for pneumonia COVID-19 of obstetric patients. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(4):66–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-66-73>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 стала глобальным испытанием для общественного здравоохранения и в настоящее время является самой серьезной социальной, экономической и политической проблемой. Высокая заболеваемость сопровождалась многочисленными госпитализациями и миллионами смертей во всем мире.

Первоначальные отчеты в начале пандемии COVID-19 указывали на то, что акушерская популяция не подвергалась более высокому риску развития тяжелых симптомов COVID-19, чем население в целом [1–4]. Затем при дальнейших исследованиях, когда сравнение проводилось не с общей популяцией, а с женщинами репродуктивного возраста, было показано, что беременность и послеродовой период представляют дополнительные риски как для женщин, так и для новорожденных [5, 6]. Это связано с изменениями в иммунной системе во время беременности, активацией системы комплемента и провоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и TNF- α , состоянием физиологической гиперкоагуляции [5, 6]. Беременные в 6 раз чаще нуждались в госпитализации, в т. ч. в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и им чаще требовалось проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [7, 8]. На второй волне пандемии доля беременных женщин и родильниц, поступивших в ОРИТ с COVID-19, значительно увеличилась, это позволяет предположить, что вариант B.1.1.7 (альфа) оказал повышенное пагубное влияние на беременных женщин по сравнению с первой волной [7, 8]. Появление дельта-штамма SARS-CoV-2 сопровождалось в три раза большим увеличением критических состояний у беременных и родильниц и значительным ростом неблагоприятных перинатальных исходов и материнской смертности [9, 10].

Поражение легких, в первую очередь развитие пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), является основной причиной как тяжести тече-

ния, так и летальных исходов при COVID-19. Вирусы SARS-CoV, как и вирус гриппа A/H1N1, обладают высоким сродством связывания с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента II (ACE2 – angiotensin-converting enzyme 2), которые представлены во многих системах организма, в т. ч. в плаценте и легких. При гистологическом исследовании плацент у женщин с COVID-19 были выявлены значительные нарушения материнского и плодного кровотока, воспалительные и иммунные изменения, что является причиной многих осложнений беременности, плода и матери [11]. В легких клетками-мишенями для воздействия вируса являются альвеолоциты II типа, обеспечивающие синтез и секретирование легочного сурфактанта в альвеолярное пространство [12, 13]. Сурфактант, состоящий из белков и липидов, снижает поверхностное натяжение альвеол и модулирует иммунологический гомеостаз.

Первоначальное повреждение альвеолоцитов II типа и нарушение выработки легочного сурфактанта приводит к альвеолярной нестабильности и коллапсу, что предрасполагает к формированию ателектазов и воспаления [14]. Силы поверхностного натяжения могут вызывать не только спадение альвеол, но и повреждение альвеолярно-капиллярного барьера с последующим интерстициальным отеком, циркуляторным стазом и тромбозом капиллярного русла [13, 15]. Наряду с концепцией первичного альвеолярного повреждения, рассматривается концепция вторичного легочного повреждения, обусловленная системным нарушением микроциркуляции, дисфункцией сосудистого эпителия с повышением капиллярной проницаемости, диффузным паравазальным отеком легочных сосудов. При этом первичным является не повреждение самой альвеолы, а выраженное повреждение эндотелия, вызывающее отек легочной ткани [13]. На раннем этапе ОРДС при COVID-19 клиническая картина дыхательной недостаточности часто не соответствует Берлинским критериям ОРДС и проявляется несоответствием между тяже-

лой гипоксемией и относительно сохраненной механикой легких, тяжестью дыхательной недостаточности и данными рентгенологического или лучевого исследования [16]. Сохраненная податливость легких позволяет пациенту до определенного момента компенсировать гипоксемию за счет форсированного дыхания. На этом этапе ОРДС, вероятно, имеет место потеря регуляции легочной перфузии, прогрессирующий эндотелиальный тромбовоспалительный синдром и гипоксическая вазоконстрикция [17]. Возникающие нарушения перфузии легких приводят к повышению проницаемости альвеолярно-капиллярных мембран вследствие их гипоксической алтерации. Этот фактор, наряду с дефицитом сурфактанта, также обуславливает развитие интерстициального отека легких, а затем накопление жидкости в альвеолярном пространстве. Таким образом, ОРДС при COVID-19 может начинаться как со стороны альвеолярного эпителия, так и со стороны эндотелия капилляров, что в любом случае приводит к альвеолярному повреждению и разрушению сурфактантной системы легких. Выход плазменных компонентов крови в просвет альвеолы, в т. ч. фибрина, способствует образованию гиалиновых мембран, что приводит к полному блокированию дыхательной поверхности легких [13, 18]. Кроме того, с учетом гетерогенности легких, ателектазирование одних альвеол сочетается с перерастяжением других, последующим их разрывом и развитием синдрома утечки воздуха, что часто сопряжено с крайне неблагоприятным прогнозом и указывает на раннюю дисфункцию сурфактанта как на важное событие в патофизиологии COVID-19 [19, 20]. При гистологических исследованиях легких при ОРДС COVID-19 определяется как диффузное альвеолярное повреждение, в контексте которого подчеркивается концепция ателектатической индукции как важного события в прогрессировании повреждения легких в сторону фиброза [15]. Это говорит о том, что восстановление сурфактантной системы с использованием экзогенной терапии сурфактантом может рассматриваться как раннее терапевтическое вмешательство и как вариант профилактической антифиброзной терапии при COVID-19 [15].

Помимо обеспечения низкого поверхностного натяжения, обеспечивающего эффективный газообмен в альвеолах, сурфактантная система легких обладает способностью предотвращать непосредственное воздействие вируса на клетку за счет возможности сорбировать на своей поверхности вирусы и бактерии с последующим предоставлением их альвеолярным макрофагам [21, 22]. Кроме того, при дефиците легочного сурфактанта из-за уменьшения продольного градиента поверхностного давления нарушается перемещение мокроты в зону мукоцилиарного транспорта, что препятствует санации альвеол и нижних дыхательных путей [12, 14].

Сегодня в научном сообществе широко обсуждается вопрос о том, является ли патофизиология COVID-19 типичной формой острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) или отдельной формой повреждения легких. Среди множества гипотез было высказано предположение о близком сходстве ОРДС COVID-19 на ран-

них стадиях у пациентов в критическом состоянии и респираторным дистресс-синдромом новорожденных (РДС), в основе которого лежит первичный дефицит сурфактанта. Отмечается также схожесть гистологической картины, поскольку в обоих случаях демонстрируются альвеолярная инфильтрация, гиалиновые мембраны и отек легких. Эффективность проведения заместительной терапии препаратами экзогенного сурфактанта при РДС у недоношенных детей ни у кого не вызывает сомнений и широко используется в неонатологии [23–25].

В многочисленных исследованиях, посвященных изучению COVID-19, беременные женщины, как правило, являются критерием исключения, в связи с чем морфологические, патофизиологические, клинические особенности течения и лечения заболевания у беременных освещены в литературе крайне скудно. Кроме того, медикаментозная терапия у этой категории пациентов крайне ограничена с учетом имеющихся противопоказаний из-за возможного влияния на плод. Используя имеющийся опыт успешного применения сурфактант-терапии (СТ) в составе комплексной терапии ОРДС на фоне пневмонии, вызванной гриппом А/Н1N1 в 2009–2010 гг., мы включили этот метод терапии при лечении пневмонии COVID-19. Сегодня единственным препаратом, разрешенным для лечения ОРДС у взрослых, является Сурфактант БЛ (ООО «Биосурф», Россия), который не имеет противопоказаний при беременности и лактации. Ранее мы уже публиковали исследование по результатам 2020 г., в которое были включены 69 пациенток с тяжелой дыхательной недостаточностью на фоне пневмонии, ассоциированной с COVID-19, из них в 47 случаях сурфактант-терапия проводилась на 1–2-е сутки и в 22 случаях более чем через трое суток от момента поступления в отделение интенсивной терапии. На том этапе существенно отличались основные схемы лечения, не было эффективных противовирусных препаратов, значительно реже использовались ингибиторы интерлейкинов IL-6. По результатам исследования было установлено, что раннее введение экзогенного сурфактанта способствовало более раннему росту уровня оксигенации, снижению СРБ, улучшению респираторных функций легких со снижением одышки и восстановлением сатурации крови. Пациенткам с ранней СТ достоверно реже проводилась неинвазивная вентиляция легких (НВЛ), а искусственная вентиляция легких (ИВЛ) не потребовалась ни в одном случае. В этой группе не было случаев материнской смертности и длительность пребывания в отделении интенсивной терапии также была достоверно меньше [26].

Цель работы – оценить эффективность сурфактант-терапии в комплексном лечении тяжелой пневмонии, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 у беременных и родильниц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное контролируемое исследование включены 135 случаев заболевания беременных и родильниц с тяжелой дыхательной недостаточностью

на фоне COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии в период с июля по декабрь 2021 г., когда в общей популяции преобладало инфицирование дельта-вариантом вируса SARS-CoV-2. Исследование проводилось на базе инфекционного госпиталя ГБУЗ ТО «Перинатальный центр» (г. Тюмень), куда направлялись беременные и родильницы Тюменской области с осложненным течением COVID-19.

Критерии включения в исследование:

- подтвержденная методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) инфекция SARS-CoV-2;
- наличие вирусной пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК);
- острая дыхательная недостаточность, требующая проведения респираторной поддержки от стандартной кислородотерапии более 5 л/мин до ИВЛ.

Всем пациенткам проводилась комплексная терапия, которая включала противовирусные препараты (ремдесивир, фавипиравир), низкомолекулярные гепарины в лечебных дозах или непрерывное введение нефракционированного гепарина под контролем АЧТВ, моноклональные антитела, ингибирующие рецепторы ИЛ-6 (Тоцилизумаб у беременных, Сарилумаб, Олокизумаб, Левилимаб у родильниц), антибиотики, глюкокортикоиды. Высокопоточная оксигенация (ВПО) проводилась через носовые канюли аппаратами Airvo-2 (Fisher & Paykel, США) и Gamilton G5 (Gamilton Medical, Швейцария). НВЛ и ИВЛ-аппаратами Gamilton G5, Gamilton C2, Puritan Bennett 840, Lufter 5 в режимах протективной вентиляции. Для проведения сурфактант-терапии (СТ) использовали препарат Сурфактант БЛ (ООО «Биосурф», Россия), который вводился ингаляционно с помощью мембранного небулайзера Aerogen Pro X (Aerogen, Ирландия) в дозе 75 мг 2 раза в сутки в течение 3–5 дней.

В основную группу были включены 68 случаев использования препарата Сурфактант БЛ в составе комплексной терапии. В контрольной группе, состоящей из 67 случаев, сурфактант-терапия не проводилась. С учетом наличия беременности контрольные исследования КТ ОГК проводились только по строгим показаниям при прогрессировании дыхательной недостаточности (ДН) на фоне интенсивной терапии в 32 (23,7%) случаях. В связи с этим предполагаемое увеличение степени поражения легких в большинстве случаев не подтверждалось объективными методами визуализации, и в данном исследовании были использованы только исходные результаты КТ. В группе сурфактант-терапии количество пациентов с КТ 3–4 составило 33 (48,5%), в контрольной группе – 22 (32,8%).

Показания для назначения сурфактант-терапии: ЧДД > 25 в минуту; SpO₂ ≤ 92%, на фоне инсуффляции кислорода с потоком более 5 л/мин; нарастание дыхательной недостаточности.

Критерии отмены: отсутствие прогрессирования ДН, синдром утечки воздуха.

Наличие синдрома утечки воздуха при прогрессировании поражения легких на этапах интенсивной терапии явилось противопоказанием для введения экзогенного

сурфактанта пациентам с КТ 3–4 в контрольной группе и условием для прекращения СТ в основной группе. К выбору респираторной поддержки, как правило, применялся поэтапный подход, который основывался на клинической выраженности и степени дыхательной недостаточности. При неэффективности стандартной кислородотерапии (O₂-терапия) с потоком от 5 до 10 л/мин пациентку переводили на высокопоточную оксигенацию (ВПО) с потоком от 25 до 50 л/мин, при неэффективности ВПО инициировалась НВЛ, а затем ИВЛ при наличии показаний.

Статистический анализ полученных данных выполнен с помощью прикладных программ Statistica 10. Для сравнения качественных признаков применяли точный критерий Фишера. Статистическая значимость различий количественных показателей оценивалась с применением критерия Манна – Уитни. За критический уровень принят $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемых группах пациентки не отличались по возрасту, сроку беременности, сроку госпитализации от начала заболевания, наличию экстрагенитальных заболеваний (ЭГЗ), которые преимущественно были представлены сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией (АГ) и анемией. В контрольной группе показатель индекса массы тела (ИМТ) оказался значимо выше ($p = 0,004$). В группе сурфактант-терапии отмечалась исходно большая выраженность дыхательной недостаточности, выше частота дыхания (ЧД) и ниже доля насыщенного кислородом гемоглобина (SpO₂) на фоне более низких значений индекса оксигенации ($p < 0,001$) и более высокой степени поражения легких ($p = 0,026$) (табл. 1).

● **Таблица 1.** Характеристика исходных показателей в исследуемых группах

● **Table 1.** Characteristics of the initial indicators in the studied groups

Исследуемые параметры	СТ (n = 68)	без СТ (n = 67)	p
Возраст, лет, M [25–75]	32,4 [29,0–36,0]	31,9 [28,0–36,0]	0,477
Срок беременности, нед., M [25–75]	30,6 [26,0–36,0]	30,8 [26,0–37,0]	0,871
Срок заболевания, сут., M [25–75]	6,1 [4,6–6,5]	5,2 [4,1–6,0]	0,253
ЭГЗ, n (%)	32 (47,1%)	38 (56,7%)	0,335
ИМТ, кг/м ² , M [25–75]	29,1 [25,9–32,0]	32,9 [29,4–37,9]	0,004
ЧД в мин, M [25–75]	28,5 [27,0–28,0]	26,5 [25,0–29,0]	0,232
SpO ₂ , %, M [25–75]	90,2 [89,0–92,0]	92,5 [91,0–94,5]	0,154
PO ₂ /FiO ₂ мм рт.ст., M [25–75]	177,2 [124–204]	211,34 [162–253]	<0,001
КТ (степень поражения), M [25–75]	2,7 [2–4]	2,3 [2–3]	0,026
КТ, % поражения, M [25–75]	51,5 [32,0–75,0]	44,6 [27,0–60,0]	0,040

Количество случаев, при которых респираторная поддержка ограничилась только стандартной O_2 -терапией, не имело существенных отличий в исследуемых группах: 19,0% в основной группе, 19,4% – в контрольной. Значимо чаще потребовалось проведение НВЛ в группе без СТ (52,2% против 27,9%, $p = 0,014$) и ИВЛ (11,9% против 2,9%, $p = 0,047$). Уровень индекса оксигенации на 5-е и на 10-е сутки в группе СТ был статистически значимо выше, чем в группе без СТ ($p = 0,048$, $p = 0,002$ соответственно). Длительность пребывания в ОРИТ при применении СТ была значимо меньше и составила 10,6 койко-дней против 13,1 койко-дней в группе без СТ ($p = 0,045$). С учетом того, что в основной группе фиксировалась исходно более выраженная дыхательная недостаточность с большей степенью поражения легких, этот показатель становится существенно значимым. В 11,7% случаев в основной группе и в 16,4% в контрольной течение заболевания осложнилось спонтанным пневмомедиастинумом или спонтанным пневмотораксом ($p = 0,441$). Вместе с тем, анализируя возникновение синдрома утечки воздуха у пациенток со степенью поражения легких на уровне КТ 3–4, установлено, что в основной группе данное осложнение составило 24,2%, а в контрольной группе – 52,4% ($p = 0,037$), что свидетельствует об отсутствии негативного воздействия экзогенного сурфактанта на возникновение пневмоторакса или пневмомедиастинума и предотвращение дальнейшего прогрессирования легочного повреждения при использовании СТ. Летальный исход имел место в 2 случаях в основной группе и у 3 пациентов в контрольной группе ($p = 0,642$) (табл. 2).

С целью определения показаний для назначения экзогенного сурфактанта дополнительно был проведен анализ эффективности лечения в зависимости от этапа респираторной поддержки, при котором была начата сурфактант-терапия, в сравнении с группой без СТ. При

● **Таблица 2.** Основные результаты интенсивной терапии в исследуемых группах

● **Table 2.** The main results of intensive care in the study groups

Исследуемые параметры	СТ (n = 68)	без СТ (n = 67)	p
Исключительно O_2 -терапия, n (%)	13 (19,0%)	13 (19,4%)	0,078
Исключительно ВПО, n (%)	36 (52,9%)	19 (28,4%)	0,002
Переведены на НВЛ, n (%)	19 (27,9%)	35 (52,2%)	0,014
Переведены на ИВЛ, n (%)	2 (2,9%)	8 (11,9%)	0,047
Синдром утечки воздуха, n (%)	8 (11,7%)	11 (16,4%)	0,441
Синдром утечки воздуха при КТ 3–4, %	24,2%	52,4%	0,037
PO_2/FiO_2 , мм рт. ст., 5-е сут., M [25–75]	207,6 [180–251]	187,7 [150–215]	0,048
PO_2/FiO_2 , мм рт. ст., 10-е сут., M [25–75]	270,0 [211–302]	224,3 [190–261]	0,002
К/дней в ОРИТ, M [25–75]	10,6 [7–13]	13,1 [8–15]	0,045
Летальный исход, n (%)	2 (2,9%)	3 (4,4%)	0,642

● **Таблица 3.** Результаты применения ранней сурфактант-терапии на этапах стандартной кислородотерапии и высокопоточной оксигенации

● **Table 3.** The results of the use of early surfactant therapy at the stages of standard oxygen therapy and high-flow oxygenation

Исследуемые параметры	Раннее начало СТ (O_2 -терапия и ВПО), n = 52	без СТ, (n = 68)	p
PO_2/FiO_2 , мм рт. ст., исходно, M [25–75]	178,9 [149–208]	211,3 [162–253]	<0,001
PO_2/FiO_2 , мм рт. ст., на 5-е сут., M [25–75]	220,4 [187–251]	187,7 [150–215]	<0,001
PO_2/FiO_2 , мм рт. ст., на 10-е сут., M [25–75]	266,2 [213–311]	224,3 [190–261]	0,002
Синдром утечки воздуха, n (%)	0	11 (16,2%)	0,002
Переведены на НВЛ, n (%)	1 (1,9%)	35 (52,2%)	0,002
Переведены на ИВЛ, n (%)	0	8 (11,9%)	0,011
К/дней в ОРИТ, M [25–75]	9,21 [6,5–11]	13,1 [8–15]	0,004
Летальный исход, n (%)	0	3 (4,41%)	0,670

анализе полученных данных установлено, что при ранней СТ, на этапе стандартной кислородотерапии или ВПО статистически значимо улучшаются показатели оксигенации на 5-е и 10-е сут. терапии ($p < 0,001$) и уменьшается длительность пребывания пациентов в ОРИТ ($p = 0,004$). Кроме того, при раннем назначении СТ существенно сокращалась необходимость проведения НВЛ ($p = 0,002$) и респираторная поддержка чаще всего ограничивалась высокопоточной оксигенацией ($p = 0,002$). При начале СТ на этапе низкочастотной или высокопоточной оксигенотерапии не было отмечено летальных исходов и проведения ИВЛ не потребовалось ни в одном случае (табл. 3).

Учитывая различия в тяжести дыхательной недостаточности, для максимальной объективизации результатов мы провели анализ эффективности позднего назначения СТ на этапе проведения НВЛ в сравнении с группой пациентов, требовавших НВЛ и не получавших СТ. При оценке результатов исследования было установлено, что при поздней инициации СТ, уже на этапе НВЛ, показатели газообмена статистически значимо улучшались только на 10-е сут. по сравнению с контрольной группой ($p = 0,047$), что связано с очень тяжелой степенью поражения легких. Вместе с тем назначение СТ даже пациентам на НВЛ позволяет сократить койко-день в ОРИТ и потребность в проведении ИВЛ, однако эти различия не получили статистического подтверждения (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенного анализа установлена эффективность ингаляционного введения экзогенного сурфактанта при тяжелой пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у беременных и родильниц в сочетании с рекомендуемой комплексной терапией. При использо-

● **Таблица 4.** Результаты применения сурфактант-терапии при неинвазивной вентиляции легких в исследуемых группах

● **Table 4.** The results of the use of surfactant therapy in non-invasive ventilation of the lungs in the study groups


Исследуемые параметры	СТ на этапе НВЛ (n = 16)	без СТ с НВЛ (n = 35)	p
PO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст., исходно, M [25–75]	144,4 [120–172]	205,6 [162–245]	<0,001
PO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст., на 5-е сут., M [25–75]	198,2 [157–209]	167,7 [126–210]	0,403
PO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст., на 10-е сут., M [25–75]	257,0 [183–272]	195,3 [188–235]	0,047
Переведены на ИВЛ, n (%)	2 (12,5%)	8 (22,9%)	0,566
К/дней в ОРИТ, n (%)	14,7 [12–19]	17,4 [14–21]	0,107
Летальный исход, n (%)	2 (12,5%)	3 (8,6%)	0,832

вании сурфактант-терапии отмечалось снижение рисков перевода на ИВЛ и сокращение длительности пребывания в отделении интенсивной терапии даже у пациентов с более тяжелым течением заболевания и большей степенью поражения легких. Наиболее значимо эффективность сурфактант-терапии проявилась в более раннем ее использовании. Введение сурфактанта на этапах проведения кислородотерапии и высокопоточной оксигенации позволило обеспечить статистически значимое увеличение показателей газообмена, предотвратить проведение ИВЛ, материнскую смертность и значительно сократить количество койко-дней в реанимационном отделении. Кроме того, введение экзогенного сурфактанта способствует предотвращению дальнейшего прогрессирования легочного повреждения, что подтверждается достоверно более редким возникновением случаев спонтанного пневмомедиастинума и спонтанного пневмоторакса у пациентов с большой степенью поражения легких (КТ 3–4) как маркера тяжелого диффузного альвеолярного повреждения, что ассоциируется с более

высокими показателями интубации пациентов и летальности [20].

К сожалению, при COVID-19 мы столкнулись с невозможностью прогнозирования исхода и прогрессирования заболевания как в зависимости от исходной дыхательной недостаточности, так и от исходной степени поражения легких. Поэтому очень важно определить конкретные показания для инициации сурфактант-терапии. Наиболее эффективно максимально раннее применение СТ на этапе O₂-терапии, но в условиях пандемии и очень большого количества пациентов в отделениях интенсивной терапии, с учетом клинко-экономической эффективности как оптимальное показание для инициации СТ, можно рассмотреть появление потребности в проведении высокопоточной оксигенации. Положительные эффекты экзогенного сурфактанта, особенно более раннее его использование, можно объяснить не только его возможностью предотвращать ателектазирование альвеол и обеспечивать мукоцилиарный транспорт, но и способностью ингибировать инвазию респираторных вирусов в эпителиальные клетки, усиливать поглощение патогенов фагоцитами и регулировать функции иммунных клеток [12, 22].

ВЫВОДЫ

Использование сурфактант-терапии при пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у беременных и родильниц на фоне проводимой комплексной терапии способствует предотвращению дальнейшего повреждения легких и снижению рисков проведения искусственной вентиляции легких. При раннем использовании экзогенного сурфактанта, на этапах стандартной кислородотерапии или высокопоточной оксигенации быстрее купируется гипоксемия, сокращаются сроки пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии и улучшается выживаемость. 

Поступила / Received 18.02.2022

Поступила после рецензирования / Revised 07.03.2022

Принята в печать / Accepted 12.03.2022

Список литературы / References

1. Tekbali A., Grünebaum A., Saraya A., McCullough L., Bornstein E., Chervenak F.A. Pregnant vs nonpregnant severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and coronavirus disease 2019 hospital admissions: the first 4 weeks in New York. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):126–127. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.012>.
2. Liu D., Li L., Wu X., Zheng D., Wang J., Yang L., Zheng C. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(1):127–132. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23072>.
3. Wu X., Sun R., Chen J., Xie Y., Zhang S., Wang X. Radiological findings and clinical characteristics of pregnant women with COVID-19 pneumonia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;150(1):58–63. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13165>.
4. Blitz M.J., Grünebaum A., Tekbali A., Bornstein E., Rochelson B., Nimaroff M., Chervenak F.A. Intensive care unit admissions for pregnant and nonpregnant women with coronavirus disease 2019. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(2):290–291. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.05.004>.
5. Wastnedge E.A.N., Reynolds R.M., van Boeckel S.R., Stock S.J., Denison F.C., Maybin J.A., Critchley H.O.D. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev.* 2021;101(1):303–318. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>.
6. Nana M., Nelson-Piercy C. COVID-19 in pregnancy. *Clin Med (Lond).* 2021;21(5):446–450. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0503>.
7. Takemoto M.L.S., Menezes M.O., Andreucci C.B., Nakamura-Pereira M., Amorim M.M.R., Katz L., Knobel R. The tragedy of COVID-19 in Brazil: 124 maternal deaths and counting. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;151(1):154–156. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13300>.
8. Ellington S., Strid P., Tong V.T., Woodworth K., Galang R.R., Zambrano L.D. et al. Characteristics of Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status – United States, January 22–June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(25):769–775. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6925a1>.
9. Wang A.M., Berry M., Moutos C.P., Omere C., Clark S.M., Harirah H.M. et al. Association of the Delta (B.1.617.2) Variant of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) With Pregnancy Outcomes. *Obste Gynecol.* 2021;138(6):838–841. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004595>.
10. Seasey A.R., Blanchard C.T., Arora N., Battarbee A.N., Casey B.M., Dionne-Odom J. et al. Maternal and Perinatal Outcomes Associated With the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Delta

- (B.1.617.2) Variant. *Obstet Gynecol.* 2021;138(6):842–844. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004607>.
11. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Поражения плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией. *Акушерство и гинекология.* 2020;(12):44–52. <https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.44-52>. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Serov V.N. Placental lesions in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2020;(12):44–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2020.12.44-52>.
 12. Баутин А.Е., Аптекар В.В., Лапшин К.Б., Семенов А.П., Минеева Е.В., Анохина Н.А. и др. Экзогенный сурфактант в комплексном лечении тяжелой пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. *Трансляционная медицина.* 2020;(6):55–64. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2020-7-6-55-64>. Bautin A.E., Aptekar V.V., Lapshin K.B., Semenov A.P., Mineeva E.V., Anokhina N.A. et al. Exogenous surfactant in the treatment of severe pneumonia caused by the SARS-CoV-2 virus. *Translational Medicine.* 2020;(6):55–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2020-7-6-55-64>.
 13. Бoleвич С.Б., Бoleвич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19. *Сеченовский вестник.* 2020;(2):50–61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>. Bolevich S.B., Bolevich S.S. Complex mechanism of COVID-19 development. *Sechenov Medical Journal.* 2020;(2):50–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>.
 14. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (Часть I). *Общая реаниматология.* 2014;(4):51–73. Режим доступа: <https://www.reanimatology.com/rmt/article/viewFile/1412/847>. Rozenberg O.A. Pulmonary Surfactants for Acute and Chronic Lung Diseases (Part I). *Obshchaya Reanimatologiya.* 2014;(4):51–73. (In Russ.) Available at: <https://www.reanimatology.com/rmt/article/viewFile/1412/847>.
 15. Ochs M., Timm S., Elezurtaj S., Horst D., Meinhardt J., Heppner F.L. et al. Collapse induration of alveoli is an ultrastructural finding in a COVID-19 patient. *Eur Respir J.* 2021;57(5):2004165. <https://doi.org/10.1183/13993003.04165-2020>.
 16. Busani S., Dall'Ara L., Tonelli R., Clini E., Munari E., Venturelli S. et al. Surfactant replacement might help recovery of low-compliance lung in severe COVID-19 pneumonia. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620951043. <https://doi.org/10.1177/1753466620951043>.
 17. 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0817LE>.
 18. Военнов О.В., Загребов В.И., Бояринов Г.А., Гераскин В.А., Бояринова Л.В. Механизмы развития легочного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (обзор литературы). *Медицинский альманах.* 2020;(3):15–26. Режим доступа: <https://medalmanac.ru/2020/10/01/%e2%84%96-3-64-2020/>. Voennov O.V., Zagrebov V.I., Boyarinov G.A., Geraskin V.A., Boyarinova L.V. Mechanism of Pulmonary injury development in patients with new coronavirus infection (literature review). *Medical Almanac.* 2020;(3):15–26. (In Russ.) Available at: <https://medalmanac.ru/2020/10/01/%e2%84%96-3-64-2020/>.
 19. Fani K., Ghahremani M., Fathi M., Massoudi N., Tavana S., Noorae N. et al. The Effect of Exogenous Surfactant on Moderate and Severe Stages of COVID-19 Induced ARDS: The Pilot Study of a Clinical Trial. *Iran J Pharm Res.* 2021;20(3):553–559. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34904008>.
 20. Лестева Н.А., Адиева Е.В., Лесина С.С., Айбазова М.И., Абрамов К.Б., Себелев К.И., Кондратьев А.Н. Пневмомедиастинум на фоне коронавирусной пневмонии. Клинические наблюдения. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2021;(3):23–29. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-3-23-29>. Lesteva N.A., Adieva E.V., Lesina S.S., Aibazova M.I., Abramov K.B., Sebelev K.I., Kondratiev A.K. COVID-19 Pneumonia Pneumomediastinum. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2021;(3):23–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-3-23-29>.
 21. Tosta E. The seven constitutive respiratory defense barriers against SARS-CoV-2 infection. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021;54:e04612021. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0461-2021>.
 22. Баутин А.Е., Авдеев С.Н., Сейлиев А.А., Швечкова М.В., Мерзоева З.М., Трушенко Н.В. и др. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии. *Туберкулез и болезни легких.* 2020;(9):6–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>. Bautin A.E., Avdeev S.N., Seyliev A.A., Shvechkova M.V., Merzhoeva Z.M., Trushenko N.V. et al. Inhalation surfactant therapy in the integrated treatment of severe COVID-19 pneumonia. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2020;(9):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>.
 23. Heching M., Lev S., Shitenberg D., Dicker D., Kramer M.R. Surfactant for the Treatment of ARDS in a Patient with COVID-19. *Chest.* 2021;160(1):e9–e12. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.01.028>.
 24. 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. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1471LE>.
 25. Bhatt R.M., Clark H.W., Girardis M., Busani S. Exogenous pulmonary surfactant in COVID-19 ARDS. The similarities to neonatal RDS suggest a new scenario for an 'old' strategy. *BMJ Open Respir Res.* 2021;8(1):e000867. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000867>.
 26. Швечкова М.В., Кукарская И.И., Марченко Р.Н., Кураченко И.И., Ахматгареев В.В., Кукарская Е.А., Швечкова А.С. Опыт применения сурфактант-терапии при пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у пациенток акушерского профиля. *Ремедиум.* 2020;(11–12):42–47. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-surfaktant-terapiipri-pnevmonii-assotsirovannoy-s-covid-19-u-patsientok-akusherskogo-profila>. Shvechkova M.V., Kukarskaya I.I., Marchenko R.N., Kurachenko I.I., Achmatgaraev V.V., Kukarskaya E.A., Shvechkova A.S. Experience of using surfactant therapy for pneumonia associated with COVID-19 of obstetric patients. *Remedium.* 2020;(11–12):42–47. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/opyt-primeneniya-surfaktant-terapiipri-pnevmonii-assotsirovannoy-s-covid-19-u-patsientok-akusherskogo-profila>.

Информация об авторах:

Швечкова Марина Владимировна, к.м.н., заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии, Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1; доцент кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клиничко-лабораторной диагностики, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; <https://orcid.org/0000-0001-6078-3690>; smv911@yandex.ru

Кукарская Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и реаниматологии с курсом клиничко-лабораторной диагностики, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; главный врач, Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8275-3553>; kukarskay@mail.ru

Баутин Андрей Евгеньевич, д.м.н., доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5031-7637>; abautin@mail.ru

Легалова Татьяна Владимировна, к.м.н., заместитель главного врача, Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7510-3619>; 0201tusa@rambler.ru

Марченко Роман Николаевич, заведующий акушерским отделением, Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1; vrach08@rambler.ru

Швечкова Арина Сергеевна, студент, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; shvechkova1703@gmail.com

Кукарская Екатерина Юрьевна, врач – акушер-гинеколог, Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1; kukarskaiaekat@mail.ru

Яковлева Елена Александровна, врач – акушер-гинеколог, Перинатальный центр; 625002, Россия, Тюмень, ул. Даудельная, д. 1; danelial@mail.ru

Information about the authors:

Marina V. Shvechkova, Cand. Sci. (Med.), Head of Intensive Care Department, Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia; Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reanimatology with a Course of Clinical and Laboratory Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6078-3690>; smv911@yandex.ru

Irina I. Kukarskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reanimatology with a Course of Clinical and Laboratory Diagnostics, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; Chief Medical Officer, Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8275-3553>; kukarskay@mail.ru

Andrei E. Bautin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Research Laboratory of Anesthesiology and Intensive Care, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5031-7637>; abautin@mail.ru

Tatiana V. Legalova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7510-3619>; 0201tusa@rambler.ru

Roman N. Marchenko, Head of Obstetric Department, Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia; vrach08@rambler.ru

Arina S. Shvechkova, Student, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; shvechkova1703@gmail.com

Ekaterina U. Kukarskaya, Obstetrician-Gynecologist, Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia; kukarskaiaekat@mail.ru

Elena A. Yakovleva, Obstetrician-Gynecologist, Perinatal Medical Center; 1, Daudelnaya St., Tyumen, 625002, Russia; danielial@mail.ru