



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-50-65>

## Препараты легочного сурфактанта и сурфактант-терапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы)

Розенберг Олег Александрович — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории медицинской биотехнологии, e-mail: [rozenberg@biosurf.ru](mailto:rozenberg@biosurf.ru), тел.: +7 921 9503908

*О.А. Розенберг*

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова, Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

**Контакты:** Розенберг Олег Александрович, e-mail: [rozenberg@biosurf.ru](mailto:rozenberg@biosurf.ru), тел.: +7 921 9503908

### Резюме

**Введение.** Многолетние клинические исследования нескольких препаратов легочного сурфактанта при лечении острого респираторного дистресс-синдрома показали их высокую эффективность. В настоящее время препарат Сурфактант-БЛ используется в России и Республике Беларусь при этой патологии. Однако за рубежом при проведении III фазы испытаний не было получено положительных результатов. Сведения об этой проблеме в литературе достаточно ограничены, что указывает на необходимость обобщить полученные результаты.

**Материалы и методы.** Проведен анализ 87 отечественных и зарубежных публикаций, касающихся состава и свойств легочного сурфактанта и методов его применения для профилактики и лечения острого респираторного дистресс-синдрома.

**Результаты.** Приведены сведения о результатах профилактики и лечения острого респираторного дистресс-синдрома у больных с сепсисом, тяжелой комбинированной травмой, ингаляционными поражениями, осложнениями при операциях на грудной клетке, реторакотомии, при реперфузионном синдроме, операциях на сердце и аорте, при тяжелой патологии в акушерско-гинекологической клинике и пневмонии при гриппе А/Н1N1.

**Обсуждение.** Анализ сведений, представленных в обзоре, показал, что своевременное (первые сутки развития острого респираторного дистресс-синдрома) применение природных препаратов легочного сурфактанта в комплексном лечении и профилактике острого респираторного дистресс-синдрома существенно уменьшает время нахождения больных на ИВЛ (до 6 суток), предотвращает развитие вентилятор-индуцированной и нозокомиальной пневмоний и снижает смертность от дыхательной недостаточности до 15–20 %. Впервые проведен анализ причин неудач третьей фазы многоцентровых рандомизированных клинических испытаний препаратов сурфактанта при лечении острого респираторного дистресс-синдрома за рубежом и приведены сведения о новых направлениях в разработке синтетических и порошковых препаратов легочного сурфактанта.

**Заключение.** Анализ литературы о применении препаратов сурфактанта в условиях хирургической реанимации убеждает в высокой эффективности этой технологии в комплексной профилактике и лечении острого респираторного дистресс-синдрома, позволяющей в 2–4 раза снизить смертность при этом синдроме.

**Ключевые слова:** легочный сурфактант, дистресс-синдром, ОРДС, острый респираторный дистресс-синдром, искусственная вентиляция легких, профилактика, рандомизированное контролируемое клиническое исследование

**Для цитирования:** Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта и сурфактант-терапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (обзор литературы). Креативная хирургия и онкология. 2019;9(1):50–65. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-50-65>

# Pulmonary Surfactant Preparations and Surfactant Therapy for ARDS in Surgical Intensive Care (a Literature Review)

Oleg A. Rosenberg

Granov Russian Research Centre for Radiology and Surgical Technologies,  
70 Leningradskaya str., Saint Petersburg, village Pesochnyi, 197758, Russian Federation  
**Contacts:** Rosenberg Oleg Aleksandrovich, e-mail: rozenberg@biosurf.ru, tel.: +7 921 9503908

Rosenberg Oleg  
Aleksandrovich —  
Doctor of Medical Sciences,  
Professor, Head of the Medical  
Biotechnology Laboratory,  
e-mail: rozenberg@biosurf.ru,  
tel.: +7 921 9503908

## Summary

**Introduction.** Despite the fact that clinical studies of pulmonary surfactants conducted over many years have demonstrated their efficacy for the treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) which led to their approval for use in Russia and Belarus, only a few similar positive results have been achieved in other countries. This calls for an extensive literature review for intensive care professionals.

**Materials and methods.** Using the data from 87 papers this review covers the composition, properties, methods of administration and delivery strategies of surfactant in the treatment and prevention of ARDS in patients with sepsis, severe complex injuries, inhalation injuries and a range of complications associated with thoracic and cardiovascular surgical procedures, massive blood transfusions, severe obstetric pathologies and the A/H1N1 pneumonia.

**Results.** The early administration of natural pulmonary surfactants within 24 hours following the onset of ARDS as a part of the ARDS combination treatment or prevention drives down the time on mechanical ventilation to six days or shorter, prevents ventilator-associated and hospital-acquired pneumonias, bringing the respiratory failure mortality rate down to 15–20%.

**Discussion.** Offering the first attempt to discuss the causes of failure of Phase III multicenter clinical trials outside Russia and Belarus, this review outlines recent developments in synthetic and powdered pulmonary surfactant preparations.

**Conclusion.** Pulmonary surfactants are highly effective as a part of complex therapy in ARDS treatment and prevention, resulting in two to four fold drop in ARDS mortality rate. The timing of administration is seen as the key factor of the efficacy of surfactant therapy, explaining the differences in clinical trials results from different countries.

**Keywords:** pulmonary surfactant, respiratory distress syndrome, ARDS, acute respiratory distress syndrome, mechanical ventilation, prevention, randomized controlled trial

**For citation:** Rosenberg O.A. Pulmonary Surfactant Preparations and Surfactant Therapy for ARDS in Surgical Intensive Care (a Literature Review). *Creative Surgery and Oncology*. 2019;9(1):50–65. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-1-50-65>

## Введение

В настоящее время легочный сурфактант (ЛС) успешно используется для лечения острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) в России и Республике Беларусь. Опыт применения препаратов сурфактанта в других странах очень невелик. Это же касается и сведений о сурфактант-терапии ОРДС в научной литературе.

В обзоре приведены данные о результатах профилактики и лечения ОРДС у больных с сепсисом, тяжелой комбинированной травмой, ингаляционными поражениями, осложнениями при операциях на грудной клетке, реторакотомии, при ОРДС, развившемся вследствие массивной гемотрансфузии, реперфузионного синдрома, при операциях на сердце и аорте, при тяжелой патологии в акушерско-гинекологической клинике и пневмонии при гриппе А/Н1N1. Анализ этих сведений показал, что своевременное применение природных препаратов легочного сурфактанта в комплексном лечении и профилактике ОРДС существенно уменьшает время нахождения больных на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), предотвращает развитие вентилятор-индуцированной и нозокомиальной пневмоний и снижает смертность от дыхательной недостаточности при ОРДС до 15–20 %. Впервые проведен анализ причин неудач третьей фазы многоцентровых рандомизированных клинических испытаний (МРКИ) препаратов сурфактанта при лечении ОРДС за рубежом и приведены сведения о новых направлениях в разработке синтетических и порошковых препаратов легочного сурфактанта.

### 1. Биохимический состав, свойства и функции легочного сурфактанта

Легочный сурфактант представляет собой липопротеидный комплекс, покрывающий поверхность альвеолярного эпителия и располагающийся на границе раздела фаз воздух — гликокалекс [1]. Его основными компонентами являются липиды, более 80 % из которых — фосфолипиды, а также холестерин, его эфиры, триглицериды, свободные жирные кислоты. Около 10 % массы сурфактанта представлены четырьмя группами сурфактант-ассоциированных белков [2]. Легочный сурфактант синтезируется альвеолоцитами второго типа (А-II), хранится в ламеллярных тельцах и секретируется в альвеолярное пространство. Важнейшим свойством легочного сурфактанта является его способность снижать поверхностное натяжение на границе раздела воздух — вода с 72 до 20–25 мН/м, что существенно уменьшает усилие мышц грудной клетки и диафрагмы, необходимое для осуществления вдоха. Во время выдоха большая часть фосфолипидов, содержащих ненасыщенные жирные кислоты, выходит в водную фазу альвеолярного пространства, и слой, покрывающий альвеолы, обогащается важнейшим фосфолипидом класса фосфатидилхолинов (ФХ) — дипальмитоилфосфатидилхолином (ДПФХ). Этот фосфолипид содержит две насыщенные жирные кислоты (ЖК) и характеризуется температурой фазового перехода 42,5 °С, т.е. при температуре легкого млекопитающих находится в «твердокристаллическом» состоянии. Таким образом, он представляет собой жест-

кий каркас, препятствующий слипанию (ателектазированию) альвеол во время выдоха [3]. В целом, ЛС обеспечивает цикл вдоха и выдоха, т.е. механику дыхания [4]. Состав легочного сурфактанта млекопитающих консервативен, но варьирует в зависимости от возраста животного и диеты [5]. Сурфактант, выделенный из жидкости БАЛ здоровых млекопитающих, содержит 90 % липидов и 10 % белка. 10–20 % липидов представлены нейтральными липидами и холестерином, остальные 80 % — фосфолипидами. Около 70–75 % фосфолипидов составляют фосфатидилхолины, 60–65 % из которых представлены ДПФХ, и около 10 % — фосфатидилглицерин: фосфатидилэтаноламины, фосфатидилсерин, фосфоинозитиды и ФЛ на основе длинноцепочечного спирта сфингозина — сфингомиелины [5, 6]. Чрезвычайно важными компонентами легочного сурфактанта являются сурфактант-ассоциированные белки. Они представлены четырьмя группами белков: SP-A, SP-B, SP-C и SP-D [7]. Было обнаружено, что сурфактант-ассоциированные белки синтезируются не только А-II, но и клетками других отделов трахеобронхиального дерева, например клетками Клара в проксимальных отделах респираторного тракта [8]. Экспрессия m-RNA SP-B и SP-C обнаружена в эпителии бронхов и бронхиол и увеличивается со сроком гестации. Наличие этих белков, их локальный синтез, а также освобождение фосфолипидов показано в эпителиальных клетках трахеи [8]. Молекулярные характеристики сурфактант-ассоциированных белков представлены в ряде исчерпывающих исследований [7] и подробно изложены в нашем обзоре [9].

В настоящее время выяснена роль отдельных компонентов сурфактанта в обеспечении его биофизических свойств [10, 11]. Помимо механики дыхания, сурфактант осуществляет барьерные и защитные свойства, свойства врожденного и адаптивного локального иммунитета легких [12–14]. Особую роль при этом играют сурфактант-ассоциированные белки, они действуют в качестве первой линии защиты против некоторых микроорганизмов и вирусов. Показано, что эти белки связывают поллютанты и аллергены [14–16]. Большой вклад в исследования состава легочного сурфактанта внесли такие выдающиеся исследователи, как von Neergard (1929), Grunewald (1947), Radford (1955) и в особенности John Clements (1961). В 1961 году Pattle и Thomas и группа John Clements определили, что легочный сурфактант является липопротеином, на 90 % состоящим из липидов [2, 17]. Clements впервые идентифицировал основной фосфолипид сурфактанта, которым оказался ДПФХ [2]. Важнейшей работой, показавшей, что первичный дефицит легочного сурфактанта является основной причиной респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденных, была работа Avery и Mead (1959) [18].

Дефицит легочного сурфактанта или изменения его состава описаны не только при РДС новорожденных [18], но также при внутриутробной пневмонии, бронхолегочной дисплазии [19, 20], остром респираторном дистресс-синдроме [21, 22], пневмонии [23], кистофиброзе поджелудочной железы [24], идиопатическом фиброзе легкого [25], ателектазах [26], лучевом повреждении легких [27],

бронхиальной астме [28], хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [29], саркоидозе [30], туберкулезе легких [31] и других заболеваниях [29].

Первый препарат легочного сурфактанта был создан Т. Fujiwara и соавт. [32]. Авторы показали высокую эффективность фосфолипидного экстракта из легких крупного рогатого скота при лечении РДС новорожденных. В течение двух последних десятилетий XX века было создано около десяти синтетических и природных препаратов легочного сурфактанта [33]. Успех сурфактант-терапии РДС новорожденных индуцировал исследования по изучению эффективности препаратов сурфактанта в лечении ОРДС у взрослых [34, 35].

## 2. ОРДС: клиника и критерии диагностики

В 1967 г. Ashbaugh и Petty дали современное определение некардиогенному отеку легких, назвав его респираторным дистресс-синдромом взрослых (РДСВ) (Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) [21]. Этот синдром характеризовался острым началом, выраженной стойкой гипоксемией, снижением растяжимости легочной паренхимы, рентгенологически — инфильтрацией легких и не сопровождался левожелудочковой сердечной недостаточностью. Позже Petty, подчеркивая значимость фактора скорости проявления повреждения легких и возможность развития этого синдрома во всех возрастных группах, предложил первую букву в английской аббревиатуре ARDS расшифровывать как acute (острый) вместо adult (взрослый), после этого русскую аббревиатуру «РДСВ» заменили на «ОРДС». Следует отметить, что этот синдром ранее рассматривали как «мокрое легкое», «шоковое легкое» и некардиогенный отек легких [36].

Накопленные в течение нескольких десятилетий данные об этиологии и патогенезе ОРДС требовали обобщения, уточнения формулировок и внедрения классификации синдрома. Эти важные задачи были решены международным советом экспертов, утвердившим свои решения в 1994 г. на Специальной Американско-Европейской согласительной конференции по ОРДС (The American-European Consensus Conference on ARDS (АЕСС) [37]. Было выявлено пять основных причин развития синдрома острого повреждения легких (СОПЛ) и ОРДС: аспирация желудочного содержимого, распространенная инфекция легких, утопление, ингаляция токсичных веществ и ушиб легкого. Предложены также четыре критерия диагностики СОПЛ и ОРДС: 1) острое начало; 2) тяжелая гипоксемия, индекс  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  менее 300 мм рт. ст. для СОПЛ и менее 200 мм рт. ст. для ОРДС, вне зависимости от уровня положительного давления конца выдоха (ПДКВ); 3) двусторонняя легочная инфильтрация на рентгенограммах грудной клетки и 4) давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) менее 18 мм рт. ст. [37].

Положения, предложенные АЕСС, неоднократно подвергались справедливой критике, так как диагностика СОПЛ/ОРДС основывалась на клинических и инструментальных признаках, а не на лежащих в их основе патогенетических механизмах. Это привело к тому,

что под данным диагнозом были объединены разнородные состояния, при которых пациенты нуждались в дифференцированном лечении. Кроме того, определение не предполагало стадийности процесса и подразделения ОРДС на степени тяжести. В 2012 г. международной согласительной комиссией экспертов были разработаны новые критерии ОРДС (The ARDS Definition Task Force) — «Берлинское определение ОРДС» (The Berlin definition of ARDS, 2012). Комиссия исключила понятие СОПЛ, поделила синдром на три степени тяжести и изменила критерии диагностики. Согласно новому определению, ОРДС является формой острого диффузного повреждения легких, для которого характерно воспаление с повышением проницаемости сосудов и снижением аэрации легочной паренхимы. В диагностических критериях синдрома уточнены сроки развития, исключено определение ДЗЛК, введен обязательный учет уровня ПДКВ [38]. Берлинские критерии ОРДС включают следующие признаки: 1) наличие временного интервала — в пределах одной недели от момента действия известного причинного фактора до возникновения симптоматики ОРДС; 2) учет данных визуализации органов грудной клетки (наличие двусторонних затемнений, которые нельзя объяснить выпотом, ателектазом и узлами); 3) дыхательная недостаточность, которую нельзя объяснить сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью; 4) наличие нарушений оксигенации, определяющих степень тяжести ОРДС: легкая степень  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  больше 200, но меньше 300 мм рт. ст. при ПДКВ или CPAP  $\geq 5$  см вод. ст.; средняя степень:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  больше 100, но меньше 200 мм рт. ст. при ПДКВ или CPAP  $\geq 5$  см вод. ст. и тяжелая степень:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  меньше 100 мм рт. ст. при ПДКВ или CPAP  $\geq 5$  см вод. ст. Комиссией на основании анализа лечения 4457 больных ОРДС было установлено, что уровни смертности при легкой, средней и тяжелой степенях тяжести ОРДС составляли 27,32 и 45 % соответственно ( $P < 0,001$ ). Средняя продолжительность ИВЛ для выживших больных составила 5, 7 и 9 дней соответственно ( $P < 0,001$ ). Полагают, что, по сравнению с критериями АЕСС, Берлинские критерии дают более корректный прогноз [39]. Необходимо указать, что в работах НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского (Москва) отказ от понятия СОПЛ был сформулирован в 2007 году, на 5 лет раньше появления Берлинских критериев [40].

**2.1. Частота и смертность при ОРДС.** Е. Eworuke и соавт. [41] в обширном национальном исследовании за 2006–2014 гг. показали, что около 2 000 000 больных в США был поставлен диагноз ОРДС или высокий риск его развития, т.е. около 220 000 пациентов в год. Оказалось, что наиболее частыми причинами развития ОРДС были сепсис (46,8 %), пневмония (44,9 %) и шок (44,4 %). Панкреонекроз (3,4 %), контузия легкого (1,4 %) и утопление (0,2 %) существенно реже становились причинами ОРДС. Шок, сепсис и массивная гемотрансфузия, которые привели к развитию ОРДС, были наиболее частыми причинами летальности. Смертность в США при тяжелом ОРДС достигает 45 % [41]. В России

регистрации ОРДС нет, но при экстраполяции частоты ОРДС в США на население России эта величина может быть близка к 100 000 больных и пострадавших в ЧС в год, а смертность, по данным разных авторов, в зависимости от тяжести ОРДС колеблется от 22 до 45 % [42].

### 3. Терапевтическая эффективность препаратов легочного сурфактанта при лечении острого респираторного дистресс-синдрома у взрослых

С конца 1990-х годов до настоящего времени проводятся пилотные клинические испытания нескольких препаратов сурфактанта для лечения ОРДС. В ряде исследований показано улучшение оксигенации, уменьшение времени нахождения больных на ИВЛ и увеличение выживаемости [43–46], тогда как в других клинических испытаниях увеличения выживаемости не наблюдали [47]. Полагают, что терапевтическая эффективность препаратов ЛС зависит от состава препарата, времени и способов введения, режимов вентиляции, длительности курса и ряда других причин [33, 35, 48]. Так, российский препарат сурфактант-БЛ снижает смертность при ОРДС взрослых в 3–4 раза как при прямом, так и при непрямом повреждении легких [49].

Патофизиология ОРДС достаточно сложна. В ее основе лежат молекулярные механизмы развития системной воспалительной реакции в процессе течения основного заболевания, послужившего причиной ОРДС. В результате вазоконстрикции легочных капилляров, выброса эндотелинов и других агрессивных цитокинов, залипания лейкоцитов на стенках капилляров легких и повышения проницаемости альвеолокапиллярной мембраны, выхода лейкоцитов и белков плазмы крови в альвеолярное пространство происходит ингибирование легочного сурфактанта и повреждение А-II. Вторичный дефицит ЛС обусловлен также повреждением синтеза сурфактанта *de novo* и нарушениями его реутилизации АЦ-II. В результате всех этих механизмов развиваются микроателектазы и сливные ателектазы, шунтирование кровотока и развитие тяжелой рефрактерной к кислородотерапии гипоксемии.

Несмотря на совершенствование способов респираторной поддержки, следование принципам «безопасной» ИВЛ, концепции «открытого легкого», использование положения больного на животе и т. д. [40, 49], смертность при ОРДС не снижается [41].

В настоящее время сурфактант-терапия ОРДС крайне редко используется за рубежом. Это связано с тем, что ни один зарубежный препарат не доказал своей эффективности при III фазе МРКИ у взрослых. Имеются положительные результаты III фазы МРКИ двух препаратов сурфактанта у детей старшего возраста: Salfactant [45] и Surfacten [46]. Российский препарат сурфактант-БЛ прошел многоцентровые неконтролируемые испытания в шести ведущих клиниках Москвы и Санкт-Петербурга (1998–2002 гг.). Показано, что у больных, ответивших на введение препарата положительными сдвигами в оксигенации, индексе повреждения легких и времени нахождения на ИВЛ, достигается снижение смертности до 15,4 %, в 4 раза, при различных вари-

антах развития синдрома [44, 50]. На основании положительных результатов этих клинических испытаний в 2003 г. препарат Сурфактант-БЛ был разрешен Росздравнадзором для лечения ОРДС и успешно используется во многих ОРИТ в России и Республике Беларусь. Дискуссию о возможных причинах неудач III фазы МРКИ ОРДС у взрослых за рубежом мы приведем после рассмотрения результатов клинических испытаний Сурфактант-БЛ и его пострегистрационного изучения при ОРДС у взрослых при прямом и непрямом повреждении легких в различных контингентах больных и пострадавших в ЧС.

### 4. Результаты многоцентровых неконтролируемых клинических испытаний и пострегистрационных исследований Суфактанта-БЛ при ОРДС

Многоцентровые неконтролируемые клинические испытания препарата Сурфактант-БЛ в гетерогенных группах больных были проведены с 1998 по 2002 г. в шести ведущих клиниках Санкт-Петербурга (клиника ЦНИРРИ МЗ РФ (в н/в РНЦРХТ) — ответственный исполнитель, рук. научной группы по АиР В.В. Осовских; клиника сердечно-сосудистой хирургии ВМедА МО — зав ОРИТ, к.м.н. А.Е. Баутин; клиника военно-полевой хирургии — профессор С.В. Гаврилин) и Москвы (отделение анестезиологии НИИ трансплантологии и искусственных органов РАМН — зав. проф. И.А. Козлов; НИИ хирургии им. А.В. Вишневского — проф. В.В. Лихванцев и д.м.н. В.В. Казеннов; ЦНИИТ РАМН — проф. В.В. Ерохин).

В результате этих испытаний было выяснено, что важнейшими факторами эффективности сурфактант-терапии в комплексном лечении ОРДС являются время начала первого введения препарата и его высокая терапевтическая эффективность. В рамках исследования и лечения 58 больных ОРДС было обнаружено, что 80 % пациентов с широким спектром начального поражения (сепсис, АЖС, посттрансфузионный синдром, реперфузионный синдром, пульмонэктомия, множественная травма, тяжелая пневмония) позитивно ответили на введение препарата. В течение 6–24 часов после начала введения Сурфактанта-БЛ увеличивалось отношение  $PaO_2/FiO_2$ , уменьшался индекс повреждения легких, уменьшалась площадь инфильтрации легких, значительно сокращалось время нахождения больных на ИВЛ (до 6 суток) и, наконец, снижалась летальность с 70 до 15,4 % [44, 50]. В группе больных, не ответивших на введение препарата, не увеличивалось отношение  $PaO_2/FiO_2$ , не снижался индекс повреждения легких. Время нахождения на ИВЛ выживших больных составляло 20–26 суток, летальность была около 70 %. Наличие позитивно ответивших и не ответивших на включение препарата в комплексную терапию ОРДС выяснилось уже на стадии анализа результатов. В исследование были включены одинаковые по тяжести больные: в обеих группах ИО исходно составлял с 100–120 мм рт. ст., состояние больных оценивалось как тяжелый ОРДС. Единственным различием в тактике лечения этих групп оказалось то, что время первого введения препарата после падения ИО ниже

200 мм рт. ст. у позитивно ответивших на введение препарата составило в среднем 18 часов, а не ответивших — 36 часов [44, 50].

Начиная с 2003 года препарат применяется в клинике. За это время были проведены пострегистрационное изучение сурфактанта-БЛ и многочисленные исследования использования препарата при прямом и непрямом повреждении легких. Совершенствовались технологии применения препарата при различных патологических состояниях, отрабатывались способы введения препарата, дозы, продолжительность курса лечения, комбинации с другими фармакологическими, респираторными и не респираторными технологиями [50–52].

Нам кажется уместным остановиться на опыте ряда клиник, регулярно использующих сурфактант-терапию в лечении больных ОРДС.

**4.1. Сурфактант-терапия ОРДС на фоне сепсиса, множественной травмы и осложнений после расширенных операций.** А.В. Власенко и соавт. [52, 53] изучали эффективность сурфактант-терапии ОРДС при лечении 81 пациента с ОРДС различного генеза. Параметры состояния больных были следующими: LIS = 2,5; APACHE II — 17,6 ± 2,4; SOFA 10,2 ± 2,1; MODS 9,5 ± 1,2 баллов. Авторы оценивали эффективность эндобронхиального введения сурфактанта-БЛ в разные сроки развития заболевания (от 6 до 78 часов с момента снижения PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 200 мм рт. ст.), в том числе в сочетании с приемом «открытия» легких, а также отдельно. Препарат вводили в дозе 6 мг/кг каждые 12 часов до стойкого улучшения газообмена в легких и достижения PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≥ 300 мм рт. ст. Авторы отметили, что раннее начало сурфактант-терапии (до 24 часов от манифестации ОРДС) приводит к достоверному улучшению показателей газообмена и биомеханики легких, уменьшению частоты развития нозокомиальной пневмонии, продолжительности ИВЛ и лечения в ОРИТ. Применение препарата в сочетании с маневром «открытия» легких более эффективно, а комбинация различных технологий ведения больных с ОРДС, включающая сурфактант-терапию, позволила снизить смертность от ОРДС до 20 % [53].

**4.2. Сурфактант-терапия ОРДС, развившегося вследствие операций на сердце и крупных сосудах.** А.Е. Баутин и соавт. [54] изучали эффективность сурфактант-терапии при ОРДС после операций на сердце и аорте. Авторы показали, что применение препарата позволило экстубировать 72,2 % пациентов в группе, получавшей сурфактант-БЛ, тогда как в КГ таких больных было только 47,4 %. Достигнутое улучшение газообмена носило устойчивый характер и привело к снижению летальности до 33,3 % при 52,6 % в КГ. Впоследствии использование комбинации маневра мобилизации альвеол и сурфактант-терапии позволило снизить смертность до 23 % [51]. За эти исследования А.Е. Баутин получил первую премию Европейского респираторного конгресса в Стокгольме в 2002 году. И.А. Козлов и А.А. Романов также применили раннее введение сурфактанта-БЛ и маневр «мобилизации

альвеол» при операциях на сердце и показали, что в 85,7 % случаев эта комбинация приводит к стойкой нормализации оксигенирующей функции легких [55]. И.А. Козлов, В.Н. Попцов и соавт. [56] использовали ингаляции NO для улучшения оксигенации у 53 больных СОПЛ и ОРДС после кардиохирургических операций. Выяснилось, что 23 из них не отвечали позитивными сдвигами на эту терапию. Добавление эндобронхиального введения сурфактанта-БЛ этим больным позволило существенно повысить оксигенацию и вывести большинство из них из критического состояния. В группе больных, не получавших сурфактант-БЛ, смертность составила 50 %, а в группе получавших — 39 %. У выживших пациентов (NO + сурфактант-БЛ) длительность ИВЛ составила 8,6 ± 0,9 суток против 13,5 ± 1,6 в группе сравнения (p < 0,05), длительность нахождения в ОРИТ — 11,0 ± 1,6 суток против 16,4 ± 2,0 суток в контрольной группе (p < 0,05) [56].

**4.3. Профилактика и лечение ОРДС при ингаляционной травме и ожоговой болезни.** Поражение респираторной системы в структуре органной дисфункции при ожогах поверхности тела колеблется в зависимости от площади поражения от 45 до 95 %, а частота ОРДС — от 75 до 90 %. В случае ингаляционной травмы и ее комбинации с ожогами поверхности тела развиваются пневмония и гнойный трахеобронхит в 100 % случаев, а частота ОРДС достигает 60–90 % [57].

М.Ю. Тарасенко и соавт. [58] использовали сурфактант-БЛ для профилактики и лечения ОРДС у 37 больных (от 18 до 60 лет) с тяжелым термохимическим поражением дыхательных путей без тяжелой предрасполагающей патологии. Площадь ожогов варьировала от 12 до 53 % поверхности тела. Прогноз для жизни у всех пациентов оценивался как неблагоприятный. В основной группе 19 больных получали сурфактант-БЛ в комплексном лечении ожоговой травмы, 18 человек контрольной группы не получали препарат. Всем пострадавшим проводилась стандартная инфузионно-трансфузионная терапия, ионотропная поддержка, необходимая антибактериальная терапия, парентеральное питание. Уровень гемоглобина поддерживался не ниже 100 г/л. Все пациенты находились на ИВЛ с контролем по давлению аппаратами «Пуриган-Беннет-760». У пострадавших контрольной группы на фоне развивающегося ОРДС нарастали явления дыхательной недостаточности. Проводимые интенсивные лечебные мероприятия и усиление агрессивной аппаратной поддержки (FiO<sub>2</sub> — до 0,7–0,8, Ppeak — до 35–38 см H<sub>2</sub>O, ПДКВ — до 10–12 см H<sub>2</sub>O) в подавляющем большинстве случаев не приводили к положительному эффекту. 16 из 18 пострадавших контрольной группы погибли в течение первой недели после травмы. Летальность составила 89,9 % [58]. Пациентам основной группы первое введение сурфактанта-БЛ начинали в течение 16–56 часов после поражения (в среднем 32,5 часа). Перед введением основной дозы проводили бронхоальвеолярный лаваж 10 мл разведенного сурфактанта-БЛ (0,1 % эмульсии), затем вводили основную дозу препарата (3 мг/кг) поровну в правый

и левый главные бронхи каждые 12 часов. Сурфактант-терапию прекращали при достижении отношения  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$  мм Hg и возможности проведения ИВЛ с  $\text{FiO}_2 < 0,4$ . Пострадавшие основной группы были экстубированы на 4–15-е сутки после начала введения сурфактанта-БЛ. Из 19 пациентов выжили 16, несмотря на начальный неблагоприятный прогноз. Летальность в этой группе составила 18,8 % [58].

На основании полученных результатов авторы предложили технологию комплексной сурфактант-терапии ингаляционной травмы [59], которая была использована при оказании помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях, в том числе при пожаре в кафе «Хромая лошадь» в Перми в 2009 году. Сходные результаты лечения больных и пострадавших в чрезвычайных ситуациях с термоингаляционной травмой и больных ОРДС на фоне сепсиса и ожоговой болезни получили также П.А. Брыгин (ожоговый центр НИИ скорой помощи им. Склифосовского) и А.А. Алексеев (ожоговый центр НИИ хирургии им. А.В. Вишневского), а также О.Н. Почепень и соавт. (больница скорой помощи г. Минск) [60]. Сурфактант-терапия при ожогах дыхательных путей используется также на Украине (препарат Сукрим) [61]. Впервые для лечения ингаляционной травмы препарат сурфактанта Alveafact успешно применили N. Pallua и соавт. в 1998 году [62].

**4.4. Сурфактант-профилактика ОРДС при расширенных операциях на грудной клетке.** О.В. Геккиева и соавт. [63] (Ставропольский онкодиспансер) оценили эффективность профилактического применения сурфактанта-БЛ при осложненном послеоперационном периоде при расширенных операциях на органах грудной полости у онкологических больных. В исследовании были включены 47 пациентов в возрасте от 46 до 64 лет, перенесших расширенные пневмонэктомии или субтотальную резекцию пищевода, с осложненным течением раннего послеоперационного периода (внутриплевральные кровотечения, несостоятельность анастомозов). Эти осложнения потребовали выполнения реторакотомий. Все больные требовали респираторной поддержки в послеоперационном периоде. Использованные параметры ИВЛ соответствовали международным клиническим рекомендациям (2012). Больным

основной группы (37 пациентов) во время реторакотомий и в раннем послеоперационном периоде проводилось профилактическое введение сурфактанта-БЛ, 10 пациентам контрольной группы сурфактант не вводили. Группы не различались по возрасту пациентов и тяжести перенесенных оперативных вмешательств. Сурфактант-БЛ вводили болюсно с помощью фиброbronхоскопа в каждый долевого бронх в суммарной дозе 6 мг/кг на введение. Больным, перенесшим пневмонэктомию, сурфактант вводили в дозе 150 мг в единственное легкое. При необходимости повторное введение сурфактанта-БЛ проводилось на спонтанном дыхании. Проводимая под контролем ежедневной рентгенографии органов грудной полости и газового состава КОС крови интенсивная терапия была идентичной в обеих группах. Исходно (во время реторакотомий) отношение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  у больных обеих групп не отличалось: в основной группе оно составляло  $198,0 \pm 14,3$  мм рт. ст., а в контрольной —  $186,0 \pm 13,9$  мм рт. ст. Показатели клинического течения послеоперационного периода ранней реторакотомии приведены в таблице 1 [63].

Важнейшим выводом этого исследования является то, что профилактическое применение сурфактанта-БЛ в раннем послеоперационном периоде при реторакотомиях у больных с высоким риском развития ОРДС вдвое уменьшает продолжительность ИВЛ и нахождения в ОРИТ и предотвращает развитие ВАП и нозокомиальной пневмонии.

**4.5. Профилактическое применение препарата сурфактанта при реконструктивных вмешательствах на нисходящем отделе грудной аорты.** А.Е. Баутин и соавт. [51, 63] изучили эффективность профилактического применения препарата сурфактанта-БЛ при операциях на нисходящем отделе грудной аорты. Проспективное контролируемое исследование включало 18 пациентов (4 женщины, 14 мужчин) в возрасте 42–63 года. Больным были выполнены реконструктивные операции по поводу расслоений аорты III типа по классификации De Bekey (13), посттравматических ложных аневризм (3) и торакоабдоминальных аневризм I типа по классификации E. Crawford (2). В 8 случаях вмешательства проводились в экстренном порядке в связи с острым развитием расслоения грудной аорты (5), нарушением перфузии спинного мозга и появлением параплегии (1), развитием острой почечной недостаточности (1), формированием ложной посттравматической аневризмы грудного отдела аорты (1). Вмешательства выполняли под общей комбинированной анестезией (7) или тотальной внутривенной анестезией (11). Во всех случаях авторы использовали эндобронхиальную интубацию двухпросветными левосторонними трубками, а однолегочная вентиляция проводилась во время основного этапа операции. В конце операции, перед переводом пациента в ОРИТ, производилась перинтубация однопросветной эндотрахеальной трубкой. ИВЛ проводили в режиме контроля по объему с ДО 9 мл/кг,  $\text{FiO}_2$  поддерживали на уровне, достаточном для обеспечения  $\text{SaO}_2$  выше

Показатель	Основная группа, n = 37	Контрольная группа, n = 10
Летальность, абс. (%)	9 (24,3 %)	4 (40 %)
Случаи ОРДС, абс. (%)	0*	2 (20 %)
Число случаев ВАП и нозокомиальной пневмонии, абс. (%)	0*	6 (60 %)
Продолжительность ИВЛ, ч	$6,3 \pm 1,8^*$	$14,2 \pm 1,8$
Продолжительность лечения в ОРИТ, ч	$168,6 \pm 75,8^{**}$	$340,8 \pm 134,7$

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  в сравнении с контрольной группой.

**Таблица 1.** Показатели клинического течения послеоперационного периода ранних реторакотомий, выполненных после расширенных вмешательств на органах грудной полости,  $M \pm \delta$   
**Table 1.** Clinical indicators in postoperative period of early re-thoracotomies following extensive surgical procedures on chest cavity organs,  $M \pm \delta$

95 %. В 15 случаях основной этап операции проводили в условиях параллельного искусственного кровообращения. При трех операциях во время основного этапа дистальная перфузия осуществлялась путем наложения временного шунта.

Девяти пациентам основной группы после индукции анестезии, во время контрольной бронхоскопии, в левый главный бронх вводили сурфактант-БЛ в дозе 3 мг/кг. Девять больных контрольной группы препарат сурфактанта не получали. В обеих группах строго придерживались стандартной анестезиологической тактики и подходов к послеоперационной интенсивной терапии. Группы достоверно не различались по основным исходным характеристикам.

На фоне проводимой респираторной поддержки в раннем послеоперационном периоде не наблюдалось достоверных различий в значениях  $PaO_2$  и  $PaCO_2$  у пациентов обеих групп (табл. 2). В то же время, индекс  $PaO_2/FiO_2$  был достоверно ниже у больных контрольной группы, что свидетельствовало о более выраженном интраоперационном поражении легких. У этих пациентов поддержание адекватной оксигенации требовало применения более высокой  $FiO_2$ . В основной группе не было отмечено случаев развития ОРДС. Только два пациента потребовали продленной (более 24 ч) респираторной поддержки (52 и 74 ч), причинами которой были синдром малого сердечного выброса и тяжелая эндогенная интоксикация, вызванная нарушениями артериального кровоснабжения почек и мезентериального бассейна. Обращало на себя внимание отсутствие случаев ВАП при профилактическом использовании препарата сурфактанта. В контрольной группе в первые сутки после операции были экстубированы только четыре пациента. Пять больных нуждались в продленной респираторной поддержке сроком от 49 до 336 ч, причем в трех случаях ее причиной был ОРДС. В контрольной группе отмечено два случая ВАП, оба пациента с этим осложнением скончались (табл. 2).

Из данных, представленных в таблице 2, видно, что превентивное введение препарата сурфактанта-БЛ оказывало существенное влияние на течение послеоперационного периода реконструктивных вмешательств на нисходящем отделе грудной аорты. Менее выраженное интраоперационное повреждение легких позволяло достоверно сократить сроки перевода на самостоятельное дыхание и риск прогрессирования поражения до степени ОРДС. Результатом снижения продолжительности респираторной поддержки и уменьшения доли пациентов с ОРДС и ВАП было обнаруженное достоверное снижение сроков пребывания в ОРИТ.

Выполненные исследования профилактического воздействия препарата сурфактанта обнаружили еще один важный результат, а именно его способность повышать резистентность легких к инфекции. При этом если в исследовании, проведенном при вмешательствах на аорте, снижение частоты развития ВАП имело характер тенденции (ни одного случая в группе профилактики и 22,2 % в группе контроля), то при ранних реторакотомиях различие было достоверным

(отсутствие пневмоний в группе профилактики и 60 % в группе контроля).

В современных литературных источниках указывается на риск развития ВАП от 29 до 70 % в зависимости от причины и продолжительности респираторной поддержки, с летальностью, достигающей 27–76 % [64, 65]. Общепринято, что основной причиной ВАП является инвазия микрофлоры в нижние дыхательные пути и паренхиму легких, обусловленная интубацией трахеи и повреждением эпителия ротоглотки, транслокацией флоры из желудка и нарушениями мукоцилиарного клиренса. Исходя из представленных выше данных, можно с большой уверенностью утверждать, что ведущими факторами снижения риска развития ВАП в группах профилактического использования сурфактанта были достоверное сокращение сроков проведения респираторной поддержки и защитные свойства ЛС. Последние включают стимуляцию мукоцилиарного клиренса, активацию альвеолярных макрофагов, прямой антимикробный эффект сурфактант-ассоциированного белка «Д», влияние сурфактанта на различные стороны врожденного и приобретенного локального иммунитета легочной ткани.

**4.6. Сурфактант-профилактика первичной дисфункции легочного трансплантата.** М.Ш. Хубутия и соавт. [66] (НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского) сообщили, что ведущей клинической задачей после трансплантации легких является профилактика и эффективное лечение первичной дисфункции легочного трансплантата (ПДЛТ). По данным Международной ассоциации трансплантации сердца и легких, ПДЛТ является одной из основных причин смертности (до 50 %) пациентов в первый месяц после трансплантации. Клиническая картина ПДЛТ во многом сходна с ОРДС. Авторы изучили влияние раннего эндобронхиального введения сурфактанта-БЛ на развитие ПДЛТ после трансплантации легких. Всего обследовали 7 больных в возрасте 24–55 лет ( $36,3 \pm 4,0$ ). Сурфактант-БЛ вводили в долевые, сегментарные и доступные субсегментарные бронхи при помощи фибробронхоскопа.

Показатель	Основная группа, n = 9	Контрольная группа, n = 9
Летальность, абс. (%)	2 (22,2%)	3 (33,3%)
Случаи ОРДС, абс. (%)	0*	3 (33,3%)
Число больных, экстубированных в первые сутки, абс. (%)	7 (77,8%)	4 (44,4%)
Число случаев вентилятор-ассоциированной пневмонии, абс. (%)	0	2 (22,2%)
Продолжительность ИВЛ, ч	12 (8;16)*	72 (16;96)
Продолжительность лечения в ОРИТ, ч	41 (22;42)*	72 (44;96)

\*  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой.

**Таблица 2.** Показатели клинического течения послеоперационного периода вмешательств на нисходящем отделе грудной аорты, медиана (25-й;75-й процентиль)  
**Table 2.** Postoperative clinical indicators following surgical procedures on thoracic descending aorta, median (25<sup>th</sup>, 75<sup>th</sup> percentile)



Доза сурфактанта-БЛ составляла 300 мг ( $5,3 \pm 0,3$  мг/кг). Препарат в этой дозе вводили непосредственно после операции и через 24 и 48 часов. Оказалось, что раннее эндобронхиальное введение сурфактанта-БЛ по схеме 0–24–48 часов сопровождалось достоверным приростом отношения  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  по отношению к исходному после операции ( $p \pm 0,05$ ). К 48 часам прирост  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  составил 42,7 %. Отмечена тенденция ( $p > 0,05$ ) роста динамической торакопульмональной податливости более чем на 50 %, что характеризовалось снижением степени ПДЛТ ( $p > 0,05$ ). ПДЛТ через 48 часов оценивалась в  $1,1 \pm 0,5$  балла, что позволило в 4 случаях из 5 (80,0 %) выполнить экстубацию больного в течение первых 5 суток после трансплантации. Авторы приходят к заключению, что раннее использование сурфактанта-БЛ после трансплантации легких способствовало оптимизации биомеханических свойств и оксигенирующей функции легких.

Несмотря на то что обзор посвящен сурфактант-терапии в условиях хирургической реанимации, кажется приемлемым кратко остановиться на профилактике и терапии ОРДС в акушерско-гинекологической клинике.

**4.7. Сурфактант-терапия ОРДС в акушерско-гинекологической клинике.** По результатам патологоанатомических вскрытий беременных, рожениц и родильниц, в 90,6 % случаев выявляется морфологическая картина ОРДС. Коэффициент летальности при ОРДС у акушерских больных составляет от 24,4 до 44,0 % [42]. Основными причинами развития ОРДС у беременных являются аспирация желудочного содержимого, воздействие токолитиков, преэклампсия/эклампсия, пиелонефрит, хориоамнионит, эндометрит, септический аборт, тромбоэмболия, эмболия околоплодными водами, бактериальная и вирусная пневмония, массивные кровотечения и гемотрансфузии [67].

И.И. Кукарская, М.В. Швечкова и соавт. [68] провели исследование 62 акушерских больных, у которых в комплексной терапии ОРДС был использован сурфактант-БЛ. Диагноз ОРДС ставили на основании критериев АЕСК. Прямое повреждение легких зарегистрировано при внебольничной пневмонии на фоне ОРВИ и гриппа А/Н1N1 (2009–2010 гг.) у 12 пациенток (19,4 %) и аспирация желудочного содержимого у 5 больных (8,1 %). Непрямое повреждение легких зарегистрировано при тяжелой преэклампсии у 12 больных (19,4 %), массивной кровопотере, геморрагическом шоке и массивной гемотрансфузии у 18 больных (29,0 %), сепсисе — 10 (16,1 %), эмболии околоплодными водами — 2 (3,2 %) и тяжелой экстрагенитальной патологии — 3 (4,8 %). Все больные ОРДС на фоне ОРВИ и гриппа А/Н1N1 были досрочно родоразрешены в связи со стремительным нарастанием дыхательной недостаточности. Отношение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  исходно было в пределах 100–150 мм рт. ст., а  $\text{SpO}_2$  ниже 90 %. Введение сурфактанта-БЛ на фоне терапии основного заболевания и респираторной поддержки осуществляли тремя способами: 1) эндобронхиально с помощью фибробронхоскопа (по 150 мг в каждый бронх с интервалом 12 часов) — 3 случая (4,8 %);

2) эндотрахеально болюсно через катетер в положении больной на боку, оставляя больную в этом положении на 60–120 мин после введения препарата, затем процедуру повторяли на другом боку — 52 случая (83,9 %), из них у 11 больных — в сочетании с маневром «открытия легких»; 3) ингаляционно через небулайзер по 75 мг через каждые 12 часов у 7 больных (11,3 %). У этих 7 больных риск развития ОРДС рассматривали как высокий, поэтому введение препарата рассматривали как профилактику развития ОРДС. Сурфактант-БЛ вводили в течение 3–4 часов от момента проявлений тяжелой гипоксемии в 17 случаях (27,4 %), 12 часов — 23 (37,1 %), 24 часов — 19,6 (30,6 %) и 48 часов — 3 (4,8 %).

Во всех случаях в течение первых двух часов после введения препарата отмечалось ухудшение показателей газообмена и биомеханических свойств легких. Однако в последующем показатели газообмена постепенно улучшались, и в среднем через 6 часов после эндобронхиального введения препарата отношение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  и сатурация крови достоверно превышали исходные значения. Отношение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  повышалось до 220–240 мм рт. ст. (увеличение на 80–100 % по отношению к исходному уровню). Уже в течение первых суток комплексной терапии удавалось снизить  $\text{FiO}_2$  до 40–50 % и ПДКВ до 8–10 см вод. ст. Поддержание необходимого уровня оксигенации требовало введения сурфактанта-БЛ каждые 12 часов в течение двух-трех суток. Авторы полагают, что ухудшение показателей газов крови сразу после введения препарата обусловлено самой процедурой бронхоскопии и инстилляцией жидкости (эмульсии) в легкие. Сочетанное использование препарата и маневра открытия легких предотвращает эту реакцию.

Авторы подчеркивают, что многолетний опыт применения сурфактант-терапии у акушерских больных показал, что введение сурфактанта-БЛ необходимо продолжать до стойкого улучшения параметров газообмена и рентгенологических данных. Преждевременная отмена сурфактант-терапии при достижении кратковременного положительного эффекта может привести к повторному прогрессированию гипоксемии и, как следствие, развитию синдрома полиорганной недостаточности. За время использования сурфактант-терапии в комплексном лечении СОПЛ и ОРДС с 2005 по 2017 г. из 82 больных ОРДС, получавших лечение в ОРИТ Перинатального центра г. Тюмени, умерли четыре родильницы (летальность 4,8 %), от причин, не связанных с повреждением легких [69].

**4.8. Сурфактант-терапия в комплексном лечении ОРДС при вирусных пневмониях.** Во время эпидемии свиного гриппа А/Н1N1 2009–2010 гг. в специальной литературе и средствах массовой информации появлялись сообщения о том, что при развитии тяжелой двусторонней пневмонии на фоне гриппа А/Н1N1 отмечается существенно большая смертность по сравнению с сезонными эпидемиями. Во многих странах, где проходила эпидемия, смертность больных, находившихся на ИВЛ, составила 41–65 % [70]. Достаточно быстро было выяснено, что группами риска развития тяже-

лой двусторонней пневмонии и ОРДС являются молодые люди до 50 лет (около 50 %), беременные (около 13–15 %) и люди, страдающие ожирением (более 10 %). За рубежом для лечения этих больных использовали противовирусную терапию и комплекс реанимационных мероприятий, в том числе ИВЛ и ЭКМО. Сурфактант-терапию не применяли в связи с отсутствием препаратов сурфактанта, разрешенных для применения у взрослых [35]. Однако имеются данные об исследовании эффективности препарата Curosurf у 24 больных (12 больных в основной и 12 в контрольной группах) в пилотном исследовании в Чехии [71]. Авторы показали существенное уменьшение смертности у пациентов, получавших препарат сурфактанта Curosurf.

В России в ряде регионов использовали сурфактант-терапию для лечения больных гриппом А/Н1N1 с двусторонней пневмонией и ОРДС. Первая работа была опубликована в разгар эпидемии в декабре 2009 г. А.М. Алексеевым и соавт. (инфекционная больница им. С.П. Боткина в Санкт-Петербурге) [72]. Описано лечение 8 тяжелых больных ОРДС на фоне подтвержденного гриппа А/Н1N1 с неблагоприятным прогнозом. Наряду с противовирусной терапией (двойная доза тамифлю по 150 мг 2 раза в сутки), респираторной поддержкой и другими реанимационными мероприятиями пациентам вводили по 150 мг сурфактанта-БЛ два раза в сутки в течение 3–5 дней. Все 8 больных выжили.

В дальнейшем были опубликованы результаты лечения 61 пациента от 22 до 64 лет с тяжелой двусторонней внебольничной пневмонией и ОРДС (грипп А/Н1N1 — эпидемии 2009–2010 и 2015–2016 гг.), в том числе 27 беременных или рожениц. Диагноз был подтвержден эпидемиологически, клинически, рентгенологически, с помощью серологических реакций и ПСР. 14 больных (22,9 %) имели ожирение III–IV степени. Больные были разделены на две группы: 33 человека в основной группе, среди них 18 беременных или рожениц. Контрольная группа включала 28 больных, в том числе 9 беременных или рожениц, с той же степенью тяжести, получавших ту же самую терапию, за исключением сурфактанта-БЛ. В связи с необходимостью проведения ИВЛ в течение длительного времени у 40 % больных выполняли трахеотомию. На 6–8-е сутки пребывания в ОРИТ у большинства больных присоединялась вторичная бактериальная инфекция (гнойное отделяемое из бронхов, результаты микробиологического исследования БАЛ). Поэтому применяли антибиотики широкого спектра действия. У больных отмечалась лейкопения и лимфопения. У всех регистрировали двустороннюю пневмонию и ОРДС. В основной группе больных через 6–8 часов после первого введения сурфактанта-БЛ отношение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  повышалось с  $119 \pm 18,2$  до  $223 \pm 22,7$  мм рт. ст. ( $P < 0,001$ ). Улучшение оксигенации крови в течение 24 час комплексной терапии позволяло снизить  $\text{FiO}_2$  до 0,4–0,5 и ПДКВ до 10 см  $\text{H}_2\text{O}$ . Поддержание такого уровня оксигенации требовало введения сурфактанта-БЛ каждые 12 часов в течение 3–5 суток. В среднем у выживших больных основной группы длительность ИВЛ составила  $14,0 \pm 0,7$  суток,

а в контрольной группе —  $27,3 \pm 2,8$  суток ( $P < 0,001$ ). Из 33 больных основной группы умерли три пациента ( $9,10 \pm 5,08$  %), в контрольной группе из 28 больных умерли 17 ( $60,7 \pm 9,23$  %) ( $P < 0,001$ ). Авторы делают заключение, что включение в комплекс лечения вирусной и вирусно-бактериальной внебольничной пневмонии препарата легочного сурфактанта дает выраженный эффект в отношении улучшения параметров оксигенации, времени нахождения на ИВЛ и летальности [73]. В заключении этой части обзора следует подчеркнуть, что многолетний опыт (всего более 7000 больных) использования сурфактанта-БЛ для профилактики и лечения ОРДС при прямом и непрямом повреждении легких в РФ и республике Беларусь убеждает в эффективности и перспективности использования препаратов сурфактанта для профилактики и лечения ОРДС. Несмотря на высокую эффективность сурфактанта-БЛ при профилактике и лечении ОРДС и включение препарата в Перечень ЖНВЛП, Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ОРДС, Приказ МЗ РФ № 598 от 26.08.2013 «Об утверждении положения о резерве медицинских ресурсов МЗ РФ для ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций, его номенклатуры и объема», «Формуляр лекарственных средств медицинской службы ВС РФ» 2010 г. и другие официальные документы, ряд отечественных специалистов относится к этой технологии с определенным скепсисом. Такое отношение к сурфактант-терапии ОРДС основывается на ошибочных, с нашей точки зрения, результатах МРКИ препаратов сурфактанта при лечении ОРДС за рубежом. В следующем разделе мы попытаемся более детально осветить опыт зарубежных коллег.

### 5. Возможные причины отрицательных результатов III фазы многоцентровых клинических испытаний препаратов легочного сурфактанта при лечении ОРДС за рубежом

С 1995 по 2009 г. усилиями нескольких исследовательских групп и ряда крупных фармацевтических компаний были проведены пилотные испытания (контролируемые и неконтролируемые), а также вторая и третья фазы МРКИ различных препаратов легочного сурфактанта в США, Европе, Южно-Африканской Республике и других странах [35]. Как в пилотных исследованиях, так и при анализе второй фазы клинических испытаний препаратов результаты были положительными и внушали оптимизм в дальнейшем широком их использовании. Однако результаты III фазы МРКИ, проведенной по Протоколу, разработанному группой R. Spragg, показали, что как синтетические препараты (Exosurf, Venticute и Surfaxin), так и природные (Surfactant HL-10 и Kalfactant) не снижали смертность при ОРДС у взрослых. В таблице 4 суммированы результаты пилотных испытаний (контролируемых и неконтролируемых) и III фазы МРКИ (табл. 3) различных препаратов легочного сурфактанта.

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что практически все препараты применяли в больших или очень больших дозах (вплоть до 400–600 мг/кг) и в ряде исследований в больших объемах (6–8 мл/кг).

Название препарата	n + фаза	Способ введения и дозы	Смертность	Ссылки
Exosurf	725 — III	Ингаляции 5 мг/кг в течение 5 дней	Нет эффекта	Anzueto et al., 1996 [47].
Survanta	59	50–100 мг/кг эндобронхиально	Снижение с 43 до 18,8 %	Gregory et al., 1997 [43]
Infasurf (Kalfaktant)	153 — III Дети до 21 года	2,8 г/м <sup>2</sup> эндобронхиально	Снижение	Willson et al., 2005 [45]
Alveofact	27	200–500 мг/кг эндобронхиально	Снижение с 44 до 74 % (расчетный)	Walmrath et al., 2002 [76]
Venticute	488 — III	200–400 мг/кг 4-кратно в течение одних суток	Нет эффекта	Spragg et al., 2004 [35]
Surfactant-HL-10	400 — III	200 мг/кг	Нет эффекта	Kesecioglu et al. 2009 [74]
Surfaxin	22 — II	50–60 мг/кг, лаваж, в объеме 400–600 мл	Снижение	Spragg et al., 2004 [35]
Surfactant-BL	181 — III	10–12 мг/кг в объеме 30–50 мл	Снижение	Rosenberg et al., 2001 [44], Баутин и др. [50] 2002
Pemaktant (Infasurf)	308 — III	30 мг/см роста в 2 аликвоты по 2,7 г (60 мг/мл)	Нет эффекта	Willson, 2015 [77]
Surfacen	42 III — 1 мес. до 18 лет	100 мг/4 мл каждые 8 часов 3 дня (9 доз), 900 мг/кг курс	Снижение	Rodrigues-Moja et al. [46]

**Таблица 3.** Результаты пилотных и МРКИ препаратов легочного сурфактанта  
**Table 3.** Results of pilot and multicentre randomised controlled trials of pulmonary surfactant preparations

Исключением является препарат сурфактант-БЛ, который использовали в дозе 6 мг/кг, 0,5–1,0 мл/кг, 2 раза в сутки. Использование таких больших доз препаратов легочного сурфактанта опиралось на результаты изучения содержания белков плазмы крови в БАЛ больных ОРДС, находящихся на ИВЛ [74, 75]. На основании обнаружения в БАЛ большого содержания белков плазмы крови, обладающих ингибирующим действием на легочный сурфактант, авторы предположили необходимость применения больших доз препаратов при лечении ОРДС. Они обосновывали это тем, что часть сурфактанта идет на связывание белков плазмы, а часть на проявление терапевтического эффекта. Эти представления с нашей точки зрения являются ошибочными, так как содержание белков плазмы крови в этой работе измеряли в суммарном объеме жидкости (200 мл) БАЛ больных ОРДС, полученной при объединении 10 последовательных порций (10 по 20 мл) БАЛ из язычковой доли легкого [75, 76]. О.А. Розенберг [33] предположил, что многократные последовательные процедуры лаважа легких способствуют поступлению белков плазмы из кровяного русла в альвеолярное пространство через поврежденный альвеолокапиллярный барьер у больных ОРДС из-за искусственно создаваемого градиента концентрации белков плазмы в крови и в альвеолярном пространстве. Проверка этой гипотезы путем измерения отдельно каждой пробы БАЛ (5 порций по 40 мл из язычковой доли) показала, что содержание белка последовательно меняется: порции с большим количеством белка чередуются с порциями с минимальным содержанием [78]. Дополнительным аргументом в пользу применения меньших доз препаратов сурфактанта являются данные о содержании сурфактанта в легких кролика (7,83 ± 0,86 мг/г сухого веса легкого) [79]. У здорового взрослого человека содержание сурфактанта составляет 3–15 мг/кг массы тела [80]. Изучение специфической активно-

сти Сурфактанта-НЛ (препарат сурфактанта человека из амниотической жидкости рожениц) на модели ОРДС у собак показало, что доза 15 мг/кг эффективна для купирования ОДН и восстановления воздушности легких у животных [80]. Такие существенные различия между препаратами легочного сурфактанта в терапевтических дозах обусловлены, с нашей точки зрения, различиями в составе препаратов и, соответственно, в технологии получения [81]. Разработка препаратов легочного сурфактанта для лечения РДС новорожденных и нескольких препаратов для лечения ОРДС у взрослых (Venticute и Surfaxin), описанных в литературе и широко применяющихся на практике, опиралась на два диаметрально противоположных подхода: аналитический и эмпирический. Аналитический метод предполагает, что наличие в препарате одного-двух фосфолипидов (Exosurf, ALEC) или их комбинации с одним пептидом сурфактант-ассоциированных белков «В» или «С» (Surfaxin и Venticute), существенный дефицит которых обнаружен в БАЛ новорожденных с РДС и взрослых с ОРДС, достаточны для проявления терапевтического эффекта. До настоящего времени не доказана эффективность ни одного из синтетических препаратов для лечения РДС новорожденных или лечения ОРДС взрослых. Общим для принципов аналитического подхода является также удаление из природных препаратов холестерина и нейтральных липидов, ухудшающих проявление препаратом способности эффективно снижать поверхностное натяжение воды, что считается важнейшим для обеспечения механики дыхания. Следует напомнить, что многочисленные свойства природного легочного сурфактанта не ограничиваются обеспечением механики дыхания, они также играют важную роль в защите легкого и всего организма от повреждений и обеспечивают врожденный и приобретенный локальный иммунитет легкого. Воспроизвести такой при-

родный комплекс существующими сегодня методами, на который природа и эволюция потратили тысячелетия, по-видимому, не реально. Teush et al. [48] указывают, что сложные по составу препараты эффективнее простых. Именно различиями технологий получения препаратов легочного сурфактанта и способов очистки их от «балластных» примесей обусловлены различия состава и терапевтической эффективности, которая характеризуется в том числе терапевтической дозой препаратов легочного сурфактанта. Второй принцип — эмпирический нам кажется более адекватным. Он опирается на представления о том, что препараты по составу и свойствам должны быть максимального приближены к составу легочного сурфактанта *in situ* — «лечи подобное подобным».

Другой важнейшей ошибкой Протокола МРКИ, разработанного группой R. Spragg, является позднее начало сурфактант-терапии. В Протоколе указывается, что время начала первого введения препарата сурфактанта составляет 48–72 часа после интубации. Развитие ОРДС как при прямом, так и непрямом повреждении легких является процессом стремительным. Несмотря на то что критерии АЕСС и Берлинские критерии определения ОРДС выделяют временной интервал между воздействием на организм и развитием симптомов ОРДС до одной недели — этот интервал различен при разных типах воздействия. Но, начавшись, процесс повреждения легких, развивается очень быстро. Поэтому интервал между интубацией (тяжелое состояние пациента) и временем начала введения сурфактанта не должен быть таким большим. Мы показали, что определяющими для проявления терапевтического эффекта являются первые сутки развития симптомов ОРДС. Сурфактант-БЛ эффективен при лечении ОРДС при первом введении препарата в течение 24 часов от момента падения индекса оксигенации ниже 200 мм рт. ст. и статистически неэффективен уже в течение вторых суток [44, 50].

Grotberg и соавт. [82] выдвинули гипотезу возможной причины неудач третьей фазы МРКИ препаратов легочного сурфактанта при лечении ОРДС. Они предположили, что причиной неэффективности является недостаточный объем вводимой эмульсии препарата. Авторы разработали математическую модель возможного распределения препарата в зависимости от объема вводимой эмульсии. Опираясь на 100-кратные различия в площади поверхности бронхов новорожденного ребенка и взрослого (40 и 4000 м<sup>2</sup>) и анализируя важнейшие работы по МРКИ препаратов сурфактанта при лечении ОРДС, они предположили, что объем эмульсии 2–4 мл/кг для новорожденного должен, как минимум, соблюдаться и для взрослого, что не учитывается в Протоколе МРКИ. В дискуссии с Grotberg и соавт. мы [83], опираясь на данные МРКИ тех же четырех препаратов сурфактанта (Surfaxin, Venticute, Surfactant HL-10 и Kalfactant), обратили внимание на то, что и при относительно больших объемах вводимых препаратов, вплоть до 6–8 мл/кг, желаемого эффекта снижения смертности при ОРДС у взрослых авторы не наблюдали. В то же время препарат

сурфактант-БЛ вводится в объеме 0,5–1,0 мл/кг и позволяет достичь снижения смертности при ОРДС в пределах 15–20 % [50, 52].

Таким образом, нативность препарата легочного сурфактанта и время начала первого введения являются важнейшими факторами проявления высокого терапевтического эффекта при профилактике и лечении ОРДС у взрослых при прямом и непрямом повреждении легких.

### 6. Новейшие исследования в области разработки препаратов легочного сурфактанта

В течение последних трех лет появились публикации, указывающие на очередной подъем интереса к созданию новых препаратов легочного сурфактанта для лечения РДС новорожденных и ОРДС взрослых. Новый этап обусловлен экономическими причинами. Так, Kim et al. [84] показали, что рынок для препаратов сурфактанта для лечения новорожденных в США составляет 120 млн, а для лечения ОРДС взрослых — 4 млрд долларов США ежегодно. Это позволяет уверенно инвестировать финансовые средства в исследования. Авторы подчеркивают, что наиболее важно идти по пути создания синтетических препаратов, так как последние не требуют животного сырья, безопасны в отношении инфекций и существенно дешевле в производстве. Исследователи из Южной Кореи разработали три синтетических препарата ЛС на основе дипальмитоилфосфатидилхолина, фосфатидилглицерина и пептидов сурфактант-ассоциированных белков «В» и «С», причем в двух препаратах содержалось по одному пептиду «В» или «С», а в третьем оба пептида встроены в фосфолипиды. Авторы [85] показали, что препарат легочного сурфактанта, содержащий оба пептида, обладает существенно большей активностью снижать поверхностное натяжение в сравнении с первыми двумя и сравним с известным природным препаратом Surfacten [32]. Препарат обладает также большей скоростью абсорбции и более эффективно распределяется на поверхности альвеол в сравнении с препаратами, содержащими один пептид [85]. David G. Sweet et al. [86] исследовали безопасность и толерантность этого препарата с рабочим названием CHF5633 (производитель — Chiesi Farmaceutici S.p.A., Parma, Italy) и получили хорошие результаты. Они полагают, что эти данные могут быть положены в основу МРКИ по изучению эффективности препарата CHF5633 для лечения ОРДС взрослых. В настоящее время возник большой интерес к изучению возможности применения порошковых носителей для препаратов легочного сурфактанта, которые, как полагают, позволят шире применять неинвазивную ИВЛ и СИПАП у новорожденных [87].

### Заключение

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что природные препараты легочного сурфактанта, близкие по составу и свойствам легочному сурфактанту *in situ*, или нативные, являются важным компонентом в комплексной профилактике и лечении ОРДС, в том

числе в хирургической реанимации. Они эффективны при своевременном, т.е. раннем введении и в большом проценте случаев предотвращают развитие вентилятор-индуцированной и нозокомиальной пневмоний, приводят к снижению времени нахождения больных на ИВЛ и в ОРИТ и существенному снижению смертности.

**Информация о конфликте интересов.**  
Конфликт интересов отсутствует.

**Информация о спонсорстве.**  
Данная работа не финансировалась.

### Список литературы

- Clements J.A. Surface tension of lung extracts. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1957;95(1):170–2. DOI: 10.3181/00379727.95.23156
- King R.J., Clements J.A. Surface active materials from dog lung: composition and physiological correlations. *Am J Physiol.* 1972;223(3):715–26. PMID: 506862
- Bangham A.D. Artificial lung expanding compound (ALEC<sup>sm</sup>). In: Lasic D.D., Papahadjopoulos D. (editors). *Medical applications of liposomes.* Elsevier Science; 1998. P. 452–5. DOI: 10.1016/B978-044482917-7/500260
- 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(7):3417–20. PMID: 277943
- Bonchuk-Dayanikli P., Tausch W.H. Essential and nonessential constituents of exogenous surfactants. In: Robertson B., Tausch H.W. (editors). *Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease.* New York: Marcel Dekker Inc; 1995. P. 217–38.
- Sanders R.L. The composition of pulmonary surfactant. In: Farrell P.M. (editor). *Lung development: Biological and clinical perspectives.* New York: Academic Press; 1982. P. 193–210.
- Possmayer F. A proposed nomenclature for pulmonary surfactant-associated proteins. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(4):990–8. DOI: 10.1164/ajrccm/138.4.990
- Knorr A., Gray M.E., Hull W.M., Whitsett J.A., Stahlman M.T. Developmental expression of SP-A and SP-B mRNA in the proximal and distal respiratory epithelium in the human fetus and newborn. *J Histochem Cytochem.* 1993;41(9):1311–19. PMID: 8354874
- Розенберг О.А. Легочный сурфактант и его применение при заболеваниях легких. *Общая реаниматология.* 2007;3(1):66–77. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-1-66-77
- Cocksgutt A., Absolom 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(2):248–56. DOI: 10.1016/0005-2760(91)90101-M
- 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(1):75–89. DOI: 10.1016/S1095-6433(01)00307-5
- van Iwaarden F.J., van Golde L.M.J. Pulmonary surfactant and lung defense. In: Robertson B., Tausch H.W. (editors). *Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease.* New York: Marcel Dekker Inc; 1995. P. 75–84.
- Phelps D.S. Surfactant regulation of host defense function in the lung: a question of balance. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2001;20(4):269–74. DOI: 10.1080/152279501750412225
- van Iwaarden J.F., Claassen E., Jeurissen S.H., Haagsman H.P., Kraal G. 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):452–8. DOI: 10.1165/ajrcmb.24.4.4239
- Ikegami M. SP-B protects lung from inflammation. *Appl Cardiopulm Pathophysiol.* 2004;13(1):45–7. DOI: 10.1165/rcmb.2002-0071OC
- Clark H., Palaniyar N., Strong P., Edmondson J., Hawgood S., Reid K.B. Surfactant protein reduces alveolar macrophage apoptosis in vivo. *J Immunol.* 2002;169(6):2892–9. DOI: 10.4049/jimmunol.169.6.2892
- Halliday H.L. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol.* 2008;28:47–56. DOI: 10.1038/jp.2008.50
- Avery M.E., Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child.* 1959;97(5Pt1):517–23. DOI: 10.1001/archpedi.1959.02070010519001
- Northway W.H. Jr, Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N Engl J Med.* 1967;276:357–68. DOI: 10.1056/NEJM196702162760701
- Cherukupalli K., Larson J.E., Rotschild A., Thurlbeck W.M. Biochemical, clinical, and morphologic studies on lungs of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 1996;22(4):215–21. PMID: 8905882
- Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967;290(7511):319–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(67)90168-7
- Lewis J.F., Jobe A.H. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(1):218–33. DOI: 10.1164/ajrccm/147.1.218
- Schmidt R., Meier U., Yabut Perez M., Walrath D., Grimminger F., Seeger W., 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(1):95–100. DOI: 10.1164/ajrccm.163.1.9903029
- Griese M., Birrer P., Demirsoy A. Pulmonary surfactant in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 1997;10(9):1983–97. DOI: 10.1183/09031936.97.10091983
- McCormack F.X., King T.E. Jr, Voelker D.R., Robinson P.C., Mason R.J. Idiopathic pulmonary fibrosis. Abnormalities in the bronchoalveolar lavage content of surfactant protein A. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(1):160–9. DOI: 10.1164/ajrccm/144.1.160
- Oyarzun M.J., Stevens P., Clemens J.A. Effect of lung collapse on alveolar surfactant in rabbits subjected to unilateral pneumothorax. *Exp Lung Res.* 1990;15(6):909–24. DOI: 10.3109/01902148909069635
- Hallman M., Maasilta P., Kivisaari L., Mattson K. Changes in surfactant in bronchoalveolar lavage fluid after hemithorax irradiation in patients with mesothelioma. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(4 Pt 1):998–1007. DOI: 10.1164/ajrccm/141.4.Pt\_1.998
- Hohlfeld J.M., Ahlf K., Enhornig G., Balke K., Erpenbeck V.J., Petschallies J., et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in asthmatics after segmental allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(6):1803–9. DOI: 10.1164/ajrccm.159.6.9806145
- Devendra G., Spragg R.G. Lung surfactant in subacute pulmonary disease. *Respir Res.* 2002;3(1):19. DOI: 10.1186/rr168
- Günther A., Schmidt R., Nix F., Yabut Perez M., Guth C., Rosseau S., et al. Surfactant abnormalities in idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. *Eur Respir J.* 1999;14(3):565–73. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14c14.x
- Ерохин В.В., Романова Л.К. Сурфактантная система легких. В кн.: Ерохин В.В., Романова Л.К. (ред.). *Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей.* М.: Медицина; 2000. С. 167–81.
- Fujiwara T., Maeta H., Chida S., Morita T., Watabe Y., Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet.* 1980;1(8159):55–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(80)90489-4
- Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (Часть II). *Общая реаниматология.* 2014;10(5):69–86. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-5-69-86
- Lachmann B. Surfactant replacement in acute respiratory failure: Animal studies and first clinical trials. In: Lachmann B. (editor). *Surfactant replacement therapy.* New York: Springer Verlag; 1987. P. 212–20.
- Spragg R.G. Current status of surfactant treatment of ARDS/ALI. *Appl Cardiopulm Pathophysiol.* 2004;13(1):88–90.
- Зильбер А.П. Синдром острого легочного повреждения. В кн.: Зильбер А.П. *Этюдсы реаниматологии.* М.: МЕДпресс-информ; 2007. С. 478–530.
- Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., Carlet J., Falke K., Hudson L., 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(3Pt1):818–24. DOI: 10.1164/ajrccm.149.3.7509706
- Thompson B.T., Ferguson N.D., Caldwell E., Fan E., Camporota L., Slutsky A.S. Acute respiratory distress syndrome: Berlin definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526–33. DOI: 10.1001/jama.2012.5669
- Баутин А.Е., Розенберг О.А., Сумин С.А. Острый респираторный дистресс-синдром. В кн.: Сумин С.А., Шаповалов К.Г. (ред.). *Анестезиология и реаниматология.* М.: МИА; 2018. С. 103–19.
- Мороз В.В., Голубев А.М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология.* 2007;3(5–6):5–9. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-6-7-9
- Eworuke E., Major J.M., Gilbert McClain L.I. National incidence rates for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and ARDS cause-specific factors in the United States (2006–2014). *J Crit Care.* 2018;47:192–7. DOI: 10.1016/j.jccr.2018.07.002
- Касиль В.Л., Сапичева Ю.Ю. Острый респираторный дистресс-синдром и гипоксемия. М.: МЕДпресс-информ; 2016. 150 с.
- Gregory T.J., Steinberg K.P., Spragg R., Gadek J.E., Hyers T.M., Longmore W. J., et al. Bovine surfactant therapy for patients with

- acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(4):1309–15. DOI: 10.1164/ajrc-cm.155.4.9105072
- 44 Rosenberg O.A., Bautin A.E., Osovskikh V.V., Tsubulkin E.K., Gavrilin S.V., Kozlov I.A., et al. When to start surfactant therapy (STherapy) of acute lung injury? *Eur Respir J.* 2001;18(Suppl 38):153.
- 45 Willson D.F., Thomas N.J., Markovitz B.P., Bauman L.A., DiCarlo J.V., Pon S., et al. Pediatric acute lung injury and sepsis investigators. Effect of exogenous surfactant (Calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293(4):470–6. PMID: 15671432
- 46 Rodríguez-Moya V.S., Machado-Lubián María del C., Barrese-Pérez Y., Ávila-Albuérne Y., Uranga-Piña R., Blanco-Hidalgo O., et al. Cuban exogenous pulmonary surfactant in treatment of pediatric acute respiratory distress syndrome. *Int J Cuban Health Med.* 2017;19(2–3):24–31. DOI: 10.1590/medicc.2017.1902030006
- 47 Anzueto A., Baughman R.P., Guntupalli K.K., Weg J.G., Wiedemann H.P., Raventós A.A., et al. Aerosolized surfactant in adults with septic induced acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1996;334(22):1417–21. PMID: 8618579
- 48 Taesch H.W., Karen L.U., Ramirez-Schrempf D. Improving pulmonary surfactants. *Acta Pharmacol Sin.* 2002;11:15–8.
- 49 Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med.* 1992;18(6):319–21. DOI: 10.1007/BF01694358
- 50 Баутин А.Е., Осовских В.В., Хубулава Г.Г., Гранов Д.А., Козлов И.А., Ерохин В.В. и др. Многоцентровые клинические испытания сурфактанта-ВЛ для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых. Клинические исследования лекарственных средств в России. 2002;(2):18–23.
- 51 Баутин А.Е., Наумов А.Б., Рубинчик В.Е., Осовских В.В., Этин В.Л., Розенберг О.А. Применение препарата экзогенного сурфактанта в кардиохирургических клиниках Санкт-Петербурга: от разработки методик к эволюции лечебной тактики. *Трансляционная медицина.* 2014;(1):92–7. DOI: 10.18705/2311-4495-2014-0-1-92-97
- 52 Мороз В.В., Власенко А.В., Голубев А.М., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г., Булатов Н.Н. и др. Патогенез и дифференциальная диагностика острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами. *Общая реаниматология.* 2011;(3):5. DOI: 10.15360/1813-9779-2011-3-5
- 53 Власенко А.В., Остапченко Д.А., Мороз В.В., Розенберг О.А., Закс И.О., Линев Д.В. Применение Сурфактанта ВЛ у взрослых больных с острым респираторным дистресс-синдромом. *Общая реаниматология.* 2005;1(6):21–9. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-6-21-29
- 54 Bautin A., Khubulava G., Kozlov I., Poptsov V., Osovskikh V., Seiliev A., et al. Surfactant therapy for patients with ARDS after cardiac surgery. *J Liposome Res.* 2006;16(3):265–72. DOI: 10.1080/08982100600850997
- 55 Козлов И.А., Романов А.А. Маневр открытия («мобилизация») альвеол при интраоперационном нарушении оксигенирующей функции легких у кардиохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология.* 2007;(2):27–31.
- 56 Козлов И.А., Попцов В.Н. Сочетанная терапия оксидом азота и Сурфактантом-ВЛ при остром респираторном дистресс-синдроме после операций с искусственным кровообращением. *Общая реаниматология.* 2005;1(1):15–9. DOI: 10.15360/1813-9779-2005-1-15-19
- 57 Шлык И.В., Крылов К.М., Зуева Л.П., Стасова Н.Б. Эпидемиологический мониторинг в отделении ожоговой реанимации. *Инфекции в хирургии.* 2008;6(3):23–8.
- 58 Tarasenko M., Shpakov I., Kallistov D., Venevetinov I., Akulinov E., Tikhonov A., et al. Surfactant therapy — the real chance to survive for the patients with severe inhalation injury. *Eur Respir J.* 2004;24(Suppl 48):4127.
- 59 Tarasenko M.Yu., Shpakov I.F., Akulinov E.E., Admakin A.L., Petrachkov S.A., Granov D.A. и др. Способ лечения ингаляционных поражений: пат. 2238757 РФ, 2003.
- 60 Почепень О.Н., Золотухина Л.В., Земец Е.А., Трояновский Е.С. Опыт применения Сурфактанта-ВЛ при прямом и непрямым повреждению легких у пациентов с обширными ожогами в Республике Беларусь. *Скорая медицинская помощь.* 2011;12(3):44–7.
- 61 Пылаев А.В., Бабанин А.А. Применение заместительной сурфактантной терапии в комплексном лечении синдрома острого легочного повреждения при термингаляционном поражении. *Таврический медико-биологический вестник.* 2010;13(4):150–4.
- 62 Pallua N., Warbanow K., Noah E.M., Machens H.G., Poets C., Bernhard W., et al. Intra-bronchial surfactant application in cases of inhalation injury: First results from patients with severe burns and ARDS. *Burns.* 1998;24(3):197–206. DOI: 10.1016/S03054179(97)001125
- 63 Геккиева О.В., Баутин А.Е., Осовских В.В., Трегубова И.В., Козетинский Р.А., Сейлиев А.А. и др. Профилактическое применение препарата сурфактанта при операциях на органах грудной полости с высоким риском развития дыхательной недостаточности. *Доктор.Ру.* 2016;(12):38–43.
- 64 Leone M., Delliaux S., Bourgoin A., Albanese J., Garnier F., Boyadjev I., et al. Risk factors for late-onset ventilator-associated pneumonia in trauma patients receiving selective digestive decontamination. *Intensive Care Med.* 2005;16:64–70. DOI: 10.1007/s00134-004-2514-z
- 65 Forel J., Voillet F., Pulina D. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care.* 2012;16:R65. DOI: 10.1186/cc11312
- 66 Хубутя М.Ш., Романов А.А., Курилова О.А., Тимербаев В.Х., Первакова Э.И., Поплавский И.В. и др. Раннее использование Сурфактанта-ВЛ при трансплантации легких. *Общая реаниматология.* 2013;9(2):12–7. DOI: 10.15360/1813-9779-2013-2-12-17
- 67 Cole D.E., Taylor T.L., McCullough D.M., Shoff C.T., Derdak S. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy. *Crit Care Med.* 2005;33(10Suppl):S269–78. PMID: 16215347
- 68 Кукарская И.И., Швечкова М.В., Кураченко И.И., Савва К.Н. Опыт применения Сурфактанта-ВЛ при СОПЛ/ОРДС у акушерских больных. *Медицинская наука и образование Урала.* 2012;13(1):61–3.
- 69 Швечкова М.В. Клинические особенности и интенсивная терапия респираторного дистресс-синдрома в акушерстве: дисс. ... канд. мед. наук. Тюмень; 2017.
- 70 Napolitano L.M., Park P.K., Raghavendran K., Bartlett R.H. Nonventilatory strategies for patients with life-threatening 2009 A/H1N1 influenza and severe respiratory failure. *Crit Care Med.* 2010;38(4Suppl):74–90. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181cc5373
- 71 Novak J. Сурфактант-терапия ОРДС на фоне гриппа А/H1N1. В кн.: 14-я Всерос. конф. с междунар. участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях». М.; 2012.
- 72 Алексеев А.М., Шупинский О.В., Храпов К.Н. Интенсивная терапия больных с тяжелым течением гриппа А (H1N1), осложненного пневмонией. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2009;6(6):35–9.
- 73 Алексеев А.М., Яковлев А.А., Швечкова М.В., Сейлиев А.А., Волчков В.А., Розенберг О.А. Сурфактант-терапия пневмонии и ОРДС, ассоциированных с вирусом А/H1N1. *Забайкальский медицинский журнал.* 2011;(1): 23–7.
- 74 Kesecioglu J., Beale R., Stewart T.E., Findlay G.P., Roubey J.J., Holzappel L., et al. Exogenous natural surfactant for treatment of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(10):989–94. DOI: 10.1164/rccm.200812-1955OC
- 75 Günther A., Schmidt R., Harodt J., Schmehl T., Walmrath D., Ruppert C., 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(5):797–804. PMID: 12030716
- 76 Walmrath D., Grimminger F., Pappert D., Knothe C., Obertacke U., Benzinger A., et al. Exogenous natural surfactant in bovine natural surfactant in ARDS and septic shock: impact on gas exchange and haemodynamics. *Eur Respir J.* 2002;19(5):805–10. DOI: 10.1183/09031936.02.00243402
- 77 Willson D.F., Truweit J.D., Conaway M.R., Traul C.S., Egan E.E., Egan Edmund E. The adult calfactant in acute respiratory distress syndrome trial. *Chest.* 2015;148(2):356–64. DOI: 10.1378/chest.14-1139
- 78 Баутин А.Е., Солнцев В.Н., Наумов А.Б., Гарибянов А.Ф., Валькович А.А., Осовских В.В. и др. Изменение проницаемости альвеолярной мембраны и состояния комплекса легочного сурфактанта во время операций на сердце и аорте. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2010;7(5):11–7.
- 79 Oulton M., Fraser M., Dolphin M., Yoon R., Faulkner G. Quantification of surfactant pool sizes in rabbit lung during perinatal development. *J Lipid Res.* 1986;27:602–12. PMID: 3755745
- 80 Розенберг О.А., Данилов Л.Н., Волчков В.А., Лебедева Е.С., Дубровская В.Ф., Валькович А.А. Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов легочного сурфактанта. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1998;126(10):455–8.
- 81 Розенберг О.А., Сейлиев А.А., Гранов Д.А., Волчков В.А. Способ получения сурфактанта из легких крупного рогатого скота: пат. 2198670 РФ, 2002.
- 82 Grothberg J.B., Filoche M., Willson D.F., Raghavendran K., Notter R.H. Did reduced alveolar delivery of surfactant contribute to negative results in adults with acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(4):538–40. DOI: 10.1164/rccm.201607-1401LE
- 83 Rosenberg O.A., Bautin A.E., Seiliev A.A. Late start of surfactant therapy and surfactant drug composition as major causes of failure of phase III multi-center clinical trials of surfactant therapy in adults with ARDS. *Int J Biomed.* 2018;8(3):233–4. DOI: 10.21103/Article8(3)\_Lex
- 84 Kim H.C., Won Y.Y. Clinical, technological, and economic issues associated with developing new lung surfactant therapeutics. *Biotech Adv.* 2018;36(4):1185–93. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.03
- 85 Yong-Sung Choi, Sung-Hoon Chung, Chong-Woo Bae. A combination of short and simple surfactant protein B and C analogues as a new synthetic surfactant: in vitro and animal experiments. *Yonsei Med J.* 2017;58(4):823–8. DOI: 10.3349/ymj.2017.58.4.823

- 86 Sweet D.G., Turner M.A., Straňák Z., Plavka R., Pau C., Stenson Ben J., et al. A first-in-human clinical study of a new SP-B and SP-C enriched synthetic surfactant (CHF5633) in preterm babies with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017;102(6):497–503. DOI: 10.1136/archdischild-2017-312722
- 87 Walther F.J., Gupta M., Lipp M.M., Chan H., Krzewick J., Gordon L.M., et al. Aerosol delivery of dry powder synthetic lung surfactant to surfactant-deficient rabbits and preterm lambs on non-invasive respiratory support. *Gates Open Research.* 2019;3:6. DOI: 10.12688/gatesopenres.12899.1
- ## References
- Clements J.A. Surface tension of lung extracts. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1957;95(1):170–2. DOI: 10.3181/00379727.95.23156
  - King R.J., Clements J.A. Surface active materials from dog lung: composition and physiological correlations. *Am J Physiol.* 1972;223(3):715–26. PMID: 506862
  - Bangham A.D. Artificial lung expanding compound (ALEC™). In: Lasic D.D., Papahadjopoulos D. (editors). *Medical applications of liposomes.* Elsevier Science; 1998. P. 452–5. DOI: 10.1016/B978-0444829177/500260
  - 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(7):3417–20. PMID: 277943
  - Bonchuk-Dayanikli P., Tausch W.H. Essential and nonessential constituents of exogenous surfactants. In: Robertson B., Tausch H.W. (editors). *Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease.* New York: Marcel Dekker Inc; 1995. P. 217–38.
  - Sanders R.L. The composition of pulmonary surfactant. In: Farrell P.M. (editor). *Lung development: Biological and clinical perspectives.* New York: Academic Press; 1982. P. 193–210.
  - Possmayer F. A proposed nomenclature for pulmonary surfactant-associated proteins. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(4):990–8. DOI: 10.1164/ajrccm/138.4.990
  - Knorr A., Gray M.E., Hull W.M., Whitsett J.A., Stahlman M.T. Developmental expression of SP-A and SP-A mRNA in the proximal and distal respiratory epithelium in the human fetus and newborn. *J Histochem Cytochem.* 1993;41(9):1311–19. PMID: 8354874
  - Rozenberg O.A. Lung surfactant and its use in lung diseases. *General Reanimatology.* 2007;3(1):66–77 (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2007-1-66-77
  - Cocksgutt A., Absolom 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(2):248–56. DOI: 10.1016/0005-2760(91)90101-M
  - 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(1):75–89. DOI: 10.1016/S1095-6433(01)00307-5
  - van Iwaarden F.J., van Golde L.M.J. Pulmonary surfactant and lung defense. In: Robertson B., Tausch H.W. (editors). *Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease.* New York: Marcel Dekker Inc; 1995. P. 75–84.
  - Phelps D.S. Surfactant regulation of host defense function in the lung: a question of balance. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2001;20(4):269–74. DOI: 10.1080/152279501750412225
  - van Iwaarden J.F., Claassen E., Jeurissen S.H., Haagsman H.P., Kraal G. 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):452–8. DOI: 10.1165/ajrcmb.24.4.4239
  - Ikegami M. SP-B protects lung from inflammation. *Appl Cardiopulm Pathophysiol.* 2004;13(1):45–7. DOI: 10.1165/rcmb.2002-0071OC
  - Clark H., Palaniyar N., Strong P., Edmondson J., Hawgood S., Reid K.B. Surfactant protein reduces alveolar macrophage apoptosis in vivo. *J Immunol.* 2002;169(6):2892–9. DOI: 10.4049/jimmunol.169.6.2892
  - Halliday H.L. Surfactants: past, present and future. *J Perinatol.* 2008;28:47–56. DOI: 10.1038/jp.2008.50
  - Avery M.E., Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child.* 1959;97(5Pt1):517–23. DOI: 10.1001/archpedi.1959.02070010519001
  - Northway W.H. Jr, Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N Engl J Med.* 1967;276:357–68. DOI: 10.1056/NEJM196702162760701
  - Cherukupalli K., Larson J.E., Rotschild A., Thurlbeck W.M. Biochemical, clinical, and morphologic studies on lungs of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 1996;22(4):215–21. PMID: 8905882
  - Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967;290(7511):319–23. DOI: 10.1016/S0140-6736(67)90168-7
  - Lewis J.F., Jobe A.H. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(1):218–33. DOI: 10.1164/ajrccm/147.1.218
  - Schmidt R., Meier U., Yabut Perez M., Walrath D., Grimminger F., Seeger W., 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(1):95–100. DOI: 10.1164/ajrccm.163.1.9903029
  - Griese M., Birrer P., Demirsoy A. Pulmonary surfactant in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 1997;10(9):1983–97. DOI: 10.1183/09031936.97.10091983
  - McCormack F.X., King T.E. Jr, Voelker D.R., Robinson P.C., Mason R.J. Idiopathic pulmonary fibrosis. Abnormalities in the bronchoalveolar lavage content of surfactant protein A. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(1):160–9. DOI: 10.1164/ajrccm/144.1.160
  - Oyarzun M.J., Stevens P., Clemens J.A. Effect of lung collapse on alveolar surfactant in rabbits subjected to unilateral pneumothorax. *Exp Lung Res.* 1990;15(6):909–24. DOI: 10.3109/01902148909069635
  - Hallman M., Maasilta P., Kivisaari L., Mattson K. Changes in surfactant in bronchoalveolar lavage fluid after hemithorax irradiation in patients with mesothelioma. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(4 Pt1):998–1007. DOI: 10.1164/ajrccm/141.4\_Pt1.998
  - Hohlfeld J.M., Ahlf K., Enhorn G., Balke K., Erpenbeck V.J., Petschallies J., et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in asthmatics after segmental allergen challenge. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(6):1803–9. DOI: 10.1164/ajrccm.159.6.9806145
  - Devendra G., Spragg R.G. Lung surfactant in subacute pulmonary disease. *Respir Res.* 2002;3(1):19. DOI: 10.1186/rr1168
  - Günther A., Schmidt R., Nix F., Yabut Perez M., Guth C., Rosseau S., et al. Surfactant abnormalities in idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. *Eur Respir J.* 1999;14(3):565–73. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.14c14.x
  - Erokhin V.V., Romanova L.K. Pulmonary surfactant system. In: Erokhin V.V., Romanova V.V. (editors). *Lung cellular biology in health and disease. A manual for physicians.* Moscow: Meditsina Publ.; 2000. P. 167–181 (In Russ.).
  - Fujiwara T., Maeta H., Chida S., Morita T., Watabe Y., Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet.* 1980;1(8159):55–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(80)90489-4
  - Rozenberg O.A. Pulmonary surfactants for acute and chronic lung diseases (Part II). *General Reanimatology.* 2014;10(5):69–86 (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2014-5-69-86
  - Lachmann B. Surfactant replacement in acute respiratory failure: Animal studies and first clinical trials. In: Lachmann B. (editor). *Surfactant replacement therapy.* New York: Springer Verlag; 1987. P. 212–20.
  - Spragg R.G. Current status of surfactant treatment of ARDS/ALI. *Appl Cardiopulm Pathophysiol.* 2004;13(1):88–90.
  - Zil'ber A.P. The syndrome of acute lung injury. In: Zil'ber A.P. *Sketches of respiratory medicine.* Moscow: MEDpress-inform; 2007. P. 478–530 (In Russ.).
  - Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L., Carlet J., Falke K., Hudson L., 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(3Pt1):818–24. DOI: 10.1164/ajrccm.149.3.7509706
  - Thompson B.T., Ferguson N.D., Caldwell E., Fan E., Camporota L., Slutsky A.S. Acute respiratory distress syndrome: Berlin definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526–33. DOI: 10.1001/jama.2012.5669
  - Bautin A.E., Rozenberg O.A., Sumin S.A. Acute respiratory distress syndrome In: Sumin S.A., Shapovalov K.G. (editors). *Anesthesiology and Reanimatology.* Moscow: MIA; 2018. P. 103–19 (In Russ.).
  - Moroz V.V., Golubev A.M. Classification of acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology.* 2007;3(6):7–9 (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2007-6-7-9
  - Eworuke E., Major J.M., Gilbert McClain L.I. National incidence rates for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and ARDS cause-specific factors in the United States (2006–2014). *J Crit Care.* 2018;47:192–7. DOI: 10.1016/j.jccr.2018.07.002
  - Kassil' V.L., Sapicheva Y.U. Acute respiratory distress syndrome and hypoxemia. Moscow: MEDpress-inform; 2016. 150 p. (In Russ.).
  - Gregory T.J., Steinberg K.P., Spragg R., Gadek J.E., Hyers T.M., Longmore W.J., et al. Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(4):1309–15. DOI: 10.1164/ajrc-cm.155.4.9105072
  - Rosenberg O.A., Bautin A.E., Osovskich V.V., Tsubulkin E.K., Gavrilin S.V., Kozlov I.A., et al. When to start surfactant therapy (STtherapy) of acute lung injury? *Eur Respir J.* 2001;18(Suppl 38):153.
  - Willson D.F., Thomas N.J., Markovitz B.P., Bauman L.A., DiCarlo J.V., Pon S., et al. Pediatric acute lung injury and sepsis investigators. Effect of

- exogenous surfactant (Calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;293(4):470–6. PMID: 15671432
- 46 Rodríguez-Moya V.S., Machado-Lubián María del C., Barrese-Pérez Y., Ávila-Albuérne Y., Uraña-Piña R., Blanco-Hidalgo O., et al. Cuban exogenous pulmonary surfactant in treatment of pediatric acute respiratory distress syndrome. *Int J Cuban Health Med*. 2017;19(2-3):24–31. DOI: 10.1590/medic.2017.1902030006
- 47 Anzueto A., Baughman R.P., Guntupalli K.K., Weg J.G., Wiedemann H.P., Raventós A.A., et al. Aerosolized surfactant in adults with septic induced acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1996;334(22):1417–21. PMID: 8618579
- 48 Taesch H.W., Karen L.U., Ramirez-Schrempp D. Improving pulmonary surfactants. *Acta Pharmacol Sin*. 2002;11:15–8.
- 49 Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med*. 1992;18(6):319–21. DOI: 10.1007/BF01694358
- 50 Bautin A.E., Osovskikh V.V., Khubulava G.G., Granov D.A., Kozlov I.A., Erokhin V.V., et al. Multicenter clinical trials of surfactant-BL for the treatment of adult respiratory distress syndrome. *Clinical research of drugs in Russia*. 2002;(2):18–23 (In Russ.).
- 51 Bautin A.E., Naumov A.B., Rubinchik V.E., Osovskikh V.V., Etn V.L., Rosenberg O.A. Applying of the exogenous surfactant in the cardiac surgery clinics of St. Petersburg: from the technology to the evolution of therapeutic strategy. *Translational Medicine*. 2014;(1):92–7 (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2014-0-1-92-97
- 52 Moroz V.V., Vlasenko A.V., Golubev A.M., Yakovlev V.N., Alekseyev V.G., Bulatov N.N., et al. The pathogenesis and differential diagnosis of acute respiratory distress syndrome induced by direct and indirect etiological factors. *General Reanimatology*. 2011;7(3):5 (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2011-3-5
- 53 Vlasenko A.V., Ostapchenko D.A., Moroz V.V., Rozenberg O.A., Zaks I.O., Linev D.V. Use of Surfactant-BL in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*. 2005;1(6):21–9 (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2005-6-21-29
- 54 Bautin A., Khubulava G., Kozlov I., Poptsov V., Osovskikh V., Seiliev A., et al. Surfactant therapy for patients with ARDS after cardiac surgery. *J Liposome Res*. 2006;16(3):265–72. DOI: 10.1080/08982100600850997
- 55 Kozlov I.A., Romanov A.A. Alveolar opening maneuver (mobilization) in intraoperative pulmonary oxygenizing dysfunction in cardio-surgical patients. *Russian journal of anesthesiology and reanimatology*. 2007;2:27–31 (In Russ.).
- 56 Kozlov I.A., Poptsov V.N. Combined therapy with nitric oxide and Surfactant-BL for acute respiratory distress syndrome after operations using extracorporeal circulation. *General Reanimatology*. 2005;1(1):15–9 (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2005-1-15-19
- 57 Shlyk I.V., Krylov K.M., Zueva L.P., Stasova N.B. Epidemiological monitoring in a burn intensive care unit. *Infections in Surgery*. 2008;6(3):23–8 (In Russ.).
- 58 Tarasenko M., Shpakov I.G., Kallistov D., Venevetinov I.G., Akulinov E., Tikhonov A., et al. Surfactant therapy — the real chance to survive for the patients with severe inhalation injury. *Eur Respir J*. 2004;24(Suppl 48):4127.
- 59 Tarasenko M.Yu., Shpakov I.F., Akulinov E.E., Admakin A.L., Petrachkov S.A., Granov D.A., et al. Treatment option for inhaled lesions. *Russian Federation Patent RU 2238757*; Jun. 24, 2003 (In Russ.).
- 60 Pochepen O.N., Zolotuhina L.V., Zemic E.A., Troyanovskiy E.S. The use of surfactant-BL in treatment of inhalation injury after severe burns. *Emergency medical care*. 2011;12(3):44–7 (In Russ.).
- 61 Pylaev A.V., Babanin A.A. Use of surfactant replacement therapy in the combination treatment of acute lung injury syndrome in the presence of thermal inhalation injury. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2010;13(4):150–4 (In Russ.).
- 62 Pallua N., Warbanow K., Noah E.M., Machens H.G., Poets C., Bernhard W., et al. Intrabronchial surfactant application in cases of inhalation injury: First results from patients with severe burns and ARDS. *Burns*. 1998;24(3):197–206. DOI: 10.1016/S03054179(97)001125
- 63 Gekkieva O.V., Bautin A.E., Osovskikh V.V., Tregubova I.V., Kozetinskij R.A., Seiliev A.A., et al. Preventive treatment with surfactant in thoracic surgeries associated with high risk of respiratory failure. *Doktor.Ru*. 2016;(12):38–43 (In Russ.).
- 64 Leone M., Delliaux S., Bourgoin A., Albanese J., Garnier F., Boyadjev I., et al. Risk factors for late-onset ventilator-associated pneumonia in trauma patients receiving selective digestive decontamination. *Intensive Care Med*. 2005;16:64–70. DOI: 10.1007/s00134-004-2514-z
- 65 Forel J., Voillet E., Pulina D. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care*. 2012;16:R65. DOI: 10.1186/cc11312
- 66 Khubutiya M.Sh., Romanov A.A., Kurilova O.A., Timerbayev V.Kh., Pervakova E.L., Poplavsky I.V., et al. Early use of Surfactant-BL after lung transplantation. *General Reanimatology*. 2013;9(2):12–7 (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2013-2-12-17
- 67 Cole D.E., Taylor T.L., McCullough D.M., Shoff C.T., Derdak S. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy. *Crit Care Med*. 2005;33(10Suppl):S269–78. PMID: 16215347
- 68 Kukarskaya I.I., Shvechkova M.V., Kuratsenko I.I., Savva K.N. Experience with Surfactant-BL in obstetric patients with ALJ/ARDS. *Medical Science and Education of Ural*. 2012;13(1):60–2. (In Russ.).
- 69 Shvechkova M.V. Clinical features and intensive care of respiratory distress syndrome in obstetrics [dissertation]. Tyumen; 2017 (In Russ.).
- 70 Napolitano L.M., Park P.K., Raghavendran K., Bartlett R.H. Nonventilatory strategies for patients with life-threatening 2009 A/H1N1 influenza and severe respiratory failure. *Crit Care Med*. 2010;38(4Suppl):74–90. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181cc5373
- 71 Novak J. Surfactant treatment for A/H1N1 induces ARDS. In: 14th All-Russian Conference with International Participation on Life Support in Critical Conditions. Moscow; 2012 (In Russ.).
- 72 Alekseyev A.M., Shupinsky O.V., Khrapov K.N. Intensive therapy in patients with severe influenza A(H1N1) complicated by pneumonia. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2009;6(6):35–9 (In Russ.).
- 73 Alekseyev A.M., Yakovlev A.A., Shvechkova M.V., Seiliev A.A., Volchok V.A., Rozenberg A.O. Surfactant therapy for A/H1N1 virus-associated pneumonia and ARDS. *Zabaikalskiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2011;(1):23–7 (In Russ.).
- 74 Kesecioglu J., Beale R., Stewart T.E., Findlay G.P., Roubly J.J., Holzappel L., et al. Exogenous natural surfactant for treatment of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(10):989–94. DOI: 10.1164/rccm.200812-1955OC
- 75 Günther A., Schmidt R., Harodt J., Schmehl T., Walmrath D., Ruppert C., 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(5):797–804. PMID: 12030716
- 76 Walmrath D., Grimminger F., Pappert D., Knothe C., Obertacke U., Benzing A., et al. Bronchoscopic administration of bovine natural surfactant in ARDS and septic shock: impact on gas exchange and haemodynamics. *Eur Respir J*. 2002;19(5):805–10. DOI: 10.1183/09031936.02.00243402
- 77 Willson D.F., Truitt J.D., Conaway M.R., Traul C.S., Egan E.E., Egan Edmund E. The adult calfactant in acute respiratory distress syndrome trial. *Chest*. 2015;148(2):356–64. DOI: 10.1378/chest.14-1139
- 78 Bautin A.E., Solntsev V.N., Naumov A.B., Garifzyanov A.F., Valkovich A.A., Osovskikh V.V., et al. Change in alveolar capillary membrane permeability and in the state of a lung surfactant complex during operations on the heart and aorta. *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2010;7(5):11–7 (In Russ.).
- 79 Oulton M., Fraser M., Dolphin M., Yoon R., Faulkner G. Quantification of surfactant pool sizes in rabbit lung during perinatal development. *J Lipid Res*. 1986;27:602–12. PMID: 3755745
- 80 Rozenberg O.A., Danilov L.N., Volchok V.A., Lebedeva E.S., Dubrovskaya V.F., Valkovich A.A., et al. Pharmacological properties and therapeutic efficacy of the domestic preparations of lung surfactants. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1998;126(10):455–8 (In Russ.).
- 81 Rozenberg O.A., Seiliev A.A., Granov D.A., Volchok V.A. The method of obtaining surfactant from cattle. *Russian Federation Patent RU 2198670*; Feb. 19, 2002 (In Russ.).
- 82 Grotberg J.B., Filoche M., Willson D.F., Raghavendran K., Notter R.H. Did reduced alveolar delivery of surfactant contribute to negative results in adults with acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):538–40. DOI: 10.1164/rccm.201607-1401LE
- 83 Rosenberg O.A., Bautin A.E., Seiliev A.A. Late start of surfactant therapy and surfactant drug composition as major causes of failure of phase III multi-center clinical trials of surfactant therapy in adults with ARDS. *Int J Biomed*. 2018;8(3):233–4. DOI: 10.21103/Article8(3)\_Lex
- 84 Kim H.C., Won Y.Y. Clinical, technological, and economic issues associated with developing new lung surfactant therapeutics. *Biotech Adv*. 2018;36(4):1185–93. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2018.03
- 85 Yong-Sung Choi, Sung-Hoon Chung, Chong-Woo Bae A combination of short and simple surfactant protein B and C analogues as a new synthetic surfactant: in vitro and animal experiments. *Yonsei Med J*. 2017;58(4):823–8. DOI: 10.3349/ymj.2017.58.4.823
- 86 Sweet D.G., Turner M.A., Straňák Z., Plavka R., Pau C., Stenson Ben J., et al. A first-in-human clinical study of a new SP-B and SP-C enriched synthetic surfactant (CHF5633) in preterm babies with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(6):497–503. DOI: 10.1136/archdischild-2017-312722
- 87 Walther F.J., Gupta M., Lipp M.M., Chan H., Krzewick J., Gordon L.M., et al. Aerosol delivery of dry powder synthetic lung surfactant to surfactant-deficient rabbits and preterm lambs on non-invasive respiratory support. *Gates Open Research*. 2019;3:6. DOI: 10.12688/gatesopenres.12899.1