

ЛЕГОЧНЫЙ СУРФАКТАНТ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

О. А. Розенберг

Отдел медицинской биотехнологии Центрального научно-исследовательского рентгенорадиологического института Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Lung Surfactant and Its Use in Lung Diseases

O. A. Rosenberg

Department of Medical Biotechnology, Central Research Institute of Roentgenology and Radiology,
Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg

В обзоре рассмотрены современные представления о функциях легочного сурфактанта (ЛС), сделан акцент на защитных и барьерных свойствах, а также свойствах поддержания врожденного локального и адаптивного иммунитета. Проведен анализ состава коммерческих препаратов ЛС, представлены сведения о качественных и количественных нарушениях ЛС при различных видах патологии новорожденных и взрослых. Проведен детальный анализ результатов клинических испытаний различных препаратов ЛС при лечении ОРДС у взрослых. Представлены новые сведения о результатах и перспективах сурфактант-терапии бронхиальной астмы, ХОБЛ и туберкулеза легких. **Ключевые слова:** легочный сурфактант, препараты сурфактанта, сурфактант-терапия, ОРДС, бронхиальная астма, ХОБЛ, туберкулез.

The review considers the present views of lung surfactant (LS) functions with emphasis on its protective and barrier properties and ability to maintain local and adaptive immunity. The composition of commercial LS formulations is analyzed. Data on qualitative and quantitative LS abnormalities are presented in various diseases in neonates and adults. The results of clinical trials of different LS formulations in the treatment of acute respiratory distress syndrome in adults are analyzed in detail. Recent data on the results of and prospects for surfactant therapy for bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary tuberculosis are given. **Key words:** lung surfactant, surfactant formulations, surfactant therapy, acute respiratory distress syndrome, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary tuberculosis.

Легочный сурфактант (ЛС) представляет собой липо-протеидный комплекс, покрывающий поверхность альвеолярного эпителия и располагающийся на границе раздела фаз воздух — гликокалекс [1]. ЛС был описан более 60 лет назад. В 1959 году М. Avery и У. Mead [2] впервые обнаружили, что жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) новорожденных с болезнью гиалиновых мембран обладает меньшей способностью снижать поверхностное натяжение (ПН), чем жидкость БАЛ здоровых детей. Это заболевание впоследствии получило название респираторный дистресс-синдром (РДС) новорожденных.

ЛС синтезируется альвеолоцитами второго типа (А-II), хранится в ламеллярных тельцах и секретируется в альвеолярное пространство [3]. Важнейшим свойством ЛС является его способность снижать ПН на границе воздух-вода с 72 мН/м до 20–25 мН/м. Такое снижение силы ПН существенно уменьшает усилие мышц грудной клетки, необходимое для осуществления вдоха. Снижение ПН обеспечивается прежде всего фосфолипидами (ФЛ) ЛС. ЛС содержит семь классов ФЛ, основной из которых — фосфатидилхолин (ФХ). Важнейший из них — дипальмитоилфосфатидилхолин (ДПФХ) содержит две насыщенные пальмитиновые кислоты и характеризуется температурой фазового перехода (твердый — жидкий кристалл), равной 41,5°C, благодаря чему в легких млекопитающих ДПФХ находится в твердо кристаллическом состоянии. По мнению А. Vangham [4] при выдохе, т. е. уменьшении площади поверхности альвеолярного эпителия, ДПФХ остается в монослое в

«одиночестве», образуя структуру «геодезического дома» или каркаса, тем самым, предотвращая слипание альвеол в конце выдоха. За последние 15 лет выяснены и изучены новые поливалентные свойства ЛС: в том числе защитные и барьерные свойства и свойства врожденного и адаптивного локального иммунитета [5].

Дефицит и/или качественные изменения состава ЛС описаны при РДС новорожденных [2], синдроме острого повреждения легких (СОПЛ) и остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) [6–8], пневмонии [9–12], кистозной фиброзе поджелудочной железы [13, 14], идиопатическом фиброзирующем альвеолите [15, 16], ателектазах [17], лучевом повреждении легких [18], бронхиальной астме [19–25], хронических obstructивных болезнях легких (ХОБЛ) [26], саркоидозе [27], туберкулезе [28, 29] и других заболеваниях [26].

В 1980 г. Т. Fujiwara и соавт. [30] впервые продемонстрировали терапевтическую эффективность ФЛ экстракта легкого крупного рогатого скота с добавлением ДПФХ и пальмитиновой кислоты при лечении РДС новорожденных. Успех сурфактант-терапии РДС новорожденных индуцировал исследование по изучению эффективности препаратов ЛС в лечении СОПЛ и ОРДС, а также других заболеваний легких. Первая попытка применения ЛС для лечения ОРДС у взрослого больного была сделана в 1987 г. В. Lachmann [31]. Впоследствии при клинических испытаниях различных препаратов ЛС были получены противоречивые результаты [32], наряду с существенной эффективностью сур-

фактант-терапии ОРДС в одних исследованиях [33, 34], в других не было обнаружено ни улучшения оксигенации, ни увеличения выживаемости [35].

В этом обзоре мы попытаемся изложить новые сведения о свойствах ЛС, составе разных препаратов ЛС и результатах клинических испытаний ряда препаратов; обсудить некоторые условия, пренебрежение которыми, с нашей точки зрения, обуславливает неудачу рандомизированных клинических испытаний (РКИ) у больных в критических состояниях; ответить на вопросы, каким должен быть «идеальный» препарат ЛС и схемы сурфактант-терапии различных заболеваний легких.

Биофизические и биохимические свойства легочного сурфактанта

Состав ЛС. Состав ЛС млекопитающих зависит от многих факторов: возраста животных, диеты, методов экстракции, очистки и др. [36]. ЛС, выделенный из жидкости БАЛ здоровых млекопитающих, содержит 90% липидов и 10% белка. 10–20% липидов представлены нейтральными липидами и холестерином, остальные 80–90% – ФЛ. Около 70–75% ФЛ составляют ФХ, 60–65% из которых – ДПФХ и около 10% – фосфатидилглицерин (ФГ). Среди ФЛ обнаружены небольшие количества фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина, фосфоинозитидов и сфингомиелина [36–38].

Около половины содержащегося в ЛС белка составляют четыре группы сурфактант-ассоциированных белков (САБ): SP-A, SP-B, SP-C [39] и SP-D [40]. SP-B и SP-C являются гидрофобными низкомолекулярными пептидами. SP-B имеет Мм 8 kDa, состоит из 79 остатков аминокислот и существует в виде димера. SP-C является тримером, каждый мономер которого имеет Мм 4–5 kDa и состоит из 33–35 аминокислотных остатков. SP-A и SP-D являются большими гидрофильными белками. SP-A состоит из двух семейств полипептидов с Мм мономеров 34–36 kDa и 28–30 kDa [41]. Гетерогенность белка обусловлена тем, что эти два семейства SP-A несут одну или две аспарагин-связанные олигосахаридные цепи по 230 углеводных остатков. В воздухоносных путях SP-A присутствует в виде тиол-зависимых и тиол-независимых олигомеров с Мм 1x106 kDa и 650 kDa. Белок существует в виде огромной надмолекулярной структуры из 18 мономеров, построенных в виде триплетов по 6 мономеров в каждом, и обнаруживает структурное сходство с коллектином С1q [42]. SP-D (Мм мономера 43 kDa) подобен SP-A и содержит домены, чувствительные к бактериальной коллагеназе. Гетерогенность по молекулярной массе внутри каждой группы этих белков обусловлена различной степенью гликозилирования в процессе их созревания. В ЛС содержится около 4% SP-A, и по 1% SP-B и SP-C по отношению к ФЛ. Сведения о содержании SP-D противоречивы [36, 39].

В градиенте плотности сахарозы и при гель-хроматографии на сефарозе 6В ЛС можно разделить на большие и малые агрегаты. Малые агрегаты образуются в дыхательном цикле, они функционально малоактивны и, либо подвергаются реутилизации в А-П, либо метаболизируют в альвеолярных макрофагах (АМ). В результате этого процесса устанавливается определенное равновесие между функционально активными – большими и неактивными – малыми агрегатами.

Функции сурфактантной системы легких. Как уже упоминалось выше, на первых этапах изучения ЛС полагали, что его единственным свойством является способность снижать ПН и предотвращать ателектазирование альвеол во время выдоха, обеспечивая тем самым механику дыхания. ПН воды равно 72 мН/м, и адсорбция ЛС на поверхности водного слоя гликокалекса клеток альвеолярного эпителия снижает его до 23–25 мН/м [42, 43].

Экспериментальные данные, полученные при изучении свойств ЛС в сурфактометре *in vitro* [42, 43] и при уменьшении площади поверхности альвеолярного эпителия (выдох) *in vivo* [44, 45], интерпретируются таким образом, что ЛС снижает ПН на границе воздух–вода до 0 мН/м [42, 43]. Это представ-

ление вступает в противоречие с физическим смыслом самого понятия «поверхностное натяжение» [4]. В недавнем обзоре [46] авторы предлагают следующее объяснение этого феномена:

1. Содержание поверхностно-активных молекул в водной фазе альвеол намного превышает то количество, которое необходимо для создания монослоя на поверхности раздела вода-воздух. Поэтому адсорбция молекул на поверхности максимальна, а ПН совпадает с ПН границы фосфолипид-воздух и составляет ~25 мН/м [43, 47, 48].

2. Многие экспериментальные данные позволяют предполагать, что ЛС на поверхности раздела вода-воздух в альвеолах образует не один слой, а как минимум, три слоя [43, 49, 50].

3. Высокая концентрация молекул ЛС на поверхности раздела фаз означает, что при уменьшении площади поверхности они сначала будут сдвигаться вплотную друг к другу до тех пор, пока силы отталкивания между молекулами не приведут к появлению в пленке напряжения, пытающегося компенсировать силу, сжимающую поверхность. В реологии такой случай называется последовательным соединением вязкости и упругости. Силой, сжимающей поверхность, в нашем случае является ПН на границе вода–воздух в альвеоле (она равна после адсорбции ~25 мН/м), которая при снижении давления (выдохе) пытается уменьшить поверхность. В итоге упругое напряжение пленки компенсирует силу ПН, и результирующая поверхностная сила станет равной нулю. Но поскольку пленка ЛС на поверхности не является твердым телом, ее молекулы под действием ПН выдавливаются с поверхности водной фазы. Возможно, что наличие подлежащего под монослоем бислоя, который ведет себя как твердое тело, препятствует выдавливанию молекул и тем самым повышает прочность пленки ЛС. Во всяком случае, предельное напряжение пленки меньше (или равно) 25 мН/м.

4. При выдохе и минимальной площади поверхности альвеолы, т. е. при максимальной сжатии пленки ЛС, сила упругого напряжения практически полностью уравновешивает силу ПН и результирующая поверхностная сила близка к нулю. Следовательно, нет причин для дальнейшего уменьшения поверхности альвеолы и ее схлопывания.

Обеспечение механики дыхания является важнейшей функцией ЛС, однако в последние два десятилетия были выяснены и другие не менее важные свойства сурфактантной системы. Это – барьерные свойства и свойства врожденного и адаптивного иммунитета [5, 51, 52]. Особую роль при этом играют САБ, они действуют в качестве первой линии защиты против некоторых микроорганизмов и вирусов. Показано, что САБ связывают некоторые поллютанты и аллергены, а сам ЛС участвует в обеспечении нормального просвета бронхов, поэтому нарушения в системе ЛС могут вносить существенный вклад в патогенез бронхиальной астмы [53, 54].

Компоненты ЛС вносят различный вклад в выполнение различных функций. Так, ДПФХ является ключевым в обеспечении биофизических свойств ЛС [56]. Анионные ФЛ и ФГ могут модифицировать ФЛ-монослой, повышать его стабильность и улучшать адсорбцию ФЛ в интерфазе воздух-вода. Кроме того, ФГ совместно с SP-C стимулируют захват липосомального ФХ А-П [55, 56]. Пальмитиновая кислота, взаимодействуя с ДПФХ и SP-B, стимулирует выход ЛС из субфазы и стабилизирует весь комплекс ЛС на границе раздела [57–60]. Холестерин играет важную роль в латеральной диффузии липидов и белков и в фазовой организации ЛС [61]. Однако ряд функций связан со сложной везикулярной структурой ЛС и всем его многокомпонентным комплексом. Показано, что многократное эндотрахеальное введение препаратов ЛС стимулирует синтез эндогенного ЛС [62].

Особый интерес представляют свойства белков ЛС. SP-B и SP-C играют важную роль в обеспечении биофизических свойств, а SP-A и SP-D вносят существенный вклад в его защитные свойства [63–65]. Последние реализуются двумя путями: агрегацией и инактивацией потенциальных повреждаю-

щих агентов и влиянием на поведение иммунокомпетентных клеток [66]. SP-A и SP-D связывают липополисахарид (ЛПС) грам-отрицательных бактерий и агрегируют различные микроорганизмы [67, 68]. Эти белки влияют на активность тучных, дендритных клеток, лимфоцитов и АМ [7, 68–72]. SP-A ингибирует созревание дендритных клеток, тогда как SP-D увеличивает способность АМ к захвату и презентации антигенов, стимулируя адаптивный иммунитет. SP-D снижает также количество АМ, вступающих в апоптоз [73, 74]. На трансгенных мышцах, дефицитных по SP-A и SP-D, показана роль этих белков в развитии эмфиземы и острого повреждения легких [74–76]. Они обладают разными модулирующими действиями на течение воспалительного ответа: SP-D обладает противовоспалительными свойствами, а SP-A как провоспалительным, так и противовоспалительным эффектами [75, 76].

Как уже упоминалось, SP-B и SP-C играют важную роль в легочной механике. Деактивация гена SP-B приводит к неспособности поддержания альвеол в раскрытом состоянии, необратимому повреждению легких и гибели как новорожденных [77, 78], так и взрослых животных [79]. Полагают также, что SP-B участвует в обеспечении латеральной стабильности ДПФХ-обогащенного монослоя ФЛ как за счет электростатического, так и гидрофобного взаимодействий [80]. Анализ структуры липидных пленок на наноскопическом уровне позволил предположить, что SP-B и SP-C участвуют в оптимизации реологических свойств поверхности ЛС при динамических изменениях в процессе легочного дыхания [81, 82]. SP-C – самый низкомолекулярный пептид в составе ЛС и осуществляет несколько функций, как биофизических [83, 84], так и биологических. В частности, он предотвращает инактивацию ЛС некоторыми белками сывотки крови, влияет на потребление и реутилизацию ФЛ А-II и АМ, а также на связывание ЛПС грам-отрицательных бактерий.

Нарушения состава и свойств легочного сурфактанта при различных патологических состояниях

Респираторный дистресс-синдром новорожденных. Показано, что изменения величины экспрессии белков ЛС коррелируют с частотой РДС новорожденных [85, 86] и врожденным легочным протеинозом [87]. Существенное уменьшение содержания ФЛ, в том числе ФХ, ДПФХ и ФГ обнаружено в амниотической жидкости рожениц детей с РДС. Более того, падение содержания ФЛ в амниотической жидкости коррелирует с частотой и тяжестью РДС новорожденных [88].

Острый респираторный дистресс-синдром взрослых. ОРДС был описан D. G. Ashbaugh и др. в 1967 [6], и согласно критериям Американско-Европейской согласительной комиссии характеризуется 4 симптомами: тяжелой гипоксемией, рефрактерной к кислородотерапии, двусторонними затемнениями на фронтальной рентгенограмме грудной клетки, отсутствием левожелудочковой недостаточности (давление заклинивания в легочных капиллярах ниже 18 мм рт. ст.) и наличием фактора риска (индуцирующей причины) развития ОРДС [89]. Синдром может развиваться в результате прямого повреждения легких при тяжелой пневмонии, аспирации токсических агентов или желудочного содержимого, контузии грудной клетки, ожогов дыхательных путей, или системного (непрямого) повреждения легких при сепсисе, множественной сочетанной травме, массивном переливании крови, длительной искусственной вентиляции и др.

При ОРДС обнаружено заметное уменьшение способности жидкости БАЛ больших снижать ПН, уменьшение в ней содержания ФЛ, жирных кислот (ЖК) и нейтральных липидов. Наряду со снижением содержания основных классов ФЛ наблюдается относительное увеличение содержания минорных компонентов ФЛ, ненасыщенных ЖК в составе ФЛ [8, 90–92]. Обнаружено также уменьшение содержания САБ: SP-A, SP-B и SP-C, но не SP-D [8, 91–93]. Уменьшение содержания SP-A и

SP-B сохранялось на 14-й день после начала ОРДС [93]. При ОРДС нарушена и структурная организация ЛС: содержание больших агрегатов существенно уменьшено, а малых увеличено [8, 94, 95].

На моделях ОРДС у животных, а также у больных СОПЛ и ОРДС показано ингибирование функций ЛС белками плазмы крови, медиаторами системной воспалительной реакции, свободными радикалами и протеазами [6, 37, 90, 91]. Эти компоненты проникают в альвеолярное пространство в связи с увеличением проницаемости альвеолокапиллярной мембраны. Значительное увеличение содержания белков плазмы крови, в том числе альбумина [96–98], гемоглобина [99] и в особенности фибриногена и мономеров фибрина регистрируется в жидкости БАЛ. Мономеры фибрина обладают наибольшей ингибирующей активностью по отношению к способности ЛС снижать ПН [99–101]. Ингибирующая способность фибриногена в присутствии физиологических концентраций SP-B и SP-C снижается [101, 102]. Процесс полимеризации фибриногена в присутствии ЛС приводит к потере ФЛ растворимой фазы вследствие связывания их нитями фибрина и сопровождается полной потерей способности ЛС снижать ПН [103, 104]. Эта способность восстанавливается при добавлении фибринолитических агентов [105, 106]. Описаны и другие механизмы ингибирования ЛС, например, нитрирование САБ и деградация липидных компонентов вследствие увеличения фосфолипидной активности и прямого окисления липидов. [94]. Несмотря на то, что вклад отдельных компонентов ЛС в защитные механизмы легочного повреждения до конца не ясен, полагают, что существенное снижение содержания SP-A [8, 90, 92, 93], деградация SP-A в легочной ткани [107] и уменьшение его опсонизирующей способности по отношению к различным патогенам вносят существенный вклад в снижение резистентности больных к гнойно-септическим осложнениям ОРДС и ИВЛ [92, 108].

В патогенезе СОПЛ и ОРДС спазм легочных капилляров, нарушение проницаемости альвеолокапиллярной мембраны, нарушения в системе ЛС и шунтирование кровотока приводят к драматическим изменениям в функции легких. Они включают в себя нарушения легочной механики, альвеолярную нестабильность, ателектазирование пораженных участков легких, уменьшение комплайенса, и как результат, тяжелое нарушение газообмена и снижение резистентности к вторичной легочной инфекции [109].

Существует ограниченное количество сведений о влиянии введения препаратов ЛС больным ОРДС на биофизические и биохимические параметры эндогенного ЛС [110, 111]. В работе A. Günter и соавт. приведены данные по исследованию жидкости БАЛ у больных ОРДС и добровольцев за 3 часа до и через 15–18 часов после введения препарата ЛС. Было обнаружено существенное увеличение ФЛ в БАЛ после введения препарата, но уровень ингибирующих ЛС белков оставался высоким. В жидкости БАЛ отмечена существенная или полная нормализация содержания основных классов ФЛ, их ЖК состава, больших агрегатов, SP-B и SP-C, но не SP-A [110].

Бронхиальная астма. В течение последних лет появились сведения о том, что бронхообструкция, вызываемая сокращением гладкой мускулатуры бронхов, отек слизистой и повышенная секреция жидкости в просвет бронхов могут быть частично обусловлены нарушениями в системе ЛС [53, 54, 112, 113]. Обнаружены изменения в составе ЛС, выделенного из БАЛ больных бронхиальной астмой, и показано, что он обладает меньшей способностью снижать ПН [22]. На модели хронической бронхиальной астмы у морских свинок выявлено уменьшение содержания ЛС и больших агрегатов в его составе [114, 115].

Пневмония. В жидкости БАЛ у больных бактериальной пневмонией снижено содержание ФХ и ФГ, изменен их ЖК-состав. Эти сдвиги подобны тем, что обнаружены при ОРДС; содержание SP-A также снижено, как и способность снижать ПН [8].

Туберкулез легких. На моделях туберкулеза легких у кроликов и морских свинок обнаружено уменьшение содержа-

Препараты легочного сурфактанта			
Химическое название	Торговое название	Источник получения	Сурфактант-ассоциированные белки
Синтетические препараты сурфактанта			
Pumactant	ALEC		нет
Colfosceril	Exosurf		нет
KL4, Sinapultide, Lucinactant	Surfaxin		Синтетический пептид KL ₄
rSP-C, Luspultide	Venticute		Рекомбинантный SP-C
Природные препараты сурфактанта Не модифицированные препараты			
SF-RI1	Alveofact	Жидкость БАЛ телят	SP-B, SP-C
Сурфактант-BL	Сурфактант-BL	Мелко нарезанное легкое	SP-B, SP-C
Calfactant	Infasurf	Жидкость БАЛ новорожденных телят	SP-B, SP-C
Modified Surfactant			
Surfactant TA	Surfacten	Мелко нарезанное легкое	SP-B, SP-C
Beractant	Survanta	Мелко нарезанное легкое	SP-B, SP-C
Poractant alfa	Curosurf	Мелко нарезанное легкое	SP-B, SP-C
HL-10	Surfactant HL-10	Мелко нарезанное легкое	SP-B, SP-C
CLSE	BLES	Лаваж легкого телят	SP-B, SP-C
Human Surfactant			
Amniotic fluid derived	Amniotic fluid derived	Amniotic fluid	SP-A, SP-B, SP-C
Сурфактант-HL	Сурфактант-HL	Amniotic fluid	SP-B, SP-C

ния ФЛ и увеличение количества нейтральных липидов в жидкости БАЛ [28]. Показано также увеличение проницаемости мембран клеток эндотелия и АЦ-II, сопровождающееся внутриклеточным отеком и накоплением жидкости в альвеолярном пространстве. Обнаружены нарушения в синтезе ЛС и его реутилизации АЦ-II, а также в функционировании АМ. Известно, что туберкулез легких характеризуется нарушением дифференцировки АМ, незаконченным фагоцитозом, в частности, M. Tuberculosis, а также персистенцией микобактерии в АМ. Более того, такие схемы противотуберкулезной терапии, как комбинация изониазида, рифампицина и этамбутола сами приводят к нарушению биосинтетических процессов в АЦ-II [28]. Таким образом, выявленные нарушения в системе ЛС при туберкулезе легких являются достаточным основанием для изучения эффективности длительного применения препаратов ЛС в комплексной терапии этого заболевания.

Препараты легочного сурфактанта и методы их получения

Препараты ЛС могут быть разделены на «синтетические» и природные (табл. 1). **Синтетические препараты легочного сурфактанта.** Эти препараты конструируют из конкретных ФЛ, которые могут быть синтетическими или выделенными из природных источников, например, ДПФХ или ФГ в препаратах Exosurf и ALEC. Другие препараты ЛС (препараты нового поколения) содержат те же фосфолипиды и генно-инженерные (синтетические) САБ человека группы «В» или «С» (Venticute и Surfaxin).

Конструирование препаратов ЛС из тех или иных ФЛ, белков, эмульгаторов и длинноцепочечных спиртов основано на изучении функций различных компонентов ЛС, их доступности и безопасности. Главным ориентиром для создания любых препаратов ЛС до настоящего времени является попытка подобрать такой состав компонентов, который максимально снижал бы ПН *in vitro*, и увеличивал парциальное напряжение кислорода в артериальной крови экспериментальных животных с модельными повреждениями легких.

Известны четыре синтетических препарата ЛС: Exosurf, ALEC, Surfaxin и Venticute.

Exosurf (Glaxo-Wellcome, Inc., Research Triangle Park, NC, USA) не содержит белков или пептидов. Препарат представляет собой порошок и состоит из ДПФХ (85%), длинноцепочечного спирта гексадеканола (9%) и эмульгатора тилаксопола

(6%). ДПФХ обеспечивает основной механизм действия препарата — снижение ПН, гексадеканол имитирует некоторые функции белков, ФГ и других липидов и облегчает вторичное распределение и адсорбцию ДПФХ на водной поверхности [36]. Тилаксопол является сильным детергентом и способствует диспергированию кристаллов ДПФХ. Exosurf используется для лечения РДС новорожденных в дозе 67,5 мг ФЛ/кг массы тела, однако, в настоящее время из-за недостаточно высокой терапевтической эффективности, в сравнении с природными препаратами ЛС, его применение существенно сократилось.

ALEC (Artificial Lung Expanding Compound), (Pumactant, Britannia Pharmaceutical, Redhill, Surrey, UK) состоит только из ДПФХ и ФГ в весовом соотношении 7:3 и не содержит белков [116]. Препарат создавался для лечения РДС новорожденных в виде суспензии ФЛ в физиологическом растворе и применялся в количестве 2–4 доз по 100 мг ФЛ на кг массы тела в объеме 1–1,2 мл каждая. В настоящее время не используется.

Surfaxin (KL4, Discovery Laboratories, Doylestown, PA, USA) представляет собой суспензию ДПФХ и пальмитоил-олеил-ФГ в соотношении 3:1 с добавлением 15% пальмитиновой кислоты (по отношению к содержанию ФЛ) и 3% синтетического SP-B-подобного пептида — (синапультид) в 0,9% физиологическом растворе NaCl. Пептид представляет собой амфипатическую спираль повторяющихся субъединиц из одного лизина и четырех лейцинов [117]. Surfaxin получают путем добавления пептида, растворенного в хлороформ — метаноле (1:1, об/об), к смеси ДПФХ и ФГ, нагревания при температуре 43°C и дальнейшего высушивания в токе азота или под вакуумом. Осадок ресуспендируют в воде при 43°C и добавляют NaCl до концентрации 0,9%, а затем инкубируют в течение 1 часа. Полученную смесь подвергают нескольким циклам замораживания-оттаивания для образования более гомогенной суспензии.

Venticute (Byk Gulden, Kinslung; Atlanta Pharma, Konstanz, Germany) содержит 1,8% рекомбинантного SP-C пептида (rSP-C), 63% ДПФХ, 28% пальмитоил-олеил-ФГ, 4,5% пальмитиновой кислоты и 2,5% CaCl₂ в виде суспензии в физиологическом растворе 0,9% NaCl. rSP-C представляет собой последовательность из 34 аминокислот и отличается от SP-C человека тем, что остаток фенилаланина в 4-й позиции нативного белка заменен цистеином, а изолейцин в 5-м положении — метионином. Замены сделаны для усиления взаимодействия между rSP-C и ФЛ, большей стабилизации ФЛ-пленки на интерфазной поверхности воздух-вода и предотвращения молекулярной агрегации [118].

Следует отметить, что все синтетические препараты ЛС содержат или один ДПФХ или его смесь с пальмитоил-олеоил-ФГ и не содержат других ФЛ. Такие смеси ФЛ характеризуются высокой температурой фазового перехода, и при физиологических температурах имеют кристаллическую структуру. Они плохо взаимодействуют с водной поверхностью гликокалека альвеолярного эпителия, характеризуются худшими характеристиками адсорбции и распределения, а также клиренса с поверхности. В отличие от нативных препаратов ЛС они не обеспечивают восстановление локального иммунитета, эффективного мукоцилиарного клиренса и других защитных функций.

Препараты легочного сурфактанта из природных источников. Эти препараты могут быть разделены на две группы: модифицированные и немодифицированные. К модифицированным относят Surfacten, Survanta, Curosurf и Surfactant-HL-10. Их получают путем добавления тех или иных компонентов к очищенным липидным экстрактам лаважной жидкости или ткани легкого. При получении препарата Curosurf модификация состоит в удалении всех нейтральных липидов и холестерина. Немодифицированные препараты Alveofact, Infasurf, BLES, Сурфактант-ВЛ и Сурфактант-НЛ получают из легких крупного рогатого скота или свиней и из амниотической жидкости рожиц. Они содержат SP-B и SP-C и все классы ФЛ ЛС.

Модифицированные природные препараты легочного сурфактанта. Surfacten (Surfactant TA, Tokyo Tanabe, Japan) является первым коммерческим препаратом ЛС. Он разработан Т. Fujiwara и соавт. в 1980 году [30]. Для его получения легкие телят мелко нарезают и экстрагируют органическими растворителями; балластные белки, нейтральные липиды и нелипидные примеси удаляют. К полученному очищенному экстракту добавляют ДПФХ, пальмитиновую кислоту и триглицериды. Конечный лиофилизированный продукт содержит 48% ДПФХ, 16% ненасыщенных ФХ, 4% сфингомиелина, 4% триглицеридов, 8% свободных ЖК, 7% холестерина и около 1% SP-B и SP-C (суммарно). Перед использованием препарат эмульгируют, обрабатывают ультразвуком и используют для лечения РДС новорожденных в дозе 100 мг/кг массы тела в объеме 4 мл в концентрации 25 мг ФЛ в 1 мл. При электронной микроскопии осадка суспензии препарата обнаруживают гетерогенные по форме и величине ламеллярные и везикулярные структуры, а также аморфное вещество белковой природы [36, 86, 119]. Surfacten используют в Японии и Юго-Восточной Азии.

Survanta (Beractant, Abbot Ltd, Ross Laboratories, Columbus, OH, USA) представляет собой модифицированный Surfacten. Экстракт легкого телят содержит ФЛ, нейтральные липиды, свободные ЖК, SP-B и SP-C. Модифицирование заключается в добавлении в липидный экстракт ДПФХ, пальмитиновой кислоты и трипальмитина, что, как полагают, улучшает способность снижать ПН и позволяет стандартизировать конечный продукт. Survanta выпускается в виде замороженной суспензии и содержит 25 мг ФЛ/мл, включая 11,0–15,5 мг ДПФХ, 0,5–1,75 мг триглицеридов, 1,4–3,5 мг свободных ЖК и менее 1% SP-B и SP-C (суммарно). Препарат не содержит холестерина. Электронная микроскопия суспензии препарата показала, что 55% частиц представлены кристаллическими структурами и 45% ламеллярно-везикулярными формами. Survanta широко используется для лечения РДС новорожденных в США. Он применяется в объеме 4 мл (100 мг ФЛ)/кг массы тела [36].

Curosurf (Poractant-alfa, Chiesi Farmaceutichi S.p.A., Parma, Italy) — единственный коммерческий препарат из легкого свиньи. Для его получения, водно-солевой экстракт мелко нарезанного легкого центрифугируют, осадок экстрагируют смесью хлороформа и метанола и проводят очистку от нейтральных липидов и балластных белков с помощью жидкостной хроматографии на колонках с сорбентом Lipidex-5000. Фракцию полярных липидов растворяют в хлороформе и фильтруют последовательно через фильтры с величиной пор 0,45 мкм и 0,2 мкм. Органический растворитель удаляют, осадок ресуспендируют в 0,9% NaCl с бикарбонатом натрия (рН 6,2) и подвергают ультразвуковой обработке. Curosurf содержит около

99% полярных липидов (30–35% ДПФХ) и около 1% SP-B и SP-C в соотношении 1:2. Все нейтральные липиды и холестерин из препарата удалены [120]. Curosurf выпускается в виде эмульсии в дозировке 1,5 и 3,0 мл, содержит 80 мг ФЛ в 1 мл. 90% частиц эмульсии препарата имеют величину менее 5 мкм. Препарат используется в дозе 120 — 200 мг/кг массы тела для лечения РДС новорожденных.

Немодифицированные природные препараты ЛС. Сурфактант человека из амниотической жидкости рожиц впервые был изучен в США и Финляндии [121]. Он содержал все компоненты ЛС, в том числе и большие гидрофильные белки SP-A и SP-D, а также нуклеиновые кислоты и балластные белки. Препарат прошел пилотные клинические испытания и не получал разрешения Агентства по пищевым и лекарственным препаратам США (FDA) на применение его в клинике.

Сурфактант-НЛ также получали из амниотической жидкости рожиц (Биосурф, Россия) [122, 123], он близок по составу к ЛС человека *in situ*. Сурфактант-НЛ содержит все классы ФЛ ЛС и гидрофобные SP-B и SP-C в количестве 2–2,5%, не содержит нуклеиновых кислот и балластных белков. Препарат по результатам многоцентровых РКИ при лечении РДС новорожденных оказался эффективным и был разрешен для медицинского применения. Его терапевтическая доза 50 мг ФЛ на кг массы тела [123, 124]. В настоящее время не производится в связи с трудностями получения сырья.

Alveofact (SF-RI 1, Thomae GmbH, Biberach / Riss, Germany) получают как хлороформ-метанольный экстракт жидкости БАЛ легких крупного рогатого скота. Конечный препарат содержит 88% ФЛ, 4% холестерина, 8% других липидов и около 1% SP-B и SP-C (суммарно), причем содержание SP-B существенно больше. [36]. Препарат использовался в Германии, Республике Беларусь и Украине, однако, в настоящее время в связи с нерентабельностью его производство прекращено.

Infasurf (Calfactant, Forrest Labs, St. Louis, MO, USA) получают как хлороформ-метанольный экстракт жидкости БАЛ новорожденных телят. Препарат содержит 35 мг ФЛ в 1 мл, 55–70% которых представлены насыщенными фосфатидилхолинами, а также SP-B и SP-C [36, 125].

BLES (Bovine lipid extract surfactant, BLES Biochemicals, Inc., London, Ontario Canada). Препарат получают из жидкости БАЛ бычков. Он содержит 63% насыщенных ФХ, 32% других липидов и около 2% SP-B и SP-C (суммарно), не содержит нейтральных липидов [36, 126].

Сурфактант-БЛ (Биосурф, С-Петербург, Россия) получают из легких крупного рогатого скота. Ткань измельчают и получают водно-солевой экстракт, который подвергают замораживанию и оттаиванию. Полученную суспензию центрифугируют, а преципитат экстрагируют смесями хлороформа и метанола по Блайю и Дайеру [127]. Конечный продукт содержит 75–82% ФЛ, 5–6% нейтральных липидов, 9–11% свободного холестерина и его эфиров, 1,8–2,5% SP-B и SP-C (суммарно). Препарат содержит все классы ФЛ, включая 62–70% ФХ, 63–66% ДПФХ от ФХ и 5–6% нейтральных липидов. При электронной микроскопии эмульсии препарата обнаруживаются везикулярные структуры величиной 0,2–0,5 мкм, образующие агрегаты величиной 1,6–1,8 мкм. Препарат не содержит кристаллических структур. Конечные агрегаты эмульсии являются важной качественной характеристикой препарата и, по-видимому, являются аналогами больших агрегатов ЛС, обладающих наибольшей активностью как в отношении способности снижать ПН, так и в проявлении защитных и иммуномодулирующих свойств ЛС [122, 124].

В 2000 году Сурфактант-БЛ после проведения многоцентровых РКИ был разрешен для лечения РДС новорожденных, а в 2003 году, в результате многоцентровых неконтролируемых испытаний, и для лечения ОРДС у взрослых. У новорожденных препарат используют в дозе 75 мг/кг массы тела на введе-

ние, а у взрослых 12 мг/кг массы тела в сутки. Препарат широко используется в России.

При разработке технологии получения препаратов ЛС в большинстве случаев удаляют все компоненты, уменьшающие способность препарата снижать ПН. Из-за опасности иммунологических реакций удаляют нуклеиновые кислоты, балластные белки и большие гидрофильные САБ. Эти процедуры приводят к потере многих минорных компонентов ЛС, отвечающих за способность снижать ПН (плазмалогены и другие минорные липиды) и за защитные и иммуномодифицирующие свойства ЛС [46, 128, 129]. Чтобы компенсировать эти потери в получаемые смеси липидов добавляют различные компоненты. Полагают, что сложные по составу и содержащие САБ препараты эффективнее простых [130].

При изучении корреляции состава и биофизических характеристик препаратов Curosurf и Survanta было выяснено, что Survanta характеризуется относительно большим содержанием ненасыщенных ФЛ и меньшим содержанием кислых ФЛ, а Curosurf большим содержанием плазмалогенов и кислых ФЛ. Эти различия коррелируют с вязкостью мембран ламеллярных и везикулярных структур [129].

Важной характеристикой препаратов ЛС является их отношение к ингибиторам, в частности, к белкам плазмы крови. В работах A. Gunther и соавт. [131] и W. Seeger и соавт. [132] показано, что Curosurf и Survanta ингибируются фибриногеном, альбумином и гемоглобином, тогда как BLES и Alveofact проявили низкую чувствительность к ингибированию этими белками.

Описанные выше различия в составе и свойствах препаратов ЛС коррелируют с различиями в их терапевтической активности. В следующем разделе обзора этот аспект будет проанализирован на основании рассмотрения результатов клинических испытаний различных препаратов при лечении критических состояний и других заболеваний легких.

Терапевтическая эффективность препаратов ЛС

P. Boncuk-Dayanikli и W. H. Taesch [36] и van Iwaarden [5] сформулировали требования к идеальному препарату ЛС. Такой препарат *in vitro* должен максимально имитировать свойства ЛС: эффективно снижать ПН, быть резистентным к ингибированию белками плазмы крови, обладать оптимальными характеристиками адсорбции и распределения и эффективным механизмом клиренса ФЛ. *In vivo* на моделях поражения легких у экспериментальных животных, препарат должен улучшать легочную механику и газообмен, увеличивать функциональную остаточную емкость легких, обладать минимальной токсичностью, не обладать аллергенными свойствами, защищать легочную ткань от повреждений эндогенными и экзогенными факторами и обеспечивать локальный и адаптивный иммунитет [5, 36, 46].

Терапевтическая эффективность препаратов ЛС при лечении РДС новорожденных. В 80–90 годах прошлого века были разработаны несколько препаратов ЛС для лечения РДС новорожденных. Оказалось, что далеко не все младенцы позитивно отвечают на введение препаратов. Это связывают с большой степенью незрелости этих детей, наличием внутриутробных инфекций у плода, большой гетерогенностью РДС (РДС I и II типа), а также с различной терапевтической эффективностью препаратов. Существуют единичные данные сравнительного изучения терапевтической эффективности препаратов ЛС. Мета-анализ двух групп РКИ (более 3000 новорожденных каждое) показал, что синтетический, не содержащий белка, Exosurf обладает существенно меньшей терапевтической активностью в сравнении с Curosurf и Survanta [133, 134].

Сведения об эффективности применения различных препаратов ЛС в России ограничены. В. А. Любименко и соавт. [135] использовали Curosurf у 131 младенца, 51 из которых имел массу тела менее 1500 г. Уже через 3,5 часа у 80% обследуемых существенно улучшилась оксигенация крови, что позволило

смягчить параметры ИВЛ. Улучшение было нестабильным, поэтому 80 детям препарат пришлось вводить 2, 3 и более раз. А. В. Мостовой и Д. Ю. Наумов [136] изучали эффективность этого же препарата у 48 новорожденных массой тела от 500 до 1500 г. В группе детей с профилактическим введением препарата до первого вдоха (11 детей) летальность отсутствовала. В группе детей с введением препарата в течение первого часа жизни до появления симптомов РДС она составила 50%, а при введении препарата после манифестации признаков РДС — 35%. Также высока была и частота бронхо-легочной дисплазии (БЛД) во второй и третьей группах — 37,5% и 41,2%, соответственно [136]. С. Ю. Русанов и соавт. [137] исследовали эффективность ингаляционного и микроструйного введения препарата Сурфактант-БЛ у 115 детей с тяжелыми формами РДС. Препарат вводили дважды в дозе 75 мг/кг с интервалом 6–8 часов. Среди детей, получавших Сурфактант-БЛ, ни один ребенок не умер от РДС, причем в группе детей, получавшей препарат микроструйно (32 ребенка), не было умерших и по другим причинам. Среди 59 детей, получавших препарат ингаляционно, умерло 4 детей, а в контрольной группе из 24 новорожденных умерло шестеро. Время нахождения детей на ИВЛ в группе с микроструйным введением препарата составило 8 суток, при ингаляционном введении — 12 суток, и у детей, не получавших препарат — 16 суток. Высокая эффективность Сурфактанта-БЛ при лечении РДС была продемонстрирована также в работах К. В. Романенко и соавт. [138] и Г. Н. Затовка и соавт. [139].

Широкое применение препаратов ЛС в США, Канаде, Европе, Японии и других странах, наряду с совершенствованием аппаратуры для проведения ИВЛ и способов респираторной поддержки, привело к существенному снижению ранней неонатальной смертности. Было показано, что новорожденные, получавшие препараты ЛС при лечении РДС, впоследствии значительно реже страдали заболеваниями легких в сравнении с детьми, не получавшими эти препараты. В настоящее время препараты ЛС используются у новорожденных также при лечении аспирации мекония и внутриутробной пневмонии.

Сурфактант-терапия синдрома СОПЛ и ОРДС. Патфизиология ОРДС достаточно сложна, в ее основе лежат молекулярные механизмы развития системной воспалительной реакции. В результате вазоконстрикции легочных капилляров и выброса эндотелинов и других агрессивных цитокинов, залипания лейкоцитов на стенках капилляров легких и повышения проницаемости альвеоло-капиллярной мембраны, выхода лейкоцитов и белков плазмы крови в альвеолярное пространство происходит ингибирование ЛС и повреждение А-П. Это приводит к нарушению синтеза ЛС *de novo* и его реутилизации.

Несмотря на совершенствование способов респираторной поддержки, следования принципам «безопасной» ИВЛ, концепции «открытого легкого» [140], использование положения больного на животе и т. д., смертность при ОРДС остается очень высокой. Согласно данным по 10 странам Европы, опубликованным в 2003 году, смертность от ОРДС составляет 53%.

Высокая эффективность сурфактант-терапии новорожденных, существенная роль вторичного дефицита ЛС в патогенезе ОРДС и полифункциональные свойства этого природного комплекса побудили исследователей к интенсивному изучению эффективности сурфактант-терапии ОРДС.

Первая попытка применения препарата ЛС для лечения ОРДС была сделана в 1987 году [31]. С тех пор в этой области накоплены достаточно противоречивые данные (см. табл. 2). В большинстве работ получены достоверные позитивные сдвиги в оксигенации артериальной крови и растяжимости легких, однако существенное снижение смертности в течение второй фазы РКИ было отмечено только при использовании природных препаратов сурфактанта [29, 33, 119, 141–144]. Третья фаза РКИ Exosurf, Venticut и Surfactant-NL-10, продемонстрировала отрицательные результаты по параметру снижения смертности [32, 66, 145]. Только РКИ препарата Surfaxis успешно продолжаются. Результаты 3-й фазы РКИ препарата Venticut в настоящее время пересматриваются, так как дополнительный

Клинические испытания препаратов сурфактанта для лечения СОПЛ и ОРДС

Наименование препарата	Количество больных	Способ введения и дозы	Результат	Ссылка
Exosurf	725	Аэрозоль, 5 мг/кг, 5 дней постоянно	Нет эффекта	Anzueto A. et al., 1996
Survanta	59	50–100 мг/кг, эндотрахеально	Снижение смертности с 43% до 18,8%	Gregory T. et al., 1997
Infasurf	21	2,8 г/м ² эндотрахеально	Снижение смертности	Willson D. et al., 1999
Alveofact	27	200–500 мг/кг, через бронхоскоп	Снижение смертности с 74% (расчетная) до 44%	Walrath et al., 2002 [141]
Venticute	448	200–400 мг/кг до 4 интратрахеальных инстилляций	Нет эффекта	Spragg et al., 2004
Surfactant-HL-10	35	200 мг/кг интратрахеальные инстилляци	Снижение смертности	Spragg et al., 2004
Surfaxin	22	50–60 мг/кг, через бронхоскоп (лаваж) 400–600 мл эмульсии, 60 мг/кг	Significant decrease in mortality	Wiswell, et al., 1999, Spragg et al., 2004
Сурфактант-ВЛ	183	10–12 мг/кг через бронхоскоп	Снижение смертности до 15% при прямом повреждении легких и 25–30% при системном	Розенберг и др. 2005

анализ выявил достоверное снижение смертности при прямом повреждении легких [32, 66].

Противоречивость результатов клинических испытаний препаратов ЛС при лечении ОРДС и отрицательные результаты третьей фазы РКИ большинства препаратов [32, 66] побуждали нас проанализировать возможные причины этих неудач. С нашей точки зрения эти причины следующие:

- Позднее начало сурфактант-терапии ОРДС.
- Неправильно выбранные терапевтические дозы и способы введения препаратов.
- Организационные проблемы, затрудняющие проведение РКИ у больных в критических состояниях.
- Существенные различия в составе и свойствах различных препаратов ЛС.

Рассмотрим эти причины детально.

Когда начинать сурфактант-терапию СОПЛ и ОРДС? В подавляющем большинстве исследований, и, в частности, согласно протоколам РКИ препаратов Venticut, Surfactant-HL-10 и Surfaxin, введение препаратов ЛС начинают в течение 48–72 часов нахождения пациента на «жестких» параметрах ИВЛ [32, 33, 141–144]. Высокая эффективность раннего начала сурфактант-терапии СОПЛ и ОРДС у взрослых впервые была показана при проведении многоцентровых неконтролируемых клинических испытаний Сурфактанта-ВЛ в 1998–2002 гг. [34, 119, 146]. В эти исследования были включены 58 больных, соответствовавших критериям Американско-Европейской Согласительной Комиссии по ОРДС 1994 года [89]. Исследования проводили в 6-ти клиниках Москвы и С.-Петербурга.

Перед первым введением Сурфактанта-ВЛ индекс оксигенации (ИО — отношение PO_2/FiO_2) у этих больных был равен $119,4 \pm 5,7$ мм рт. ст., а индекс повреждения легких (ИПЛ) по Mунгау = $3,04 \pm 0,25$. Анализ результатов лечения больных позволил разделить их на две группы: больные, ответившие позитивными сдвигами оксигенации на первое введение препарата, что позволило смягчить параметры ИВЛ у 81,03% пациентов, и больные, не ответившие на введение препарата (18,87%). В первой группе в течение 24 часов после первого введения препарата ИО увеличился на 78,4%, а ИПЛ уменьшился на 57,9%. Среднее время экстубации у больных первой группы составило $6,4 \pm 1,2$ дня, и смертность была равна 14,9%. У больных, не ответивших на введение препарата, смертность составила 90%. Основным различием в проведении сурфактант-терапии между этими группами было время первого введения Сурфактанта-ВЛ. Это время для больных I группы (время от момента падения ИО ниже 200 мм Hg до первого введения препарата) составило $18,7 \pm 2,72$ часа, а для II группы — $31,9 \pm 5,6$ час [34, 119]. Таким образом, время начала сурфактант-терапии СОПЛ и ОРДС является решающим для исхода ОРДС.

Терапевтические дозы. В большинстве исследований для лечения ОРДС используют очень высокие дозы препаратов, вплоть до 400 и 800 мг/кг массы тела [11, 110, 141]. Вопрос о выборе дозы препаратов ЛС, для лечения ОРДС чрезвычайно сложен. Во-первых, препараты отличаются по их терапевтической эффективности. Во-вторых, применяемые в большинстве исследований дозы рассчитываются на основе ошибочных, с нашей точки зрения, представлений о высоких концентрациях ингибиторов ЛС (белков плазмы крови) в БАЛ больных ОРДС.

В ряде работ содержание белков плазмы крови измеряли в суммарном объеме жидкости (200 мл) БАЛ больных ОРДС, полученной при объединении 10 последовательных порций жидкости БАЛ [131, 132]. Однако, увеличение проницаемости альвеоло-капиллярной мембраны при ОРДС не приводит к ее абсолютной порозности, мембрана остается полупроницаемой для высокомолекулярных соединений. После первого лаважа введение второй порции жидкости должно привести к падению концентрации белка в альвеолярном пространстве, созданию градиента концентрации белка между капилляром легкого и альвеолой и возникновению онкотического насоса. Во второй порции БАЛ, если он выполнен достаточно быстро, концентрация белка упадет, а в следующей (третьей) опять увеличится. Недавно были опубликованы сведения о содержании белка в отдельных фракциях жидкости БАЛ, и они опровергают представления о высоком содержании ингибиторов в альвеолярном пространстве больных с ОРДС [46]. Если это верно, то эффективные терапевтические дозы препаратов ЛС для лечения ОРДС могут быть существенно меньшими в сравнении с предлагаемыми в большинстве исследований.

В качестве дополнительных аргументов использования меньших доз препаратов ЛС свидетельствуют сведения о его содержании в легких здорового взрослого человека (3–15 мг/кг массы тела) и эффективная терапевтическая доза Сурфактанта-ВЛ (6 мг/кг на введение) при лечении СОПЛ и ОРДС у взрослых. Препарат вводят каждые 12 часов, что обусловлено временем его полувыведения [119, 122, 147].

Важно также рассмотреть вопросы, связанные со способом введения препаратов. Согласно экспериментальным данным при ингаляционном способе введения только около 4,5% препарата попадает в альвеолярное пространство. В клинике показано, что ингаляционный способ введения препаратов ЛС менее эффективен в сравнении с микроструйным или болюсным как у новорожденных [137], так и у взрослых [148, 149]. Применение препаратов в большом объеме эмульсии более эффективно, так как предполагает более равномерное их распределение в легких. В любом случае частицы препарата достигают альвеолярного пространства в сегментах легких, вовлеченных в дыхание, т. е. наименее поврежденных. В на-

стоящее время наиболее эффективным считают посегментное эндобронхиальное болюсное введение препаратов ЛС. Разработчики препарата Surfaxin рекомендуют использовать его в виде лаважа в большом объеме эмульсии (400–600 мл). Сначала препарат вводят в малой концентрации 2,5 мг/мл, а затем в том же объеме (по 30 мл в каждый сегмент) с концентрацией 10 мг/мл. Суммарная доза препарата в сутки составляет 120 мг/кг [150]. Необходимо еще раз подчеркнуть, что терапевтические дозы разных препаратов отличаются и потому, что состав препаратов также различен.

Организационные проблемы, затрудняющие проведение РКИ у больных в критических состояниях. Не вызывает сомнения, что сведения об эффективности тех или иных препаратов или методов, полученные в РКИ в соответствии с принципами доказательной медицины, для очень многих заболеваний являются наиболее убедительными. Однако организация РКИ у больных в критических состояниях сталкивается с определенными проблемами. Например, терапия больного в критическом состоянии должна начинаться немедленно, а возможность получения информированного согласия отсутствует, так как сам больной без сознания, а близкие родственники и адвокат семьи недоступны. В этом случае должна действовать другая норма принятия решения — коллегиальная (три врача, из которых два — реаниматолога, вводят больного в РКИ). Однако это противоречит правилам FDA.

Следует также отметить, что принципы доказательной медицины на уровне РКИ игнорируют индивидуальность течения заболевания, отсутствие одинакового ответа на метод или препарат, личный опыт врача, традиции данного отделения реанимации в лечении больных с той или иной патологией и все чаще подвергаются критике [151–154]. Тем не менее, принципы доказательной медицины не отвергают возможности использования в клинике результатов исследований, характеризующихся степенью доказательности более низких уровней: экспертного, неконтролируемого и контролируемого нерандомизированного исследования. Они лишь утверждают, что результаты РКИ и метаанализа более доказательны [151].

Совсем недавно смертность при ОРДС достигала 60–70%, что позволяло отвести эти состояния к фатальным, при которых нельзя проводить контролируемые испытания методов лечения или препаратов [151]. Требование проведения двойных слепых РКИ с использованием плацебо у больных ОРДС представляется практически невыполнимым в случае проведения исследований препаратов ЛС. Введение плацебо, например, физиологического раствора в объеме 400–600 мл в дыхательные пути больному с тяжелой дыхательной недостаточностью, как это требуется по протоколу для РКИ препарата Surfaxin, настолько опасно, что вряд ли требует обсуждения.

Полагают, что если в эксперименте или по данным физиологии и биохимии имеются очевидные предпосылки к эффективности метода или препарата, испытания проводят без контрольной группы. При анализе результатов сравнение проводится с историческим контролем, расчетными или литературными данными и по анализу результатов в группах больных, ответивших и не ответивших на терапию [34, 119, 151].

Неоднозначной также является интерпретация результатов РКИ препаратов при лечении СОПЛ и ОРДС, так как боль-

ные, включаемые в одну и ту же группу обследования, характеризуются значительной гетерогенностью как по этиологии, так и по тяжести состояний. Анализ результатов проведения клинических испытаний препаратов ЛС в гомогенных по этиологии ОРДС группах больных дает наиболее корректные результаты. Так, эффективность Сурфактанта-БЛ в группах пациентов с ОРДС при прямом повреждении легких (аспирация желудочного содержимого, ожоги дыхательных путей, тяжелая пневмония, контузия легких и т. д.) оказалась существенно выше [155–157] в сравнении с системным повреждением (ОРДС после операций на открытом сердце) [158, 159].

Еще одной важной причиной негативных результатов РКИ препаратов ЛС являются особенности планирования их проведения. Например, «распыление» включаемых в испытания больных по множеству клиник, чтобы ускорить проведение РКИ. Так, препарат Вентикут во время третьей фазы РКИ применялся у 448 пациентов ОРДС. Исследование было проведено в 109 клиниках, т. е. в среднем по 4 больных в одном ОРИТ (2 получали препарат и 2 были в группе контроля), что делает невозможным накопление опыта использования препарата и делает сами результаты не корректными [145].

Терапевтическая эффективность различных препаратов ЛС при лечении СОПЛ и ОРДС. Препараты ЛС представляют собой гетерогенную по составу и свойствам группу лекарственных средств. В настоящее время природные препараты считают более эффективными и предпочтительными для использования в клинике. Так, III-фаза РКИ препарата Вентикут для лечения ОРДС выявила достоверные различия во времени экстубации и количестве экстубированных больных между опытной группой и контролем. Однако уровень смертности в этих группах не различался (29 и 33%, соответственно), при этом препарат вводили 4 раза по 200 мг/кг массы тела [160]. Ограниченные клинические испытания препаратов Curosurf и Survanta при ОРДС продемонстрировали улучшение оксигенации, а в случае Survanta и тенденцию к уменьшению смертности [33, 111, 144]. Исследования препарата BALF выявили частичное улучшение функций ЛС *in situ* [144].

Наиболее многообещающие результаты при лечении СОПЛ и ОРДС получены при проведении клинических испытаний немодифицированных природных препаратов: Alveofact [110, 141], Infasurf [144] и Сурфактант-БЛ [29, 34, 119, 147, 155–159, 161]. Бронхоскопическое введение препарата Alveofact в высоких дозах больным с ОРДС при сепсисе и септическом шоке привело к выраженному улучшению газообмена и неполному восстановлению биохимических и биофизических свойств ЛС в жидкости БАЛ [110, 141]. Всего было обследовано 15 больных, летальность у получавших Alveofact составила 44,4% против 74% в контрольной группе (расчетная смертность) [141]. В другой работе при изучении препарата Infasurf у 42 детей с ОРДС было показано достоверное улучшение оксигенации и уменьшение времени нахождения на ИВЛ и в ОРИТ [144].

Пострегистрационные неконтролируемые клинические испытания Сурфактанта-БЛ были выполнены у 183 больных с СОПЛ и ОРДС различной этиологии (табл. 3) [147]. Сурфактант-БЛ вводили бронхоскопически посегментно в дозе 6

Таблица 3

Результаты применения Сурфактанта-ВЛ для лечения СОПЛ и ОРДС в гомогенных по этиологии группах

Этиология СОПЛ и ОРДС	Тип повреждения легких	Количество больных	Выживаемость на 28 день <i>n</i> (%)
Аспирация желудочного содержимого	Прямое	18	17 (94,4)
Тяжелая пневмония	Прямое	26	22 (84,6)
Ожог дыхательных путей	Прямое	12	11 (91,6)
Осложнение после пульмонэктомии при туберкулезе легких	Непрямое	26	24 (92,3)
Сепсис	Непрямое	28	17 (60,7)
Массивная гемотрансфузия	Непрямое	16	10 (62,5)
ОРДС после операций с искусственным кровообращением	Непрямое	36	25 (69,4)
Тяжелая множественная травма	Непрямое	22	15 (68,2)

мг/кг 2 раза в сутки, обычно не более 2–3 раз. Такой курс препарата быстро (6–24 часа) приводил к улучшению оксигенации, уменьшению времени нахождения больных на ИВЛ и снижению 28-суточной летальности с 70 до 23,2%. В этой группе было 10 пораженных с тяжелыми термо-химическими ингаляционными поражениями (ожоги дыхательных путей). Все они выжили, тогда, как в контрольной группе из 7 больных не выжил ни один, а в группе исторического контроля за предыдущие 3 года выжил 1 больной из 15 пораженных [147, 157].

Недавно было показано, что сочетанное применение ингаляций оксида азота и Сурфактанта-БЛ позволяет снизить дозу препарата с 12 мг/кг до 3 мг/кг в сутки [159] и что использование Сурфактанта-БЛ при лечении ОРДС предотвращает развитие вентилятор-индуцированных и нозокомиальных пневмоний, т. е. предотвращает развитие гнойно-септических осложнений при ИВЛ [161].

Анализ приведенных выше данных позволяет сделать общий вывод, что препараты более сложные по составу и близкие по структуре и свойствам к ЛС *in situ* обладают наибольшим терапевтическим эффектом.

Сурфактант-терапия других заболеваний легких. Опыт применения препаратов ЛС при других состояниях, помимо РДС новорожденных и взрослых, достаточно ограничен. Однако попытки применения различных препаратов ЛС при тяжелой пневмонии [147, 163], ателектазах у взрослых и детей [46], бронхиальной астме [164–166] и туберкулезе легких [29, 167–169] обнадеживают.

Сурфактант-БЛ был изучен в пилотных испытаниях для лечения стойких ателектазов, развившихся на фоне острых бронхопневмоний у 60 детей от 9 месяцев до 14 лет. Под стойкими ателектазами понимали рентгенологически зарегистрированное затемнение сегмента или доли легкого в течение 14–60 дней. Селективное введение Сурфактанта-БЛ с помощью фибробронхоскопа в дозе 75–225 мг на введение приводило к уменьшению количества санационных фибробронхоскопий с 3,4 до 1,3, увеличению частоты полного разрешения ателектазов с 57 до 86% и уменьшению времени госпитализации [46, 147].

Экспериментальные исследования убеждают в обоснованности попыток сурфактант-терапии бронхиальной астмы, однако пока клинические исследования ограничены [23, 53, 112, 165]. S. V. Oetomo и соавт. [166] исследовали эффективность купирования астматического приступа у 12 детей ингаляционным введением препарата Surfacten и не обнаружили позитивных изменений функции дыхания, тогда как K. Kurashima [165] у 11 больных со стойким обструктивным состоянием выявил существенное улучшение функции дыхания. У больных с мягким течением бронхиальной астмы введение препарата Curosurf ухудшило функции дыхания при аллергенной провокации [164], а клинические испытания препарата Surfacten у 50 больных во время приступа бронхиальной астмы дали отчетливый положительный эффект.

Имеются единичные публикации о перспективах использования препаратов сурфактанта у больных ХОБЛ. A. Anzueto и соавт. [170] показали существенное дозо-зависимое улучшение мукоцилиарного клиренса и функции дыхания у больных хроническим бронхитом, получавшим ингаляции ЛС, в сравнении с больными контрольной группы. Компания Bristol Discovery Labs сообщила, что ингаляции препарата Surfaxin больным ХОБЛ приводят к улучшению функции дыхания.

Литература

1. King R. J., Clements J. A. Surface active materials from dog lung: composition and physiological correlations. *Am. J. Physiol.* 1972; 223: 715–726.
2. Avery M. E., Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am. J. Dis. Child.* 1959; 97: 517–523.
3. Gross N. K., Barnes E., Narine K. R. Recycling of surfactant in black and beige mice: pool sizes and kinetics. *J. Appl. Physiol.* 1988; 64: 1027–1025.
4. Bangham, A. D. Artificial lung expanding compound (ALECtm). In: Lasic, Papahajopoulos, (eds.) *Medical applications of liposomes*: 1998: Elsevier science. 455–452.

Недавно опубликованы данные об эффективном применении Сурфактанта-БЛ у больных туберкулезом легких [29, 167, 169]. Проводились многоцентровые РКИ у 140 больных, из которых 70 пациентов получали Сурфактант-БЛ в комплексе с 4–5 противотуберкулезными препаратами, а 70 — только противотуберкулезные препараты.

Для исследования была выбрана сложная категория больных с распространенностью поражения от 3 сегментов до 2 долей. Больные были как впервые выявленные, так и с рецидивами туберкулезного процесса. Все пациенты выделяли микобактерии туберкулеза, имевшие лекарственную устойчивость к 3-м и более противотуберкулезным препаратам, а около 40% были поражены микобактерией с множественной лекарственной устойчивостью. У всех больных туберкулез классифицировался как инфильтративный в стадии распада или кавернозный (каверны до 3 см в диаметре). На фоне правильно подобранной химиотерапии 4–5 противотуберкулезными препаратами в течение 2–6 месяцев у больных отмечалась замедленная инволюция процесса или его прогрессирование. Больным проводили 8-недельный курс ингаляций Сурфактанта-БЛ по 25 мг (около 0,3 мг/кг массы тела). Препарат вводили ежедневно в течение двух недель и затем три раза в неделю (6 недель) [167]. Уже после 2–4-х ингаляций препарата больные отмечали значительное увеличение количества выделяемой мокроты, уменьшение или исчезновение болезненного кашля, а в дальнейшем и увеличение переносимости физической нагрузки. У больных улучшалась функция внешнего дыхания и увеличивалась масса тела. После окончания курса лечения у 82,9% больных отмечено абацелирование (64,3% в контроле), через 2–4 месяца после начала лечения у всех 70-ти больных основной группы (100%) отмечена положительная динамика в рассасывании инфильтратов (67% в контроле) и у 72,9% больных произошло закрытие малых (до 3 см) полостей (41,4% в контроле).

Механизм действия Сурфактанта-БЛ в комплексном лечении тяжелых форм туберкулеза не ясен, однако обнаружено, что у больных происходит существенное улучшение мукоцилиарного клиренса и улучшение дренажной функции бронхов. По-видимому, этим обусловлено быстрое уменьшение проявлений интоксикации и улучшение переносимости физической нагрузки. Показано также, что структура популяции альвеолярных макрофагов, выделенных из жидкости БАЛ, изменяется и нормализация их дифференцировки происходит после 20–23-х ингаляций препарата [167, 168, 171].

Заключение

Несмотря на то обстоятельство, что только сурфактант-терапия РДС новорожденных вошла в широкую медицинскую практику, перспективы применения препаратов ЛС для лечения других заболеваний легких также очевидны. В области сурфактант-терапии ОРДС у взрослых длительный скепсис отступает, и как минимум два препарата Сурфактант-ВЛ и Surfaxin постепенно входят в арсенал реаниматологов. Имеются перспективы применения препаратов ЛС и для лечения хронических заболеваний, таких как бронхиальная астма, хронический бронхит, ХОБЛ и туберкулез легких.

5. van Iwaarden F. J., van Golde L. M. J. Pulmonary surfactant and lung defense. In: Robertson B., Taeusch H. W. (eds.) *Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease*. N. Y.: 1995: Marcel Dekker Inc.; 84: 75–84.
6. Ashbaugh D. G., Bigelow D. B., Petty T. L. et al. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319–323.
7. Lewis J. F., Jobe A. H. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 218–233.
8. Schmidt R., Meier U., Yabut-Perez M. et al. Alteration of fatty acid profiles in different pulmonary surfactant phospholipids in acute respiratory distress syndrome and pneumonia. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2001; 163: 95–100.

9. *Baughman R. P., Stein E., MacGee J. et al.* Changes in fatty acids in phospholipids of the bronchoalveolar fluid in bacterial pneumonia and in adult respiratory distress syndrome. *Clin. Chem.* 1984; 30: 521–525.
10. *Baughman R. P., Sternberg R., Hull W. et al.* Decreased surfactant protein A in patients with bacterial pneumonia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 147: 653–658.
11. *Gunther A., Siebert C., Schmidt R. et al.* Surfactant alterations in severe pneumonia, ARDS and cardiogenic lung edema. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1996; 153: 176–184.
12. *Lewis J., Veldhuizen R.* The role of surfactant in pneumonia and sepsis. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 55–57.
13. *von Bredow C., Birrer P., Griese M.* Surfactant protein A and other bronchoalveolar lavage fluid proteins are altered in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 716–724.
14. *Griese M., Birrer P., Demirsoy A.* Pulmonary surfactant in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1983–1997.
15. *McCormack F. X., King T. E., Voelker D. R. et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis. Abnormalities in the bronchoalveolar lavage content of surfactant protein A. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144: 160–169.
16. *Robinson P. S., Watters L. C., King T. E. et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis. Abnormalities in the bronchoalveolar lavage fluid phospholipids. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 585–592.
17. *Oyarzun M. J., Stevens P., Clemens J. A.* Effect of lung collapse on alveolar surfactant in rabbits subjected to unilateral pneumothorax. *Exp. Lung Res.* 1989; 15: 90–96.
18. *Hallman M., Maasita P., Kivisaari L. et al.* Changes in surfactant in bronchoalveolar lavage fluid after hemithorax irradiation in patients with mesothelioma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 998–1007.
19. *Ackerman S. J., Kwatia M. A., Doyle C. B. et al.* Hydrolysis of surfactant phospholipids catalyzed by phospholipase A2 and eosinophil lysophospholipases causes surfactant dysfunction: a mechanism for small airway closure in asthma. *Chest* 2003; 123: 355–361.
20. *Cheng G., Ueda T., Numao T. et al.* Increased levels of surfactant protein A and D in bronchoalveolar lavage fluids in patients with bronchial asthma. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 831–835.
21. *Haczku A., Atochina E. N., Tomer Y. et al.* The late asthmatic response is linked with increased surface tension and reduced surfactant protein B in mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2002; 283: 755–760.
22. *Hohlfeld J., Ahlf K., Enhorn G. et al.* Dysfunction of pulmonary surfactant in asthmatics after segmental allergen challenge. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1803–1809.
23. *Hohlfeld J. M., Schmiel F., Erpenbeck V. J. et al.* Eosinophil cationic protein (ECP) alters pulmonary structure and function in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 496–502.
24. *Wang J. Y., Shieh C. C., Yu C. K. et al.* Allergen-induced bronchial inflammation is associated with decreased levels of surfactant proteins A and D in a murine model of asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31: 652–662.
25. *Wright S. M., Hockey P. M., Enborn G. et al.* Altered airway surfactant phospholipids composition and reduced lung function in asthma. *J. Appl. Physiol.* 2000; 89: 1283–1292.
26. *Devendra G., Spragg R. G.* Lung surfactant in subacute pulmonary disease. *Respiratory Res.* 2002; 3: 19–30.
27. *Günther A. et al.* Surfactant abnormalities in idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 1999; 14: 565–576.
28. *Ерохин В. В.* Морфофункциональное состояние клеток легких при туберкулезном воспалении. В кн.: Ерохин В. В., Романова Л. К. (ред.) Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2000. 496–518.
29. *Rosenberg O., Bautin A., Osovschik V. et al.* Surfactant therapy for acute and chronic lung diseases. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 78–78.
30. *Fujiwara T., Maeta H., Chida S. et al.* Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; 1: 55–59.
31. *Lachmann B.* Surfactant replacement in acute respiratory failure: Animal studies and first clinical trials. In: Lachmann B. (ed.) Surfactant replacement therapy. N. Y.: Springer-Verlag; 1987. 212–220.
32. *Spragg R. G.* Current status of surfactant treatment of ARDS/ALI. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 88–90.
33. *Gregory T. J., Gadek J. E., Weiland J. E. et al.* Surfactant supplementation in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1994; 49: 125–131.
34. *Rosenberg O. A., Bautin A. E., Osovschik V. V. et al.* When to start surfactant therapy (ST-therapy) of acute lung injury? *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (Suppl. 38): 153, 7s.
35. *Anzueto A., Baughman R., Guntupalli K. K. et al.* Aerosolized surfactant in adults with septic-induced acute respiratory distress syndrome. *N. Eng. J. Med.* 1996; 334: 1417–1421.
36. *Boncuk-Dayaniikli P., Tausch W. H.* Essential and nonessential constituents of exogenous surfactants. In: Robertson, B. Tausch, H. W. (eds.) Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease. 84. N. Y.; 1995: Marcel Dekker, Inc. 217–238.
37. *Günther A., Ruppert C., Schmidt R. et al.* Surfactant alteration and replacement in acute respiratory distress syndrome. *Respir. Res.* 2001; 2 (6): 353–364.
38. *Sanders R. L.* The composition of pulmonary surfactant. In: Farrell P. M. (ed.) Lung development: biological and clinical perspectives. N. Y.: Academic Press; 1982. 1. 193–210.
39. *Possmayer F.* A proposed nomenclature for pulmonary surfactant-associated proteins. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138: 990–998.
40. *Persson A., Chang D., Rust D. et al.* Purification and biochemical characterization of CP4 (SP-D), a collagenous surfactant-associated protein. *Biochemistry* 1989; 28: 6361–6367.
41. *Weaver T. E., Whitsett J. A.* Function and regulation of expression of pulmonary surfactant-associated proteins. *Biochem. J.* 1991; 273: 249–264.
42. *Goerke J., Clements J. A.* Alveolar surface tension and lung surfactant. In: Handbook of physiology. The Respiratory system. Mechanics of breathing. 3 Am. Physiol. Soc. Bethesda; 1986. Sect. 3. P I. 247–263.
43. *Schürch S., Bachofen H.* Biophysical aspects in the design of a therapeutic surfactant. In: Robertson B., Tausch H. W., (eds.) Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease. 84. N. Y.: Marcel Dekker Inc; 1995. 3–26.
44. *Horie T., Hildebrandt J.* Dynamic compliance, limit cycles and static equilibrium of excised cat lung. *J. Appl. Physiol.* 1971; 31: 423–428.
45. *Mead J., Collier C.* Relation of volume history of lungs to respiratory mechanics in anesthetized dogs. *J. Appl. Physiol.* 1959; 14: 669–675.
46. *Rosenberg O., Seiliev A., Zhuikov.* Lung Surfactant: Correlation between biophysical characteristics, composition, and therapeutic efficacy. In: Gregory Gregoriadis, (ed.) Liposome technology. Taylor and Francis; 2006. 3ed, 3, ch. 17. 317–345.
47. *Bachofen H. et al.* Relations among alveolar surface tension, surface area, volume and recoil pressure. *J. Appl. Physiol.* 1987; 62: 1878–1891.
48. *Schürch S., Goerke J., Clements J. A.* Direct determination of volume- and time-dependence of alveolar surface tension in excised lungs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1978; 75: 3417–3420.
49. *Bachofen H. et al.* Experimental hydrostatic pulmonary edema in rabbit lungs. Morphology. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 989–996.
50. *Bachofen H., Schürch S., Weibel I. R.* Experimental hydrostatic pulmonary edema in rabbit lungs. Barrier lesions. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147: 997–1006.
51. *LaForce F. M., Kelley W. J., Huber J. L.* Inactivation of staphylococci by alveolar macrophages with preliminary observations on the importance of alveolar lining material. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1973; 108: 783–789.
52. *Wöllmer P., Jonson B., Lachmann B.* Evaluation of lung permeability. In: Robertson B., Tausch, H. W., (eds.) Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease. N. Y.: Marcel Dekker, Inc.; 1995; 84. 199–215.
53. *Hohlfeld J., Fabel H., Hamm H.* The role of pulmonary surfactant in obstructive airway disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 482–491.
54. *Hohlfeld J. M.* The role of pulmonary surfactant in asthma. Major components of surfactant (functions). *Respir. Res.* 2002; 3: 4–12.
55. *Bates S. R., Ibach P. B., Fisher A. B.* Phospholipids co-isolated with rat surfactant protein C account for the apparent protein-enhanced uptake of liposomes into lung granular pneumocytes. *Exp. Lung Res.* 1989; 15: 695–708.
56. *Goerke J.* Pulmonary surfactant: functions and molecular composition. *Biochim. Biophys. Acta* 1998; 1408: 79–89.
57. *Cocksgutt A., Absalom D., Possmayer F.* The role of palmitic acid in pulmonary surfactant: enhancement of surface activity and prevention of inhibition by blood proteins. *Biochim. Biophys. Acta* 1991; 1085: 248–256.
58. *Holm B. A., Venkitaraman A. R., Enchoring G. et al.* Biophysical inhibition of synthetic lung surfactants. *Chem. Phys. Lipids* 1990; 52: 243–250.
59. *Longo M. L., Bisango A. M., Zasadzinski J. et al.* A function of lung surfactant protein SP-B. *Science* 1993; 261: 453–456.
60. *Tanaka Y., Takei T., Aiba T. et al.* Development of synthetic lung surfactants. *J. Lipid Res.* 1986; 27: 475–485.
61. *Orgeig S., Daniels C. B.* The roles of cholesterol in pulmonary surfactant: insights from comparative and evolutionary studies. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 2001; 129: 75–89.
62. *Bunt J. E. H.* Surfactant therapy stimulates endogenous surfactant synthesis in premature infants. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 3383.
63. *Ikegami M.* SP-B protects lung from inflammation. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 45–47.
64. *Miles P. R., Bowman L., Rao K. M. et al.* Pulmonary surfactant inhibits LPS-induced nitric oxide production by alveolar macrophages. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (1P. 1): 186–196.
65. *van Iwaarden J. F., Claassen E., Jeurissen S. H. et al.* Alveolar macrophages, surfactant lipids, and surfactant protein B regulate the induction of immune responses via the airways. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001; 24 (4): 452–458.
66. *Floros J., Phelps D. S., Pison U. et al.* Pulmonary surfactant-update on function, molecular biology and clinical implications. *Cur. Respiratory Med. Rev.* 2005; 1 (1): 77–84

67. Crouch E., Wright J. R. Surfactant proteins A and D and pulmonary host defense. *Ann. Rev. Physiol.* 2001; 63: 521–534.
68. Phelps D. S. Surfactant regulation of host defense function in the lung: a question of balance. *Pediatr. Pathol. Mol. Med.* 2001; 20: 269–274.
69. Erpenbeck V. J., Malherbe D. C., Sommer S. et al. Surfactant protein D regulates phagocytosis of Grass pollen-derived starch granules by alveolar macrophages. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 31–32.
70. Hawgood S. The hydrophilic surfactant protein SP-A: Molecular biology, structure and function. In: Robertson B., Van Golde L. M. G., Batenburg J. J., (eds.) *Pulmonary surfactant: From molecular biology to clinical practice.* Amsterdam: Elsevier; 1992. 33–54.
71. Wright J. R. Immunomodulatory functions of surfactant. *Physiol Rev.* 1997; 77: 931–942.
72. Wright J. R. Surfactant: A pulmonary link between innate and adaptive immunity. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13: 104–105.
73. Clark H., Palaniyar N., Strong P. et al. Surfactant protein reduces alveolar macrophage apoptosis *in vivo*. *J. Immunol.* 2002; 169 (6): 2892–2899.
74. Clark H. W., Palaniyar N., Hawgood S. et al. A recombinant fragment of human surfactant protein D reduces alveolar macrophage apoptosis and pro-inflammatory cytokines in mice developing pulmonary emphysema. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2003; 1010: 113–116.
75. Kaplan J. H., Casey J. A., Savani R. C. et al. Differential response of collectin deficient mouse models to bleomycin induced lung injury. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 51–52.
76. Lewis J., Veldhuizen R. The role of surfactant in the pathophysiology of acute lung injury. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 53–55.
77. Clark J. C., Wert S. E., Bachurski C. J. et al. Targeted disruption of the surfactant protein B gene disrupts surfactant homeostasis, causing respiratory failure in newborn mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92 (17): 7794–7798.
78. Noguee L. M., Garnier G., Dietz H. C. et al. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. *J. Clin. Invest.* 1994; 93 (4): 1860–1863.
79. Melton K. R., Nesselin L. L., Ikegami M. et al. SP-B deficiency causes respiratory failure in adult mice. *Am. J. Physiol.* 2003; 285: 543–549.
80. Cochrane C. G. A critical examination of the role of SP-B in alveolar expansion. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 27–29.
81. Cruz A., Vazquez L., Bernardino J. et al. Analysis by scanning force microscopy of the micro- and nano-structure of Langmuir-Blodgett pulmonary surfactant films. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13: 30–31.
82. Cruz A. et al. Effect of pulmonary surfactant protein SP-B on the micro- and nanostructure of phospholipids films. *Biophys. J.* 2004; 86: 308–310.
83. Na Nkorn P., Flach C. R., Mendelsohn R. et al. The influence of truncated surfactant-protein C (SP-C17) on the surface properties of lipid-monolayers at the air-water interface. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 62–63.
84. Weaver T. E., Conkright J. J. Function of surfactant proteins B and C. *Annu. Rev. Physiol.* 2001; 63: 555–578.
85. Cotton R. B., Olsson T. Lung mechanics in respiratory distress syndrome. In: Robertson B., Taeusch H. W. (eds.) *Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease.* N. Y.: Marcel Dekker, Inc.; 1995; 84: 121–150.
86. Floros J., Veletzka V., Kotikalapudi P. et al. Dinucleotide repeats in the human surfactant protein B gene and respiratory distress syndrome. *Biochem. J.* 1995; 305: 583–590.
87. Noguee L. M., deMello D. E., Dehmer L. P. et al. Deficiency of pulmonary surfactant protein B in alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 406–410.
88. Рейнуш М. С., Розенберг О. А. Быстрый метод определения фосфолипидов в амниотической жидкости. *Лаб. дело* 1978; (2): 98–100.
89. Bernard G. R. et al. The American-European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994; 149: 818–821.
90. Gregory T. J., Longmore W. J., Maxley M. A. et al. Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. *J. Clin. Invest.* 1991; 88: 1976–1981.
91. Hallman M., Spragg R., Harrell J. H. et al. Evidence of lung surfactant abnormality in respiratory failure. Study of bronchoalveolar lavage phospholipids, surface activity, phospholipase activity and plasma phosphoinositol. *J. Clin. Invest.* 1982; 70: 673–683.
92. Pison U., Seeger W., Buchhorn R. et al. Surfactant abnormalities in patients with respiratory failure after multiple trauma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 1033–1039.
93. Green K. E., Wright J. R., Steinberg K. R. et al. Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1999; 160: 843–1850.
94. Lewis J. F., Veldhuizen R., Possmayer F. et al. Altered alveolar surfactant is an early marker of acute lung injury in septic adult sheep. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1994; 150 (1): 123–130.
95. Veldhuizen R., McCaig L. A., Akino T. et al. Pulmonary surfactant subfractions in patients with the acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1867–1871.
96. Cockshutt A. M., Weitz J., Possmayer F. Pulmonary surfactant-associated protein A enhances the surface activity of lipid extract surfactant and reverses inhibition by blood proteins *in vitro*. *Biochemistry* 1990; 29: 8424–8429.
97. Fuchimukai T., Fujiwara T., Takahashi A. Artificial pulmonary surfactant inhibition by proteins. *J. Appl. Physiol.* 1987; 62: 429–437.
98. Seeger W., Stohr G., Wolf H. R. Alteration of surfactant function due to protein leakage: special interaction with fibrin monomer. *J. Appl. Physiol.* 1985; 58: 326–338.
99. Holm B. A., Notter R. H. Effects of hemoglobin and cell membrane lipids on pulmonary surfactant activity. *J. Appl. Physiol.* 1987; 63: 1434–1442.
100. Seeger W., Thede C., Gunter A. et al. Surface properties and sensitivity to protein-inhibition of a recombinant apoprotein C-based phospholipids mixture *in vitro*-comparison to natural surfactant. *Biochim. Biophys. Acta* 1991; 1081: 45–52.
101. Seeger W., Gunther A., Thede C. Differential sensitivity to fibrinogen inhibition of SP-C- vs. SP-B-based surfactants. *Am. J. Physiol.* 1992; 262: 286–291.
102. Venkitaraman A. R., Gunther A., Thede C. et al. Biophysical inhibition of synthetic phospholipid-lung surfactant apoprotein admixtures by plasma proteins. *Chem. Phys. Lipids* 1991; 57: 49–57.
103. Gunther A., Kalinowski M., Rosseau S. et al. Surfactant incorporation markedly alters mechanical properties of a fibrin clot. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1995; 13: 712–718.
104. Seeger W., Elssner A., Gunter A. et al. Lung surfactant phospholipids associate with polymerizing fibrin: loss of surface activity. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1993; 9: 213–220.
105. Gunther A., Markart P., Kalinowski M. et al. Cleavage of surfactant-incorporated fibrin by different fibrinolytic agents. Kinetics of lysis and rescue of surface activity. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999; 21: 738–745.
106. Schermuly R. T., Gunter A., Ermer M. et al. Conebulization of surfactant and urokinase restores gas exchange in perfused lungs with alveolar fibrin formation. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2001; 280: 792–800.
107. Baker C. S., Evans T. W., Randle B. J. et al. Damage to surfactant-specific protein in acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 1999; 353: 1232–1235.
108. Pison U., Obertacke U., Brand M. et al. Altered pulmonary surfactant in uncomplicated and septicemia-complicated courses of acute respiratory failure. *J. Trauma* 1990; 30: 19–26.
109. Petty T. L., Silvers G. W., Paul G. et al. Abnormalities in lung elastic properties and surfactant function in adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1979; 75: 571–574.
110. Gunter A., Schmidt R., Harold J. et al. Bronchoscopic administration of bovine natural surfactant in ARDS and septic shock: impact of biophysical and biochemical surfactant properties. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 797–804.
111. Gregory T. J., Steinberg K. R., Spragg R. et al. Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1309–1315.
112. Hohlfeld J. M. Potential role of surfactant in asthma. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 44–45.
113. Karashima K., Fumura M., Matsuda T., Kobayashi T. Surface activity of sputum from acute asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155: 1254–1257.
114. Cheng G. et al. Compositional and functional changes of pulmonary surfactant in a guinea-pig model of chronic asthma. *Respir. Med.* 2001; 95: 180–186.
115. Liu M., Wang L., Enhorn G. Surfactant dysfunction develops when the immunized guinea-pig is challenged with ovalbumin aerosol. *Clin. Exp. Allergy* 1995; 25: 1053–1056.
116. Morley C. J. et al. Dry artificial lung surfactant and its effect on very premature babies. *Lancet* 1981; 1: 64–66.
117. Revak S. D., Merritt T. A., Hallman M. et al. The use of synthetic peptides in the formation of biophysically and biologically active pulmonary surfactants. *Pediatr. Res.* 1991; 29: 460–465.
118. Häfner D., Germann P. -G., Hauschke D. Effects of rSP-C surfactant on oxygenation and histology in a rat-lung-lavage model of acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 270–276.
119. Баймул А. Е., Осовских В. В., Хубулава Г. Г. и др. Многоцентровые клинические испытания сурфактанта-BL для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых. *Клинические исследования лекарственных средств в России* 2002; (2): 18–23.
120. Carstedt T., Jorvall H., Berggren P. et al. Artificial surfactant based on different hydrophobic low-molecular weight proteins. In: Lachmann B. (ed.) *Surfactant replacement therapy in neonatal and adult respiratory distress syndrome.* Berlin: Springer-Verlag; 1988. 332–337.
121. Hallman M., Merritt T. A., Schneider H. et al. Isolation of human surfactant from amniotic fluid and pilot study of its efficacy in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1983; 71: 473–482.

122. Розенберг О. А., Данилов Л. Н., Волчков В. А. и др. Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов легочного сурфактанта. Бюл. эксперим. биол. и мед. 1998; 126 (10): 455–458.
123. Шаламов В. Ю., Веселова Н. Б., Миленко О. Б. и др. Эффективность отечественного сурфактанта из амниотической жидкости человека — Сурфактант-НЛ в комплексе интенсивной терапии новорожденных с РДС. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии 1999; 44 (4): 29–34.
124. Розенберг О. А., Сейлиев А. А., Волчков В. А. и др. Легочные сурфактанты природного происхождения для лечения синдрома дыхательных расстройств новорожденных и взрослых. В кн.: Материалы конф. Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения. СПб. — Валаам; 1998. 81–85.
125. Notter R. H., Egan E. A., Kwong M. S. et al. Lung surfactant replacement in premature lambs with extracted lipids from bovine lung lavage: effects of dose, dispersion technique and gestational age. Pediatr. Res. 1985; 19: 569–574.
126. Yu S. et al. Bovine pulmonary surfactant: chemical composition and physical properties. Lipids 1983; 18: 522–526.
127. Bligh E. G., Dayer W. J. A. rapid method of total lipid extraction and purification. Can. J. Biochem. Physiol. 1959; 37: 911–916.
128. Bernhard W., Mottaghian J., Gebert A. et al. Commercial versus native surfactants surface activity, molecular components, and the effect of calcium. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 162: 1524–1533.
129. Rudiger M., Tolle A., Meier W. et al. Naturally derived commercial surfactants differ in composition of surfactant lipids and in surface viscosity. Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 2005; 288: L379–L380.
130. Taesch H. W., Karen L. U., Ramirez-Schrempp D. Improving pulmonary surfactants. Acta Pharmacol. Sin. 2002; 11: 15–18.
131. Gunther A., Seeger W. Resistance to surfactant inactivation. In: Robertson B., Taesch H. W. (eds.) Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease. N. Y.: Marcel Dekker, Inc.; 1995; 84: 269–279.
132. Seeger W., Grube C., Gunter A. et al. Surfactant inhibition by plasma proteins: differential sensitivity of various surfactant preparations. Eur. Respir. J. 1993; 6: 971–977.
133. Arnold C. et al. A multicenter, randomized trial comparing synthetic surfactant with modified bovine surfactant extract in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. Pediatrics 1996; 97: 1–11.
134. Halliday H. L. Natural vs synthetic surfactant in neonatal respiratory distress syndrome Drugs 1996; 51: 226–232.
135. Любименко В. А., Шабалов Н. П., Иванов Д. О. Результаты заместительной терапии натуральным препаратом курсурф у новорожденных детей с тяжелыми поражениями легких. Детская больница 2002; (2): 38–44.
136. Мостовой А. В., Наумов Д. Ю. Профилактическое и терапевтическое введение курсурфа недоношенным новорожденным с низкой и экстремально низкой массой тела с последующим переводом на неинвазивную вентиляцию легких: влияние на неврологический исход (пилотное исследование). В кн.: Материалы 5 Съезда Рос. ассоциации специалистов перинатальной медицины. М.; 2005. 134–136.
137. Русанов С. Ю., Черданцева Г. А., Антонов А. Г. и др. Сравнительная эффективность эндотрахеального ингаляционного и микроструйного введения сурфактанта-BL в комплексном лечении тяжелого РДС у недоношенных новорожденных. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии 2003 (1): 26–31.
138. Романенко К. В., Романенко В. А., Аверин А. П. и др. Оценка эффективности отечественного сурфактанта в комплексном лечении дыхательной недостаточности у новорожденных детей. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии 2001; (1): 22–25.
139. Затюка Г. Н., Дулинова С. А., Сафаров А. А. и др. Лечение респираторного дистресс-синдрома у новорожденных с применением сурфактанта-BL. Анестезиология и реаниматология 2006; (1): 38–43.
140. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. Intensive Care Med. 1992; 13: 319–324.
141. Walrath D., Griminger F., Pappert D. et al. Bronchoscopic administration of bovine natural surfactant in ARDS and septic shock: impact on gas exchange and haemodynamics. Eur. Respir. J. 2002; 19: 805–810.
142. Spragg R. G., Gilliard N., Richmann P. et al. Acute effects of a single dose of porcine surfactant on patients with the adult respiratory distress syndrome. Chest 1994; 105: 195–202.
143. Walrath D., Gunter A., Ghofrani H. A. et al. Bronchoscopic surfactant administration in patients with severe adult respiratory distress syndrome and sepsis. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 1996; 154: 57–62.
144. Willson D. F., Zaritsky A., Bauman L. A. et al. Instillation of calf lung surfactant extract (Calfactant) is beneficial in pediatric acute hypoxic respiratory failure. Crit. Care Med. 1999; 27: 188–195.
145. Spragg R. G., Zevis J. F., Walrath H.-D. et al. Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 884–889.
146. Цыбулькин Э. К., Розенберг А. О., Сейлиев А. А. и др. Опыт применения отечественного препарата легочного сурфактанта для лечения синдрома дыхательных расстройств взрослых и тяжелых пневмоний у детей. Анестезиология и реаниматология 1999; (2): 26–32.
147. Розенберг О. А., Баутин А. Е., Оссовских В. В. и др. Сурфактант-терапия синдрома острого повреждения легких. В кн.: 2 Междунар. конгр. по респираторной поддержке. Красноярск; 2005. 97–98.
148. Anzueto A., Baughman R. P., Yuntupalli K. K. et al. Aerosolized surfactant in adults with septi-induced acute respiratory distress syndrome. N. Engl. J. Med. 1996; 334: 1417–1421.
149. Anzueto A. Exogenous surfactant in acute respiratory distress syndrome: more is better. Eur. Respir. J. 2002; 19: 787–789.
150. Wiswell T. E., Smith R. M., Katz L. B. et al. Bronchopulmonary segmental lavage with Surfaxin (KL4-Surfactant) for acute respiratory distress syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 160: 1188–1195.
151. Greenhalgh T. How to read a paper: The basics of evidence based medicine. 2nd ed. L.: BMJ Books; 2001.
152. Liofios A. Evidence-based medicine in intensive care unit. In: A debate 23rd. Int. sympos. of intensive care and emergency medicine. Progr. and abstracts. Brussels; 2003. 18–21.
153. Marini J. J. Evidence-based medicine in intensive Care Unit. In: Ibid 18–21.
154. Marini J. J. Advances in the understanding of acute respiratory distress syndrome: summarizing a decade of progress. Curr. Opin. Crit. Care 2004; 10 (4): 265–271.
155. Ossovskikh V., Seiliev A., Rosenberg O. Exogenous surfactant: a potent drug for gastric content aspiration? Eur. Respir. J. 2002; 20: 336–336.
156. Ossovskikh V., Seiliev A., Rosenberg O. ARDSp and ARDSexp: different responses to surfactant administration. Eur. Respir. J. 2003; 22: 551–551.
157. Tarasenko M., Shpakov Ig., Kallistov D. et al. Surfactant therapy — the real chance to survive for patients with severe inhalation injury. Eur. Respir. J. 2004; 24, (Suppl. 48): 4127 (677 s).
158. Баутин А. Е., Хубулава Г. Г., Оссовских В. В., Розенберг О. А. Результаты применения природного легочного сурфактанта при респираторном дистресс-синдроме после операций на открытом сердце. Анестезиология и реаниматология 2003; (4): 55–57.
159. Козлов И. А., Попцов В. Н. Сочетанная терапия оксидом азота и сурфактантом-BL при остром респираторном дистресс-синдроме после операций с искусственным кровообращением. Общая реаниматология 2005; 1: 15–19.
160. Walrath D., De Vaal J. B., Bruining H. P. et al. Treatment of ARDS with a recombinant SP-C (rSP-C) based synthetic surfactant. Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2000; 161: A379.
161. Влащенко А. В., Остапенко Д. А., Мороз В. В. и др. Применение сурфактанта-BL у взрослых больных с острым респираторным дистресс-синдромом различного генеза. Общая реаниматология 2005; 1: 21–29.
162. Taesch H. W., Keough K. M. W., Williams M. et al. Characterization of bovine surfactant for infants with respiratory distress syndrome. Pediatrics 1986; 77: 572–581.
163. Mikawa K. et al. Selective intrabronchial instillation of surfactant in a patient with pneumonia: a preliminary report. Eur. Respir. J. 1993; 6: 1563–1566.
164. Dulkys Y. et al. Natural porcine surfactant augments airway inflammation after allergen challenge in patients with asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004; 169: 578–581.
165. Kurashima K. A pilot study of surfactant inhalation in the treatment of asthmatic attack. Allerugi 1991; 40: 160–168.
166. Oetomo S. B. et al. Surfactant nebulization does not alter airflow obstruction and bronchial responsiveness to histamine in asthmatic children. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996; 153: 1148–1153.
167. Ловачева О. В., Черниченко Н. В., Евгущенко Г. В. и др. Результаты применения препарата сурфактанта в комплексной терапии больных деструктивным туберкулезом легких. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2006; (10): 12–17.
168. Erokhin V. V., Chenichenko N. V., Lepkha L. N. et al. Peculiarities of macrophagal composition of bronchial washings in destructive TB patients after using surfactant-BL (S-BL). Eur. Respir. J. 2003; 22: (Suppl. 40): 340.
169. Rosenberg O., Erochin V. O., Lovacheva O. V. et al. The application of the liposome form of lung surfactant (Surfactant-BL) for complex treatment of multi-drug resistant tuberculosis. Jn: 6th international conference Liposome advances. L. 2003. 61–62.
170. Anzueto A., Jubran A., Ohar J. A. et al. Effects of aerosolized surfactant in patients with stable chronic bronchitis: a prospective randomized controlled trial. JAMA 1997; 278: 1426–1429.
171. Lovacheva O. V., Nataly V., Chemichenko L. N. et al. Use of surfactant-BL (S-BL) in complex treatment of pulmonary TB patients. Eur. Respir. J. 2003; 22: 521–521.

Поступила 30.11.06