ПРИМЕНЕНИЕ СУРФАКТАНТА-BL У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ

А. В. Власенко, Д. А. Остапченко, В. В. Мороз,
О. А. Розенберг, И. О. Закс, Д. В. Линев

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, ГКБ им. С. П. Боткина, Москва

Use of Surfactant-BL in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome

A. V. Vlasenko, D. A. Ostapchenko, V. V. Moroz, O. A. Rozenberg, I. O. Zaks, D. V. Linev

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;
S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow

В работе представлены результаты клинического применения Сурфактанта-BL у взрослых больных с острым респираторным дистресс-синдромом. Показано улучшение легочной биомеханики и газообмена, сокращение продолжительности респираторной поддержки и сроков пребывания в отделении реанимации, а так же снижение частоты легочных гнойно-септических осложнений при раннем эндотрахеальном введении Сурфактанта-BL в условиях искусственной вентиляции легких при остром респираторном дистресс-синдроме.

The paper presents the results of a clinical trial of Surfactant-BL in adult patients with acute respiratory distress syndrome. Pulmonary biomechanics and gas exchange are shown to improve, the duration of respiratory support and the length of stay at an intensive care unit decrease, and the frequency of pyoseptic pulmonary complications reduces with early endotracheal administration of Surfactant-BL under artificial ventilation in acute respiratory distress syndrome.

Патогенез острого паренхиматозного поражения легких является многокомпонентным, сложным и не до конца ясным процессом. Этим обусловлена как сохраняющаяся высокая летальность больных с ОПЛ/ОРДС, так и необходимость комплексного лечения данной патологии [1—3]. За многие годы изучения механизмов развития острой паренхиматозной дыхательной недостаточности и разработки способов терапии острого паренхиматозного поражения легких, нами был накоплен определенный опыт лечения взрослых больных с острым респираторным дистресс-синдромом различного генеза с использованием респираторных и не респираторных методов интенсивной терапии: различные способы оптимизации респираторного паттерна, некоторые способы позиционной терапии и частичной жидкостной вентиляции легких с перфторуглеродами, эндобронхиальная химиотерапия, экстракорпоральные методы детоксикации и коррекции водно-секторальных нарушений и др. В последние годы в клинической практике появился новый отечественный сурфактант (Сурфактант-BL) [4—9]. В настоящей работе представлены наши первые результаты клинического применения этого препарата у взрослых больных с ОРДС различного генеза.

Цель работы — изучение клинической эффективности применения Сурфактанта-BL у больных с острым респираторным дистресс-синдромом различного генеза.

Материалы и методы

Из 17 больных с острым респираторным дистресс-синдромом различного генеза, получавших Сурфактант-BL, в настоящее исследование были включены 14 больных, так как именно они полностью соответствовали критериям включения в исследование и протоколу исследования, утвержденным 17.06.2003 года. Всего было обследовано 24 взрослых больных с ОРДС различного генеза (контрольная группа 10 больных)

Критерии отбора больных.

Исследовали взрослых больных (старше 14 лет) с клинико-лабораторными признаками ОРДС. Диагноз ОРДС ставили на основании общепринятых критериев синдрома острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома. Критериями отбора в исследование были: отсутствие у больных инфаркта миокарда и острой коронарной патологии; отека легких вследствие левожелудочковой недостаточности; развитие ОРДС на фоне хронических системных заболеваний и хронических заболеваний легких, а так же травматических и сосудистых поражений головного мозга. Дополнительным критерием включения больных в исследование была сохраняющаяся гипоксемия ($PaO_2/FiO_2 < 200$) после оптимизации уровня установочного положительного давления в конце выдоха и отношения вдох/выдох.

Перед началом исследования каждому больному подбирали оптимальный уровень установочного ПДКВ, оптимальное отношение вдоха к выдоху, при котором отмечались максимальные показатели оксигенации артериальной крови и транспорта кислорода. Обследование больных проводили в условиях ИВЛ с управляемым объемом, нисходящей формой

Таблица 1

Распределение больных по полу, возрасту и причине развития острого респираторного дистресс-синдрома (*n*=24)

Возрастная группа	21—35 лет		35—50 лет		50—65 лет	
Пол	муж	жен	муж	жен	муж	жен
Абдоминальный сепсис	—	—	1	2	2	—
Тупая травма груди, ушиб легких	1	—	2	—	1	—
Аспирационный пневмонит	—	7	1	2	1	—
Геморрагический шок	—	1	—	—	2	1
ИТОГО	1	8	4	4	6	1

пикового инспираторного потока, ДО 6—8 мл/кг массы тела, $P_{тр.\ пик.} < 35$ см вод. ст.

У всех обследованных больных терапия была стандартизирована.

Распределение обследованных больных по основным заболеваниям, ставшими причиной развития ОРДС, полу и возрасту представлено в табл. 1.

Протокол исследования.

Обследованные больные были разделены на 2 группы.

- Группа А — больные, которым проводили респираторную поддержку в соответствии с концепцией «безопасная ИВЛ» с эндобронхиальным применением Сурфактанта-BL.

Сурфактант-BL вводили эндобронхиально с помощью фиброоптического бронхоскопа. Суточная доза Сурфактанта-BL составляла 12 мг/кг массы тела (по 6 мг/кг через 12 часов 2 раза в сутки). Эмульсию Сурфактанта-BL готовили строго в соответствии с рекомендациями производителя.

Перед эндобронхиальным введением выполняли тщательную санацию трахеобронхиального дерева посредством фиброоптического бронхоскопа. После чего, через специальный канал бронхоскопа в левый и правый главные бронхи вводили равное количество приготовленной эмульсии (всего 25—35 мл) равномерно, начиная с дистальных отделов трахеобронхиального дерева.

Терапию Сурфактантом-BL продолжали до стойкого улучшения газообмена в легких и достижения $PaO_2/FiO_2 \geqslant 300$.

- Группа В — больные, которым проводили респираторную поддержку в соответствии с концепцией «безопасная ИВЛ» и выполнением санационной фибробронхоскопии (ФБС) 2 раза в сутки через 12 часов.

У обследованных больных регистрировали показатели респираторного паттерна, биомеханических характеристик лёгких, газового состава артериальной и смешанной венозной крови, кардиогемодинамики, индекс повреждения легких в течение всего периода проведения контролируемой ИВЛ. Оценивали динамику среднесуточных значений изучаемых показателей, продолжительность контролируемой ИВЛ, сроки отлучения от респиратора, общую продолжительность респираторной поддержки, продолжительность пребывания в ОРИТ, внутрибольничную летальность.

Мониторинг давлений в дыхательных путях и торакопульмональной податливости проводился респираторами автоматически. Анализ газового состава крови выполняли на газоанализаторе AVL-550, «Radiometr» (Дания). Индекс повреждения легких рассчитывали по шкале степени тяжести повреждения легких J. F. Murray et al. (1984). Показатели кардиогемодинамики (за исключением АД) регистрировали инвазивно с помощью катетера Сван-Ганца; пробы смешанной венозной крови брали из легочной артерии через дистальный канал катетера Сван-Ганца; артериальной крови — из бедренной артерии.

Показатели, полученные на этапах исследования, обрабатывали статистически. Статистический анализ был выполнен с использованием пакета компьютерных программ Excel 5.0 (MS).

Результаты и обсуждение

В первых исследованиях ОРДС высказывались предположения, что одной из основных причин развития и прогрессирования ОДН у взрослых больных является дефицит сурфактанта, как и при респираторном дистресс-синдроме новорожденных (болезнь гиалиновых мембран) [1, 10]. Последующие работы не выявили абсолютного дефицита сурфактанта у взрослых больных с ОПЛ и ОРДС, хотя исследование бронхоальвеолярных смывов у погибших больных показало нарушение биохимических и функциональных свойств сурфактанта [11—14]. Современные исследования показали, что у больных с ОРДС в результате развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и локального неспецифического воспалительного процесса в легких происходит повреждение сурфактанта и нарушается процесс его синтеза [1, 14—16]. Выявлены механизмы повреждения сурфактанта и легких у больных с ОРДС в условиях ИВЛ в результате развития респиратор-ассоциированного повреждения легких VALI, и респиратор-ассоциированного системного воспаления — VASI [5, 17—23]. Учитывая вышесказанное, в настоящее время многие исследователи считают целесообразным применение экзогенного сурфактанта, в качестве заместительной терапии у больных с ОРДС в условиях ИВЛ, как для улучшение газообмена в легких, так и с целью уменьшения повреждения легких [4, 10—12, 16, 24—27].

Впервые доказательства клинической эффективности применения экзогенного сурфактанта были получены Horbar J. D. и соавт. (1989) у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом, что легло в основу применения данной терапевтической стратегии у новорожденных с болезнью гиалиновых мембран [13, 26, 28]. На основании полученных положительных результатов применения экзогенного сурфактанта, как заместительной терапии, при лечении новорожденных с респираторным дистресс-синдромом, использование данного метода было предложено в лечении взрослых больных с ОПЛ и ОРДС.

Предполагается, что экзогенный сурфактант стабилизирует альвеолярную стенку, предотвращает коллапс альвеол, увеличивая тем самым объем функционирующей паренхимы легких, при этом давление в дыхательных путях снижается [2, 6, 11, 29, 30]. Практически все исследования по применению экзогенных сурфактантов демонстрируют рост торакопульмональной податливости

Таблица 2

Динамика изучаемых показателей на этапах исследования у больных группы А (n=14) $M\pm\sigma$

Показатели (единицы измерения)	Этапы исследования					
	После эндотрахеального введения Сурфактанта-BL через фиброоптический бронхоскоп					
	I	II	III	IV	V	VI
	Исходные значения	30 минут	2 часа	6 часов	12 часов	24 часа
PaO_2/FiO_2 (мм рт. ст.)	157,7±14,6	154,1±14,8$^{\#\#}$	172,4±12,9$^{**\#\#}$	214,1±14,1$^{**\#\#}$	191,4±13,0$^{**\#\#}$	170,6±13,2$^{**\#}$
$PaCO_2$ (мм рт. ст.)	35,1±4,0	36,2±3,9$^{\#\#}$	32,1±4,1$^{\#\#}$	29,8±2,9$^{**\#\#}$	32,0±3,6 $^{*\#\#}$	33,4±3,7$^{*\#}$
Qs/Qt (%)	23,0±2,6$^{\#\#}$	24,2±1,5$^{\#\#}$	19,0±1,6$^{**\#\#}$	15,4±1,7$^{**\#\#}$	16,8±1,8$^{**\#\#}$	18,6±1,7$^{**\#\#}$
С (мл/см вод. ст.)	42,1±3,8	39,6±2,9	44,3±3,6*	48,8±2,9**	47,4±3,1**	44,5±3,8*
МОВ (л/мин)	12,4±3,4	12,3±3,5	12,4±3,3	12,5±3,4	12,5±3,4	12,4±3,4
Ртр. пик. (см вод. ст.)	25,6±2,6	25,8±2,5$^{\#\#}$	22,1±2,6$^{\#}$	21,0±2,4$^{\#}$	21,2±2,5$^{\#}$	21,4±2,4$^{\#\#}$
Ртр. ср. (см вод. ст.)	13,4±1,8	13,6±1,8	13,0±1,8	13,0±1,8	13,1±1,8	13,1±1,8
SaO_2 (%)	95,1±1,2$^{\#}$	94,3±1,3	96,6±1,2**	98,7±1,2$^{**\#\#}$	98,2±1,3$^{**\#\#}$	97,0±1,3$^{**\#}$
SvO_2 (%)	58,6±3,2	56,1±3,3	60,3±2,9$^{\#}$	60,3±2,8$^{\#}$	60,7±2,9$^{\#}$	60,4±2,9$^{\#}$
ЧСС (1/сек)	93,4±3,5	110,1±3,2$^{**\#\#}$	102,2±3,0$^{\#\#}$	98,3±3,1$^{\#\#}$	101,8±3,2	102,6±3,2
УИ (мл/м^2)	56,7±3,4$^{\#\#}$	57,1±3,5$^{\#\#}$	56,4±3,6$^{\#\#}$	55,9±3,6$^{\#\#}$	56,7±4,7$^{\#\#}$	56,7±4,7
СИ (л/м^2)	5,6±0,6$^{\#\#}$	5,9±0,4	5,4±0,5	5,1±0,2**	5,4±0,4$^{\#\#}$	5,4±0,4$^{\#\#}$
АДср. (мм рт. ст.)	72,8±4,2$^{\#\#}$	74,5±3,4$^{\#\#}$	75,6±4,2$^{\#\#}$	76,0±4,4$^{\#\#}$	74,8±4,7$^{\#\#}$	73,8±4,8$^{\#\#}$
ДЛАср. (мм рт. ст.)	32,1±2,8$^{\#\#}$	33,3±2,6$^{\#\#}$	29,9±2,9$^{\#}$	27,9±2,6**	26,0±2,8**	26,4±2,9**
ЦВД (мм рт. ст.)	11,2±2,0	11,4±2,2	10,3±2,1	10,1±2,2	10,0±2,2	10,4±2,4
ДЗЛК (мм рт. ст.)	16,0±1,0$^{\#\#}$	16,1±0,9$^{\#\#}$	14,4±1,2$^{**\#\#}$	14,0±1,1$^{**\#\#}$	13,8±1,0$^{**\#\#}$	13,9±1,1$^{**\#\#}$
ИПС (дин•с•см$^{-5}$)	1244,1±54,2$^{\#\#}$	1202,2±49,0$^{*\#\#}$	1320,0±51,1$^{**\#\#}$	1411,6±39,4$^{**\#\#}$	1370,3±44,7$^{**\#\#}$	1316,3±49,2$^{**\#\#}$
ИЛС (дин•с•см$^{-5}$)	282,3±9,6$^{\#\#}$	269,4±9,2**	284,6±9,3$^{\#}$	291,3±8,3$^{\#\#}$	279,1±9,0$^{\#\#}$	280,3±9,2$^{\#\#}$
$ИТО_2$ (мл/мин•м^2)	592,1±13,1	589,3±12,6$^{\#\#}$	593,1±12,7$^{\#\#}$	598,4±10,6	594,6±11,2	579,7±11,3
$ИПО_2$ (мл/мин•м^2)	174,7±15,4	164,8±14,1$^{\#}$	165,7±13,9	170,1±12,9	177,9±13,3	170,8±13,6

Примечание. * — достоверные изменения по отношению к I этапу (p<0,05); ** — достоверные изменения по отношению к I этапу (p<0,01); $^{\#}$ — достоверность изменений по сравнению с контрольной группой В (p<0,05); $^{\#\#}$ — достоверность изменений по сравнению с контрольной группой В (p<0,01).

и улучшение оксигенации крови в легких. В нашем исследовании у больных группы А в среднем через 30 минут после эндобронхиального введения Сурфактанта-BL происходило некоторое ухудшение показателей газообмена и биомеханических свойств легких. Отмечалась тенденция к снижению индекса оксигенации и торакопульмональной податливости, тенденция к росту $PaCO_2$, фракции внутрилегочного венозного примешивания и Ртр.пик по сравнению с исходными значениями (табл. 2, этап II). При этом достоверно увеличивалась ЧСС (p<0,01), снижались ИПС (p<0,05) и ИЛС (p<0,01), без достоверных изменений оставались величины СИ, транспорта и потребления кислорода (табл. 2, этап II). Подобные отрицательные эффекты эндобронхиальной терапии посредством ФБС у больных с ОПЛ/ОРДС хорошо известны [2, 3, 10]. Действительно, разгерметизация дыхательного контура, гиповентиляция и эндотрахеальное введение препаратов при фиброоптической бронхоскопии ведет к коллабированию нестабильных альвеол, увеличению сопротивления в дыхательных, нарушению регионарных вентиляционно-перфузионных отношений и ухудшению газообмена в легких.

Далее у больных группы А происходило улучшение показателей газообмена и биомеханических свойств легких, и в среднем через 40—60 минут после эндобронхиального введения Сурфактанта-BL показатели газообмена и кардиогемодинамики возвращались к исходным значениям.

В последующем показатели газообмена в легких постепенно улучшались, и в среднем через 2 часа после эндобронхиального введения Сурфактанта-BL у больных группы А торакопульмональная податливость, индекс оксигенации, фракция внутрилегочного венозного примешивания и сатурация артериальной крови достоверно превышали эти показатели в начале исследования (p<0,05 и p<0,01, соответственно) (табл. 2, этап III). У больных группы А на III этапе исследования достоверно, по сравнению с исходными значениями, снижалось ДЗЛК, увеличивалось ИПС, без достоверных изменений оставались параметры доставки и потребления кислорода (p<0,01) (табл. 2, этап III). При этом отмечалась тенденция к росту $C_{стат}$, снижению $P_{тр.\ пик.}$ и $PaCO_2$, (табл. 2, этап III).

Максимальное увеличение торакопульмональной податливости и оксигенации крови в легких у больных группы А отмечали в среднем через 6 часов после эндобронхиального введения Сурфактанта-BL (прирост $C_{стат.}$ и PaO_2/FiO_2 в среднем на 16 и 35,8% по сравнению с исходными значениями, соответственно) (табл. 2, этап IV). На этом этапе исследования отмечалось достоверное, по сравнению с исходными значениями, увеличение SaO_2, снижение Qs/Qt, $PaCO_2$ (p<0,01), тенденция к снижению $P_{тр.пик.}$ (табл. 2, этап IV). В результате существенного улучшения биомеханических свойств легких и оксигенации крови в легких на этом этапе исследования улучшались показатели легочной кардиогемодинамики: достоверное, по сравнению с исходны-

Таблица 3

Динамика изучаемых показателей на этапах исследования у больных группы А (n=10) $M \pm \sigma$

Показатели (единицы измерения)	Этапы исследования После выполнения санационной фиброоптической бронхоскопии					
	I	II	III	IV	V	VI
	Исходные значения	30 минут	2 часа	6 часов	12 часов	24 часа
PaO_2/FiO_2 (мм рт. ст.)	161,4±12,1	122,3±11,8*	149,2±11,9	157,6±12,1	154,8±12,4	156,7±12,5
$PaCO_2$ (мм рт. ст.)	35,2±3,3	49,2±3,2*	36,9±3,8	36,4±3,7	36,2±3,8	35,8±3,8
Qs/Qt (%)	20,1±2,5	32,3±3,2*	24,2±3,2	21,6±2,1	20,4±2,1	20,7±2,5
С (мл/см вод. ст.)	43,1±3,2	32,4±2,4*	36,8±3,1	38,4±2,6	42,1±2,2	42,8±2,1
МОВ (л/мин)	13,2±1,0	13,0±1,7	13,1±1,5	13,1±1,4	13,1±1,4	13,1±1,5
$P_{тр.пик.}$ (см вод. ст.)	24,8±1,9	30,2±1,7*	24,8±2,1	23,1±1,2	23,2±1,4	23,8±1,2
$P_{тр.ср.}$ (см вод. ст.)	12,2±1,1	13,8±1,1	12,6±1,1	12,2±1,3	12,2±1,1	12,6±1,3
SaO_2 (%)	96,4±1,1	94,2±1,3	95,6±1,3	95,8±1,1	96,0±1,1	95,6±1,1
SvO_2 (%)	58,4±2,2	55,1±2,3	57,2±2,1	57,6±2,1	58,1±2,3	58,1±2,1
ЧСС (1/мин)	96,2±2,2	116,8±4,1*	108,4±3,2	104,4±2,6	102,8±3,2	101,7±3,1
УИ (мл/м^2)	48,8±2,4	49,2±3,1	49,4±2,4	48,8±2,6	48,2±2,1	48,5±2,3
СИ (л/м^2)	4,7±0,3	5,8±0,2*	5,1±0,2	4,9±0,3	4,7±0,3	4,7±0,2
АДср. (мм рт. ст.)	80,1±2,3	84,3±3,3	81,4±3,1	82,2±3,7	80,4±3,1	80,8±3,1
ДЛАср. (мм рт. ст.)	26,3±2,1	28,8±2,6	27,4±2,1	26,8±2,1	26,1±2,3	25,7±2,4
ЦВД (мм рт. ст.)	9,8±2,6	11,3±2,2	10,2±2,3	10,3±2,5	9,6±2,1	9,8±2,7
ДЗЛК (мм рт. ст.)	12,1±1,1	13,8±1,3	12,4±1,5	12,5±1,3	11,8±1,7	12,2±1,6
ИПС (дин•с•см$^{-5}$)	1788,6±38,8	1698,2±34,6	1684,2±39,3	1698±36,5	1758,4±31,6	1751,8±37,4
ИЛС (дин•с•см$^{-5}$)	256,8±7,2	267,6±6,6	271,4±8,1	265,5±6,9	262,2±6,8	264,1±7,6
$ИТО_2$ (мл/мин•м^2)	594,4±11,3	558,6±11,4	569,3±11,3	587,1±11,9	588,6±11,5	590,1±11,7
$ИПО_2$ (мл/мин•м^2)	178,9±12,2	150,2±12,7	163,4±11,9	172,6±12,5	176,4±12,7	178,5±12,1

Примечание. * — достоверные изменения параметров по отношению к I этапу (p<0,05).

ми значениями, снижение $ДЛА_{ср.}$, ДЗЛК, СИ, рост ИПС (p<0,01), без достоверных изменений бюджета кислорода (табл. 2, этап IV). Эти немедленные положительные эффекты применения экзогенных сурфактантов большинство исследователей объясняют увеличением объема функционирующей паренхимы легких за счет вовлечения в газообмен нестабильных альвеол, улучшением биомеханических свойств легких и вентиляционно-перфузионных отношений, уменьшением гипоксической легочной вазоконстрикции и системных отрицательных эффектов гипоксемии, а так же проявлением локальных цитопротекторных свойств сурфактанта-BL. Постепенное (в течение нескольких часов) улучшение биомеханических характеристик легких, показателей газообмена и кардиогемодинамики, по-видимому, объясняется постепенным распределением сурфактанта-BL по легочным компартментам.

В дальнейшем (в среднем через 8—10 часов после фибробронхоскопического эндобронхиального введения Сурфактанта-BL) у большинства больных группы А оксигенация крови в легких начинала снижаться (табл. 2, этап V). Следует отметить достаточно продолжительную эффективность Сурфактанта-BL. Так даже через 12 часов после фибробронхоскопического эндобронхиального введения Сурфактанта-BL у больных группы А торакопульмональная податливость, индекс оксигенации, сатурация артериальной крови оставались достоверно выше, а фракция внутрилегочного венозного примешивания и $PaCO_2$ достоверно ниже исходных значений этих показателей (p<0,01 и p<0,05, соответственно) (табл. 2, этап V). Так же на этом этапе исследования у больных группы А ДЛА и ДЗЛК оставались достоверно ниже, а ИПС достоверно выше значений этих показателей в начале исследования (p<0,01 и p<0,05, соответственно) (табл. 2, этап V).

Последующие введения Сурфактанта-BL у больных группы А так же сопровождались стабильным улучшением показателей газообмена в легких. Мы не выявили достоверных различий в величине прироста индекса оксигенации при последующих введениях Сурфактанта-BL. Однако следует отметить, что у больных группы А через 24 часа после начала терапии Сурфактантом-BL торакопульмональная податливость, индекс оксигенации, сатурация артериальной крови были достоверно выше, а $PaCO_2$, Qs/Qt, были достоверно ниже этих показателей в начале исследования (p<0,01 и p<0,05, соответственно) (табл. 2, этапы VI). При этом ДЛА и ДЗЛК оставались достоверно ниже, а ИПС достоверно выше значений этих показателей в начале исследования (p<0,01 и p<0,05, соответственно) (табл. 2, этап VI).

Согласно протоколу исследования, мы вводили Сурфактант-BL до увеличения индекса оксигенации более 300. Следует отметить, что у всех больных группы А после прекращения введения Сурфактанта-BL не отмечали снижения индекса оксигенации. Терапия Сурфактантом-BL у этих больных продолжалась в среднем в течение 3-х суток.

У больных группы В после выполнения санационной ФБС происходило закономерное ухудшение показателей газообмена, биомеханических характеристик легких с соответствующими компенсаторными изменениями показателей кар-

Таблица 4

Динамика среднесуточных значений показателей у больных групп А (*n*=14) и В (*n*=10), *M*±*σ*

Показатели (единицы измерения)	Исходные значения	1-е сутки	2-е сутки	4-е сутки	6-е сутки	8-е сутки	10-е сутки
			Группа А				
PaO_2/FiO_2 (мм рт. ст.)	157,7±14,6	170,6±13,2*	238,4±12,2**	312,8±14,7**	348,8±13,5**	374,2±15,4*	392,4±12,6*
$PaCO_2$ (мм рт. ст.)	35,1±4,0	33,4±3,7	33,3±3,2	32,2±3,1	33,1±3,0	33,8±3,2	34,5±3,2
МОВ (л/мин)	12,4±3,4	12,0±3,4	11,4±1,6	10,6±1,4*	10,4±1,1*	9,6±1,1**	9,0±0,8**
$P_{тр.пик.}$ (см вод. ст.)	25,6±2,6	21,4±2,4	21,4±1,2*	20,2±1,1**	18,4±1,2**	18,0±1,1**	16,1±1,1**
$P_{тр.ср.}$ (см вод. ст.)	13,4±1,8	13,1±1,8	12,4±1,2	11,6±1,2	11,1±1,4*	10,0±0,6**	9,2±0,8**
$C_{стат.}$ (мл/см вод. ст.)	42,1±3,8	44,5±3,8	48,8±2,6**	54,6±2,4**	56,4±2,2**	58,8±1,4**	62,8±1,2**
Степень повреждения лёгких по J. Murray (баллы)	2,5	2,5	2,0	2,0*	1,75**	1,5**	1,25**
			Группа В				
PaO_2/FiO_2 (мм рт. ст.)	161,4±12,1	156,7±13,5	172,2±14,4	206,8±14,4	242,6±14,8	264,2±13,8	298,6±12,4
$PaCO_2$ (мм рт. ст.)	35,2±3,3	35,8±3,8	33,8±3,1	34,4±3,2	34,2±3,1	34,6±3,1	34,4±2,3
МОВ (л/мин)	12,2±1,1	12,6±1,3	12,2±1,42	12,8±1,6	12,2±1,2	11,8±1,2	11,4±1,3
$P_{тр.пик.}$ (см вод. ст.)	24,8±1,9	23,8±1,2	24,1±1,1	23,6±1,2	22,4±2,1	21,5±1,3	20,6±1,2
$P_{тр.ср.}$ (см вод. ст.)	13,2±1,0	13,1±1,5	13,4±1,6	12,8±1,6	12,4±1,4	11,8±1,6	11,6±1,6
$C_{стат.}$ (мл/см вод. ст.)	43,1±3,2	42,8±2,1	42,4±3,1	44,8±3,6	46,6±3,4	47,4±3,6	48,4±3,8
Степень повреждения лёгких по J. Murray (баллы)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,25	2,25

Примечание. * — достоверность различий среднесуточных значений изучаемых показателей у больных группы А по сравнению с группой В ($p<0,05$); ** — достоверность различий среднесуточных значений изучаемых показателей у больных группы А по сравнению с группой В ($p<0,01$).

диогемодинамики, что объясняется агрессивностью данной процедуры, разгерметизацией системы респиратор-больной, гиповентиляцией, коллапсом альвеол (табл. 3, этап II). Так, в среднем через 30 минут после санационной ФБС у больных группы В отмечалось достоверное, по сравнению с исходом, снижение индекса оксигенации, торакопульмональной податливости, рост Qs/Qt, $PaCO_2$, $P_{тр.пик.}$ ($p<0,05$), а так же достоверное, по сравнению с исходом, увеличение ЧСС, СИ, без достоверных изменений транспорта и потребления кислорода ($p<0,05$) (табл. 3, этап II).

Следует отметить, что после выполнения санационной ФБС с последующим эндобронхиальным введением Сурфактанта-BL у больных группы А индекс оксигенации был достоверно выше, а $PaCO_2$ и $P_{тр.пик.}$ достоверно ниже, чем у больных группы В на аналогичном этапе исследования ($p<0,05$) (табл. 2, 3, этап II). Кроме того, у больных группы А через 30 минут после выполнения санационной ФБС и введения Сурфактанта-BL ЧСС, $АД_{ср.}$, ИПС были достоверно ниже, а УИ, $ИТО_2$, $ИПО_2$ достоверно выше значений этих показателей у больных группы В после выполнения санационной ФБС ($p<0,05$ и $p<0,01$) (табл. 2, 3, этап II). Таким образом, санационная ФБС с эндотрахеальным введением Сурфактанта-BL является менее агрессивной процедурой, по сравнению с традиционной ФБС, и не сопровождается столь выраженным ухудшением газообмена в легких.

Соответственно на последующих этапах исследования у больных группы А показатели легочной биомеханики, газообмена в легких, кардиогемодинамики, кислородного баланса были «лучше» этих показателей у больных группы В (табл. 2, 3, этапы III, IV, V, VI).

Кроме способности снижать поверхностное натяжение на границе раздела между альвеолярным эпителием и газом альвеолярного пространства, экзогенные сурфактанты уменьшают риск развития нозокомиальной пневмонии и степень неспецифического легочного воспалительного ответа [4, 16, 19, 24, 31]. Экзогенные сурфактанты оказывают цитопротекторный эффект на все структуры трахеобронхиального дерева и альвеоло-капиллярной мембраны, стимулируют репаративные процессы клеточных элементов легочной ткани, мукоцилиарный клиренс, синтез эндогенного сурфактанта, фагоцитоз альвеолярных макрофагов, связывают некоторые бактерии и вирусы, агрегируют липополисахарид грам-отрицательных бактерий, способствуют реутилизации липидов альвеолоцитами II типа и т. д. [5, 6, 8, 23, 27, 29, 32]. Имеются данные, что применение экзогенных сурфактантов в комплексе интенсивной терапии больных с ОРДС позволяет контролировать респиратор-ассоциированное повреждение легких (VALI) и респиратор-ассоциированное системное воспаление (VASI) [12, 14, 16, 19, 25, 27, 33]. Все это способствует более эффективному восстановлению функций поврежденных легких.

Результаты нашего исследования корреспондируют с вышеизложенными литературными данными. Так, выполненный анализ динамики среднесуточных показателей газообмена выявил, что у больных группы А в среднем через 2-е суток введения Сурфактанта-BL индекс оксигенации и торакопульмональная податливость были достоверно выше по сравнению с больными группы В ($p<0,05$) (табл. 4). Кроме того, у больных группы А даже после прекращения введения Сурфактанта-BL среднесуточ-

Таблица 5

Продолжительность респираторной поддержки, пребывания в ОИТ и летальности больных групп А (n=14) и В (n=10), $M \pm \sigma$

Группа больных	Продолжительность респираторной поддержки (сут)	Продолжительность пребывания в ОИТ (сут)	Летальность (больных в группе / %)
А	10,4±1,4*	17,4±1,2*	4/28,6
В	19,2±2,6	24,6±2,6*	3/30

Примечание. * — достоверность различий показателей между группами А и В (p<0,01).

ное увеличение индекса оксигенации было более выраженным, чем у больных группы В (табл. 4). Результаты исследования показали, что у больных группы А, начиная с 4-х суток исследования пиковое и среднее давления в дыхательных путях, а так же минутный объем вентиляции (МОВ) были достоверно ниже, чем у больных группы В (p<0,05) (табл. 4). С 4-х суток исследования у больных группы А индекс повреждения легких, оцененный по шкале J. F. Murray, был достоверно ниже, чем у больных группы В (p<0,05) (табл. 4). В табл. 4 приведены результаты среднесуточной динамики изучаемых показателей в течение 12 суток исследования, так как у большинства больных группы А к 10—12-м суткам исследования респираторная поддержка была прекращена, или проводилась ВИВЛ (инвазивная или масочная).

В нашем исследовании продолжительность контролируемой ИВЛ, периода отключения от респиратора и сроки общей респираторной поддержки у больных группы А были достоверно меньше, чем у больных группы В (p<0,05) (10,4 и 19,2 суток, соответственно) (табл. 5).

Закономерным результатом сокращения продолжительности респираторной поддержки у больных группы А стало достоверное (p<0,05) уменьшение сроков пребывания в ОРИТ больных этой группы по сравнению с больными группы В: 17,4 и 24,6 суток, соответственно (табл. 5).

Следует отметить, что у больных группы А на протяжении исследования не были зарегистрированы случаи развития нозокомиальной и/или респиратор-ассоциированной пневмонии. Тогда, как у 3 больных группы В (30%) в среднем на 3—5-е сутки исследования появились клинико-лабораторные признаки трахеобронхита III степени тяжести и двусторонней пневмонии.

Таким образом, результаты нашего исследования показывают, что применение Сурфактанта-BL не только улучшает газообмен в легких, но и позволяет уменьшить «агрессивность» респираторной поддержки, что способствует более эффективному восстановлению функций легких, а так же снижению риска развития легочных гнойно-септических осложнений и, соответственно, затрат на их лечение.

Имеются сообщения о различиях эффективности применения некоторых не респираторных методов терапии острого паренхиматозного повреждения легких, в том числе и экзогенных сурфактантов, у больных с прямым и не прямым повреждением легких (pulmonary and extrapulmonary ARDS) [2, 3]. Следует отметить, что обследованные нами больные были гетерогенными в отношении причин развития ОРДС (табл. 1). Мы не выявили достоверных различий эффективности применения Сурфактанта-BL как в отношении улучшения газообмена в легких, так и в сроках ИВЛ, пребывания в ОРИТ и летальности у всех обследованных группы А.

Продолжаются дискуссии относительно эффективности терапии сурфактантом в зависимости от сроков ее начала от момента развития ОПЛ/ОРДС, и/или начала ИВЛ [2, 8, 9, 10, 13, 19]. Согласно протоколу исследования, мы начинали вводить Сурфактант-BL не позднее 24 часов после снижения PaO_2/FiO_2<200 (в среднем через 14 часов). Поэтому по результатам нашего исследования нельзя дать ответ на данный вопрос. Однако наш опыт более позднего применения Сурфактанта-BL (в период от 24 до 48—72 часов от момента снижения PaO_2/FiO_2<200, и/или факта аспирации желудочным содержимым) у больных с ОРДС различного генеза показывает значительное снижение его эффективности в отношении газообмена в легких: от недостоверного повышения индекса оксигенации, до отсутствия каких-либо изменений показателей газообмена в легких после однократного введения Сурфактанта-BL в стандартной дозе. Таким образом, можно предположить, что своевременное (не позднее 24 часов от момента снижения PaO_2/FiO_2<200, и/или аспирации желудочным содержимым) применение Сурфактанта-BL является принципиальным моментом, обеспечивающим эффективность этой терапии.

Несмотря на интенсивное исследование и широкое клиническое применение экзогенных сурфактантов (в некоторых западных клиниках изучается и применяется уже третье поколение синтетических сурфактантов), имеются противоречивые данные относительно выживаемости больных с ОРДС при их использовании [11, 30, 34, 35]. В настоящее время имеется только четыре законченных рандомизированных, контролируемых исследования применения экзогенных сурфактантов у больных с ОРДС. Так аэрозольное применение синтетического сурфактанта (Exosurf) (13,5 мг/мл DPPS) у взрослых больных с ОРДС в тече-

ние 5 дней (112 мг/кг/сут) не показало различий в летальности, продолжительности респираторной поддержки у больных в исследуемой и контрольной группах [34]. Исследование применения модифицированного сурфактанта животного происхождения Survanta у больных с ОПЛ/ОРДС в различных дозах (50 мг/кг восьмикратно, 100 мг/кг четырехкратно и 100 мг/кг восьмикратно) в течение 28 дней показало не только улучшение газообмена в легких, но и снижение летальности больных в группе, получавших средние дозы сурфактанта (100 мг/кг четырехкратно), по сравнению с контрольной группой больных (18,8 и 43,8%, соответственно) [11]. В 2001 году были выполнены две большие части третьей фазы клинического исследования синтетического сурфактанта Venticute (Европа и Южная Африка, n=224) [24]. В обоих группах, получавших сурфактант отмечалось улучшение оксигенации крови в легких, однако продолжительность респираторной поддержки и летальность в исследуемых и контрольных группах достоверно не отличались. Последующий анализ показал, что у больных с ОРДС вследствие пневмонии и/или аспирации (n=154), получавших сурфактант, летальность была меньше по сравнению с контрольной группой (38,5 и 25,9% в Северной Америке, 39 и 25,5% в Европе и Южной Африке, соответственно).

В нашем исследовании мы не получили достоверных различий летальности больных в группах А и В (28,6 и 30%, соответственно) (табл. 5). Полученные нами данные частично коррелируют с результатами вышеописанных исследований. Следует отметить, что у всех погибших больных не было критической гипоксемии, а причинами летальных исходов стали сепсис, полиорганная недостаточность с доминированием сердечно-сосудистой и печеночно-почечной. Эти результаты еще раз подтверждают данные о том, что у больных с ОПЛ/ОРДС предикторами летальности является не гипоксемия, а более сложные патогенетические механизмы (нарушения кислородного баланса организма, клеточные и субклеточные нарушения регуляции гомеостаза и т. д.).

Кроме того, в нашем исследовании у больных контрольной группы В на фоне проводимой интенсивной терапии и «безопасной ИВЛ» мы получили достаточно низкую летальность (30%), по сравнению со среднестатистическими показателями летальности у данного контингента больных (34—71%). С другой стороны, необходимо большое число наблюдений, так как при использовании Сурфактанта-BL более эффективное улучшение газообмена и восстановление функции легких, сокращение сроков респираторной поддержки и пребывания в ОРИТ, по-видимому, в конечном итоге, должно статистически достоверно сказаться на снижении летальности этих больных. Нельзя не учитывать и тот факт, что при использовании Сурфактанта-BL сокращение продолжительности респираторной поддержки и пребывания в ОРИТ снижает расходы на лечение этих больных.

Нами были выявлены различия эффективности улучшения оксигенации крови в легких у больных с различными исходными значениями PaO_2/FiO_2. Так у обследованных больных с исходным PaO_2/FiO_2>150 (8 больных с ОРДС вследствие аспирации желудочным содержимым, тупой травмой груди, сепсисом) максимальный прирост индекса оксигенации (IV этап исследования) в среднем составил 56% от исходных значений (p<0,05). Тогда как у больных с исходным PaO_2/FiO_2<150 (6 больных с ОРДС, развившимся после аспирации желудочным содержимым, тупой травмы груди, кровопотери, сепсиса) индекс оксигенации на IV этапе исследования недостоверно увеличился в среднем только на 18%. Можно предположить, что меньшая эффективность эндобронхиального применения Сурфактанта-BL у больных с тяжелыми нарушениями газообмена в легких обусловлена более выраженным процессом ателектазирования, по сравнению с больными с менее поврежденными легкими, что ухудшает распределение сурфактанта в легких. В литературных источниках мы не нашли аналогичных результатов.

Действительно, неравномерное распространение сурфактанта по трахеобронхиальному дереву и легочным компартментам снижает эффективность этого метода, особенно у больных с тяжелым паренхиматозным повреждением легких и нарушением проходимости трахеобронхиального дерева. У этих больных большая часть вводимого сурфактанта попадает в вентилируемые участки легких, еще больше увеличивая их растяжимость, что так же может быть причиной развития баро- и волюмотравмы, бронхообструкции. Решение проблемы эффективного распределения искусственных сурфактантов по трахеобронхиальному дереву и в поврежденных легких может принципиально изменить ситуацию. Есть сообщения о более эффективном аэрозольном способе введения экзогенного сурфактанта больным с ОРДС [35]. Это диктует необходимость проведения каких-либо дополнительных мероприятий при эндобронхиальном введении сурфактанта: маневр открытия легких, прон-позиция, кинетическая терапия и др., а так же продолжения исследований в этом направлении.

Таким образом, литературные данные и результаты нашего исследования показывают, что своевременное применение экзогенных сурфактантов и, в частности Сурфактанта-BL, сопровождается эффективным улучшением газообмена в легких у большинства больных с ОРДС. Однако такие отсроченные положительные эффекты применения сурфактантов, как сокращение сроков

ИВЛ, пребывания в ОРИТ, снижение летальности, отмечаются далеко не у всех больных. Мультифакторный патогенез ОРДС и отсутствие четких представлений о сложных и взаимозависимых патологических механизмах развития острого паренхиматозного поражения легких затрудняет разработку алгоритма применения экзогенного сурфактанта (сроки начала терапии, дозы, кратность, продолжительность применения и т. д.). По-видимому, применение экзогенных сурфактантов на ранних стадиях ОПЛ и ОРДС позволяет более эффективно улучшать газообмен, контролировать неспецифическую воспалительную реакцию в легких, уменьшать агрессивность ИВЛ и, в конечном итоге, улучшить результаты лечения данного контингента больных.

Следует подчеркнуть, что эффективность любых лекарственных препаратов и методов лечения (особенно интенсивной терапии у больных в критическом состоянии) в большой степени зависит от правильности их применения (показания, противопоказания, возможные осложнения, своевременное начало, протокол, и пр.), а так же от квалификации и опыта медперсонала. И зачастую неаргументированное и непрофессиональное использование препаратов и методов может не только не улучшить состояние больного, но и привести к противоположному результату. Поэтому интенсивную терапию больных с ОПЛ/ОРДС и ПОН следует проводить в ОРИТ многопрофильных стационаров с большим опытом лечения данного контингента больных.

Выводы

1. У взрослых больных с ОРДС в условиях искусственной вентиляции легких раннее эндобронхиальное введение Сурфактанта-BL (в течение 6—24 часов от момента снижения PaO_2/FiO_2 менее 200) в дозе 6 мг/кг два раза в сутки с интервалом 12 часов сопровождается улучшением биомеханических свойств легких, увеличением оксигенации артериальной крови, снижением частоты легочных гнойно-септических осложнений, сокращением сроков респираторной поддержки и пребывания в отделении реанимации.

2. При эндобронхиальном введении Сурфактанта-BL у больных с ОРДС различного генеза с исходным $PaO_2/FiO_2>150$ отмечается больший прирост индекса оксигенации (в среднем на 56%), чем у больных с исходным $PaO_2/FiO_2<150$ (в среднем на 18%).

Литература

1. *Власенко А. В.* Этиология и патогенез острого паренхиматозного поражения легких у больных в критическом состоянии. В кн.: Фундаментальные проблемы реаниматологии. Тр. ГУ НИИ Общей реаниматологии РАМН. Т. 3. М.; 2003. 36—58.
2. *Власенко А. В., Закс И. О., Мороз В. В.* Нереспираторные методы терапии синдрома острого паренхиматозного поражения легких. Ч. 1. Вестн. интенс. тер. 2001; 2: 31—38.
3. *Власенко А. В., Закс И. О., Мороз В. В.* Нереспираторные методы терапии синдрома острого паренхиматозного поражения легких. Ч. 2. Вестн. интенс. терапии 2001; 3: 3—11.
4. *Гранов А. М., Розенберг О. А., Цыбулькин Э. К. и др.* Медицина критических состояний. Сурфактант-терапия респираторного дистресс-синдрома взрослых (Результаты многоцентровых испытаний). Вестн. РАМН 2001; 5: 34—38.
5. *Ерохин В. В., Ловачева О. В., Лепеха Л. Н. и др.* Применение Сурфактанта-BL на фоне этиотропного лечения больных туберкулезом легких. Пульмонология. Приложение 2001; 45 (3): 233.
6. *Розенберг О. А., Данилов Л. Н., Волчков В. А. и др.* Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов легочного сурфактанта. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1998; 126(10): 455—458.
7. *Русанов С. Ю., Черданцев Г. А.* Эффективность отечественного препарата «Сурфактант-BL» в комплексе терапии тяжелого респираторного дистресс-синдрома недоношенных новорожденных. В кн.: Терапия критических состояний новорожденных и взрослых. Науч. тр. и материалы 452 заседания НПОАР. СПб.: 2001.
8. *Цыбулькин Э. К., Розенберг А. О., Сейлиев А. А. и др.* Опыт применения отечественного легочного сурфактанта для лечения синдрома дыхательных расстройств взрослых и тяжелых пневмоний у детей. Анестезиология и реаниматология 1999; 2: 26—32.
9. *Шевченко Ю. Л., Розенберг О. А., Хубулаева Г. Г. и др.* Длительное ингаляционное введение Сурфактанта-BL для купирования респираторного дистресс-синдрома взрослых, развившегося после реконструктивного вмешательства на брюшной аорте. Вестн. хирургии 1999; 158 (3): 72—75.
10. Достижения в терапии больных с ОРДС. Новые медицинские технологии Спецвыпуск. Анестезиол. и интенс. тер. 2001; 5: 10—12.
11. *Gregory T. J., Steinberg K. P., Spragg R. et al.* Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 155: 1309—1315.
12. *Haitsma J. J., Lachmann R. A., Lachmann B.* Lung protective ventilation in ARDS: role of mediators, PEEP and surfactant. Monaldi Arch. Chest Dis. 2003; 59 (2): 108—118.
13. *Merritt T. A., Hallman M., Bloom B. T. et al.* Prophylactic treatment of very premature infants with human surtactant. N. Engl. J. Med. 1986; 315: 785—790.
14. *Slutsky A. S., Imai Y.* Ventilator-induced lung injury, cytokines, PEEP, and mortality: implications for practice and for clinical trials. Intens. Care Med. 2003; 29 (8): 1218—1221.
15. Клеточная биология легких в норме и при патологии. Рук-во для вр. / под ред. В. В. Ерохина и Л. К. Романовой. М.: Медицина; 2000. 496.
16. *Welk B., Malloy J. L., Joseph M. et. al.* Surfactant treatment for ventilator-induced lung injury in rats: effect on lung compliance and citokines. Exp. Lung Res. 2001; 27 (6): 505—520.
17. Травма легкого вследствие ИВЛ. Новые медицинские технологии Спецвыпуск. Анестезиол. и интенс. тер. 2001; 5: 8—10.
18. *Pinhu L., Whitehead T., Evans T., Griffiths M.* Ventilator-associated lung injury. Lancet 2003; 361 (9354): 332—340.
19. *Ricard J. D., Dreyfuss D., Saumon G.* Production of inflammatory cytokines in ventilator-induced lung injury: a reappraisal. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163 (5): 1043—1044.
20. *Tremblay L. N., Slutsky A. S.* Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. Proc. Assoc. Am. Physicians 1998; 110 (6): 482—488
21. *Tsuno K., Prato P., Kolobow T. et al.* Acute lung injury from mechanical ventilation at moderetely high airway pressures. J. Appl. Phisiol. 1990; 69: 956—961.
22. *Uhlig S.* Ventilator-induced lung injury and mechanotransduction: Stretching is too far? Amer. J. Physiol. Lung Cell. Moll. Physiol. 2002; 282 (5): 892—896.
23. *Verbrugge S. J., Bohm S. H., Gommers D. et. al.* Surfactant impairment after mechanical ventilation with large alveolar surface area changes and effects of positive end-expiratory pressure. Brit. J. Anesth. 1998; 80 (3): 360—364.
24. *Spragg R., Harris K. E., Lewis J., et al.* Surfactant treatment of patients with ARDS may reduce acute lung injury. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 163: 23.
25. *Stamme C., Brasch F., von Bethmann A., Uhlig S.* Effect of surfactant on ventilator-induced mediator release in isolated perfused mouse lungs. Pulm. Pharmacol. Ther. 2000; 15 (5): 455—461.

26. Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: an international randomized clinical trial. Collaborative European Multicenter Study Group. Pediatrics. 1988; 82: 683—691.
27. *Vazquez de Anda G. F., Lachmann R. A., Gommers D. et. al.* Treatment of ventilator-induced lung injury with exogenous surfactant. Intens. Care Med. 2001; 27 (3): 559—565.
28. *Raju T. N., Vidyasagar D., Bhat R. et al.* Double-blind controlled trial of single-dose treatment with bovine surfactant in severe hyaline membrane disease. Lancet 1987; 1: 651—656.
29. *Ливанов Г. А., Лодягин А. Н., Мартынов Е. И. и др.* Сурфактантная система при заболеваниях легких у взрослых. Анестезиология и реаниматология 2004; 6: 58—64.
30. *Spragg R. G., Gilliard N., Richman 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.
31. *LeWine A. M., Whitsett J. A., Gwozdz J. A. et al.* Distinct effects of surfactant protein A or D deficiency during bacterial infection on the lung. J. Immunol. 2000; 165: 3934—3940.
32. *Кириллов Ю. А., Дубровская В. Ф., Сейлиев А. А. и др.* Влияние сурфактанта легких крупного рогатого скота на течение блеомицин-индуцированной патологии легких крыс. Пульмонология 1998; 3: 51—55.
33. *Verbrugge S. J., Lachmann B.* Mechanism of ventilator-induced lung injury and its prevention: Role of surfactant. Appl. Cardiopulm. Pathophysiol. 1998; 7 (3): 173—174.
34. *Anzueto A., Baughman R. P., Guntupalli K. K. et al.* Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. Exosurf acute respiratory distress syndrome sepsis study group. N. Engl. J. Med. 1996; 334: 1417—1421.
35. *Weg J. G., Balk R. A., Tharratt R. S. et al.* Safety and potential efficacy of an aerosolized surfactant in human sepsis-induced adult respiratory distress syndrome. J. A. M. A. 1994; 272: 1433—1438.

Поступила 10. 07. 05