



www.niirramn.ru
ISSN 1813-9779

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

General Reanimatology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том IX

№ 2

Москва
2013

РАННЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУРФАКТАНТА-БЛ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ЛЕГКИХ

М. Ш. Хубутя, А. А. Романов, О. А. Курилова, В. Х. Тимербаев,
Э. И. Первакова, И. В. Поплавский, Н. Н. Левицкая, А. М. Гасанов,
С. В. Галайко, Д. Х. Цурова, С. В. Головинский, Е. А. Тарабрин

БГУЗ «НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»

Early Use of Surfactant-BL after Lung Transplantation

M. Sh. Khubutia, A. A. Romanov, O. A. Kurilova, V. Kh. Timerbayev,
E. I. Pervakova, I. V. Poplavsky, N. N. Levitskaya, A. M. Gasanov,
S. V. Galaiko, D. Kh. Tsurova, S. V. Golovinsky, E. A. Tarabrin

N. V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Care, Moscow Healthcare Department

Цель. Представить результаты клинического исследования раннего введения сурфактанта-БЛ на показатели оксигенирующей функции и биомеханики легких у пациентов в ранние сроки после трансплантации лёгких (ТЛ). **Материалы и методы.** Обследовали 7 больных в возрасте от 24 до 55 ($36,3 \pm 4,0$ лет) после выполнения ТЛ. Показанием к введению сурфактанта-БЛ («Биосурф», Санкт-Петербург) являлась профилактика и лечение первичной дисфункции легочного трансплантата (ПДЛТ). **Результаты и выводы.** Раннее эндобронхиальное применение сурфактанта-БЛ по схеме 0–24–48 часов сопровождалось прогрессивным увеличением отношения парциального давления кислорода в артериальной крови к его фракции в дыхательной смеси ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) к 48 часам после операции в среднем на 94 мм рт. ст. ($p < 0,05$) и динамической торакопульмональной податливости в среднем в 1,2 раза, что характеризовалось снижением степени выраженности ПДЛТ. Эндобронхиальное введение сурфактанта-БЛ по предложенной схеме способствовало оптимизации биомеханических свойств и оксигенирующей функции легких. На основании полученных результатов есть все основания полагать, что раннее введение сурфактанта-БЛ после ТЛ должно занять прочную позицию в комплексной профилактике и лечении ПДЛТ, осложняющей течение раннего послеоперационного периода после ТЛ. **Ключевые слова.** Трансплантация лёгких, первичная дисфункция легочного трансплантата, сурфактантная система легких, сурфактант-БЛ, искусственная вентиляция легких, нарушение оксигенирующей функции лёгких, экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Goal. To evaluate the clinical effect of early administration of surfactant-BL on pulmonary oxygenizing function and biomechanics in patients early after lung transplantation (LT). **Materials and Methods.** Seven patients early after transplantation were administered with a surfactant-BL («Biosurf», St.-Petersburg, RF) to prevent or treat primary lung transplant dysfunction. **Results and conclusions.** Multiple endobronchial administration of surfactant-BL (0, 24, and 48 hours) resulted in a progressive increase in the ratio of arterial oxygen partial pressure by an average of 94 mm Hg ($p < 0.05$) to oxygen fraction in a respiratory mixture ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) at 48 hours after the surgery and by an average 1.2-fold increase in dynamic thoracopulmonary compliance accompanied by a reduction in the magnitude of PLGD. Employed protocol of surfactant-BL administration was favorable for optimizing the biomechanical properties and oxygenizing function of the lung. The findings clearly demonstrate that the early administration of surfactant-BL after LT should benefit the comprehensive prevention and treatment of PLGD that complicates the early postoperative period after LT. **Key words:** lung transplantation, primary lung graft dysfunction, pulmonary surfactant system, surfactant-BL, mechanical ventilation, pulmonary oxygenizing dysfunction, extracorporeal membrane oxygenation.

Введение

На сегодняшний день ведущей клинической задачей после проведения трансплантации легких (ТЛ), выполняемой у пациентов с терминальной стадией хронических легочных заболеваний, является профилактика и эффективное лечение первичной дисфункции легочного трансплантата (ПДЛТ). Возникновение ПДЛТ яв-

ляется причиной 30% периоперационной смертности пациентов по данным Международной ассоциации трансплантации сердца и легких (International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT)) [1–3]. По некоторым сообщениям смертность достигает 50% в первый месяц после трансплантации [4–6].

ПДЛТ во многом схожа с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). В последнее время все более прочную позицию среди методов лечения ОРДС занимает сурфактант-терапия, поскольку у больных с ОРДС доказано нарушение продукции и уменьшение количества эндогенного сурфактанта, а также нарушение его функции [7–11]. Вместе с тем, как показали ис-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Романов Александр Александрович (Romanov A. A.)
E-mail: a_a_romanoff@mail.ru

следования, посвященные изучению периоперационного ателектазирования структуры аэрогематического барьера, располагающиеся вблизи коллабированных альвеол, являются источником биологически активных веществ (цитокинов и др.), способствующих развитию ОРДС [12–14]. *In vitro* обнаружена способность эластазы нейтрофилов расщеплять сурфактант — специфичные протеины и нарушать функцию сурфактанта [15]. Таким образом, уже не вызывает сомнений важность максимально ранней коррекции ателектазирования легочной ткани [13, 14, 16]. Однако до настоящего времени эффективность раннего применения сурфактанта-БЛ для профилактики развития ПДЛТ в ранний послеоперационный период после ТЛ не изучена.

В этой связи целью настоящего исследования было обоснование эффективности раннего эндобронхиального введения сурфактанта-БЛ на развитие ПДЛТ в ранний период после ТЛ.

Материал и методы

Обследовали 7 больных (6 женщин и 1 мужчина) в возрасте от 24 до 55 (36,3±4,0 лет) после выполнения ТЛ. Операции выполнялись по поводу лимфангиолейомиоматоза в 1 наблюдении, первичной легочной гипертензии — 1, саркоидоза — 1, муковисцидоза — 2, идиопатического легочного фиброза — 2.

Всех больных оперировали в условиях многокомпонентной общей анестезии на основе севофлюрана, фентанила, мидазолама, пропофола и рокурония. Интраоперационно и в ранний послеоперационный период все пациенты получали умеренную симпатомиметическую кардиотоническую и вазопрессорную терапию. ИВЛ проводили аппаратами Primus (в операционной) и EvitaXL (в отделении реанимации) (Dräger) в режиме с регуляцией по давлению и индивидуально подобранными параметрами. На этапах пневмонэктомии и пересадки донорского легкого проводилась поочередная однолегочная ИВЛ. Параметры ИВЛ и биомеханики легких регистрировали в режиме реального времени с помощью мониторинговой системы выше указанных аппаратов.

Показаниями к введению сурфактанта-БЛ («Биосурф», Санкт-Петербург) явились профилактика и лечение ПДЛТ. Сухой препарат эмульгировали в 0,9% растворе натрия хлорида (75 мг в 5 мл). В конце операции после замены двухпросветной интубационной трубки на однопросветную и санационной бронхоскопии (видеобронхоскоп Olympus BFMP160F №5,3 с каналом 2,0 мм) сурфактант-БЛ вводили в долевые, сегментарные и доступные субсегментарные бронхи пересаженных обоих легких. Доза препарата составляла 300 мг (5,3±0,3 мг/кг) — по 150 мг в каждое легкое. Катетерную санацию трахеобронхиального дерева осуществляли не ранее 6 ч после введения сурфактанта-БЛ. Через 10–15 минут после инстиляции сурфактанта-БЛ выполняли «мобилизацию альвеол» (МА) в режиме ИВЛ с регуляцией по давлению с использованием пошаговой методики (stepwise) под контролем динамической податливости (C_{dyn}) легких в условиях общей анестезии [17]. Данную терапию выполняли непосредственно после операции и через 24 и 48 часов.

Тяжесть ПДЛТ оценивали в баллах по классификации, принятой Рабочей группой исследователей первичной дисфункции легочного трансплантата в 2005 году (таблица) [18]. Анализировали наличие и интенсивность отека трансплантированных легких, а также наличие диффузных инфильтратов по рентгеновским снимкам, индекс отношения парциального давления кислорода в артериальной крови к его фракции в дыхательной смеси (PaO_2/FiO_2), а также динамическую податливость легких (C_{dyn}).

Мониторинг центральной гемодинамики осуществляли с помощью модульных систем Infinity Delta (Dräger), сердечный выброс и индекс внесосудистой воды легких определяли при помощи транспульмональной термодилуции (Picco, Pulsion).

Содержание газов в артериальной и венозной крови, уровень гемоглобина и лактата определяли с помощью анализатора ABL 800 Flex (Radiometer).

Данные проанализировали на этапах: 1 — конец операции; 2 — через 24 часа после операции; 3 — через 48 часов после операции.

Статистическую обработку данных выполнили с помощью программы Microsoft Excel. Рассчитывали средние величины (M) и ошибки средних (m). Достоверность отличий оценивали методами непараметрической статистики. Различия значений считали достоверными при уровне вероятности более 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

По окончании оперативного вмешательства среднее значение PaO_2/FiO_2 перед выполнением МА составило — 220,0±36,2 (рис. 1), при этом значение C_{dyn} составляло 27,9±4,2 мл/см вод. ст. (рис. 2). После введения сурфактанта-БЛ с последующей МА больной переводился на транспортном ИВЛ (Oxylog 2000, Dräger) в отделение реанимации, где выполнялась рентгенография грудной клетки, что позволяло оценить тяжесть ПДЛТ в баллах. В среднем она составляла 1,7±0,5 (рис. 3).

Через сутки отмечалась тенденция к приросту индекса PaO_2/FiO_2 и увеличению C_{dyn} ($p > 0,05$). По

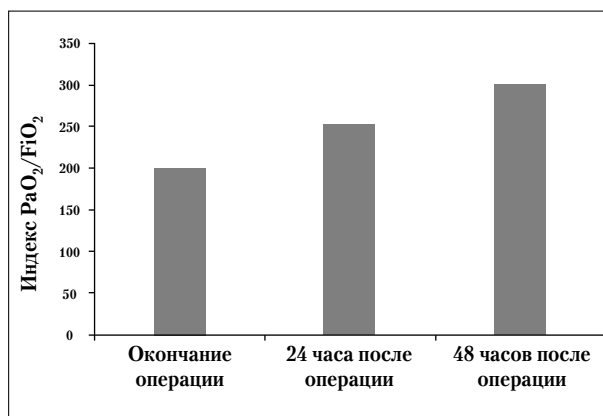


Рис. 1. Динамика индекса PaO_2/FiO_2 после трансплантации легких ($n=6$).

Классификация тяжести первичной дисфункции легочного трансплантата (ПДЛТ)

Рентгенография легких	Степень ПДЛТ			
	0	1	2	3
	отсутствие рентгенологических признаков	рентгенологические признаки инфильтрации и гиповентиляции		
PaO_2/FiO_2	>300	>300	от 200 до 300	< 200

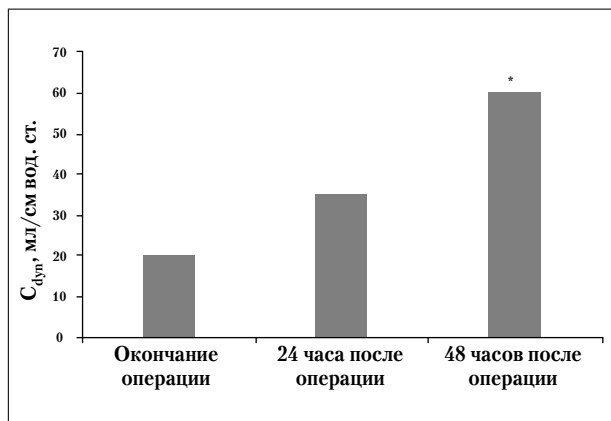


Рис. 2. Динамика динамической податливости (C_{dyn}) после трансплантации легких.

* — $p < 0,05$ при сравнении с этапом 1.

данным рентгенографии легких через 24 часа после ТЛ отмечалась положительная динамика — снижение интенсивности интерстициальной инфильтрации и уменьшение площади участков гиповентиляции. ПДЛТ через 24 часа после операции оценивалась в среднем в $1,4 \pm 0,5$ балла.

Через 48 ч отмечено увеличение ($p > 0,05$) индекса PaO_2/FiO_2 в среднем на 42,7% (рис. 1), при повышении C_{dyn} ($p < 0,05$) более чем на 50% (рис. 2), по сравнению с этапом 1. ПДЛТ на этом этапе оценивалась в $1,1 \pm 0,5$ балла.

Нормализация оксигенирующей функции легких позволила в 4 (80,0%) наблюдениях выполнить экстубацию трахеи в течение первых 5 суток после ТЛ.

В двух наблюдениях после реперфузии первого легочного транспланта было отмечено возникновение выраженного отека и несостоятельность его оксигенирующей функции. Больным в экстренном порядке была налажена экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). В дальнейшем пациентку А., 24 лет на фоне описанного нами методического приема и интенсивной респираторной терапии удалось «отлучить» от ЭКМО на 2-е сутки, а еще через 24 часа экстубировать. В другом наблюдении (пациентка П., 55 лет), где также было использовано ЭКМО, отмечено отсутствие эффекта от терапии. Необходимо отметить, что из-за несоответствия антропометрических характеристик донора и реципиента ТЛ у данной пациентки сопровождалась предварительной редукцией объема транспланта путем резекции нижних долей обоих трансплантируемых легких. Несмотря на интенсивный комплекс терапии, у больной уровень ПДЛТ оценивался в 3 балла и оставался без улучшения в течение исследуемого периода времени. В дальнейшем у данной больной потребовалось проведение ЭКМО в течение трех недель. Ввиду нестандартного объема операции и послеоперационного течения больная была исключена из исследования.

Повышение ранней и отдаленной выживаемости пациентов после ТЛ является целью профилактики и эффективного лечения ПДЛТ. Нами отмечено, что при рентгенографии грудной клетки, выполненной через 24 часа после ТЛ, при ПДЛТ в 0–1 балла

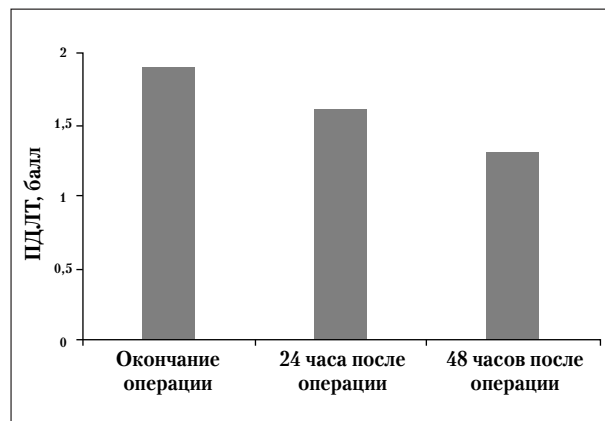


Рис. 3. Изменение степени первичной дисфункции легочного транспланта ($n=6$).

часто выявляется интерстициальный отек, снижение прозрачности за счет гиповентиляции, а в некоторых случаях дисковидные ателектазы. Это свидетельствует о нестабильности альвеол в результате вымывания и инактивации белков и фосфолипидов сурфактанта. Вместе с этим, исследования бронхоальвеолярного лаважа животных и человека, выполненные через 6–38 часов после трансплантации легких, показали увеличение доли малых агрегатов сурфактанта со сниженной функциональной активностью [19, 20]. Формированию малых агрегатов сурфактанта способствует отсутствие циклических движений альвеол во время консервации и самой трансплантации [21]. Очевидно, что донорские легкие неизбежно спадаются на этапах консервации и наложения анастомозов [22]. Несомненно, имеет место биотравма разной степени выраженности. Существенный вклад в развитие биотравмы, а в последствие и ПДЛТ вносит холодовая и тепловая ишемия транспланта и его реперфузия [23]. Также необходимо учитывать, что нарушение гомеостаза в результате смерти мозга донора легких, ИВЛ, переливание компонентов крови во время операции — все это в сочетании с интраоперационной гемодинамической нестабильностью способствует повреждению трансплантируемых легких. К тому же для повреждения сурфактанта при ТЛ имеется ряд существенных биофизических причин: пуск кровотока по легочной артерии наносит гидравлический и тепловой удар по трансплантату [24, 25]. Следствием подобного воздействия является повреждение альвеоло-капиллярного барьера, что приводит к повышению в плазме крови концентрации сурфактант-ассоциированного белка SP-D. Следует заметить, что сурфактант-ассоциированные белки, особенно SP-A, SP-B и SP-D, в организме человека продуцируются только альвеолоцитами II и у здоровых людей за пределами легких в физиологических условиях не определяются. Сравнительно недавно было предложено использовать определение концентрации SP-D в плазме в качестве прогностического критерия у лиц с ОРДС [26, 27]. Их появление в кро-

ви может использоваться как маркер повреждения легочной ткани при достаточно разнообразной патологии нижних дыхательных путей [28, 29].

Несомненно, указанные нарушения в сурфактантной системе донорских легких являются достаточным основанием для применения препаратов сурфактанта. Но не все препараты одинаковы, они отличаются по свойствам и составу. В последнее время предпочтение отдают природным препаратам сурфактанта, которые по своим свойствам и составу приближены к естественному сурфактанту легких [30]. Это и определило наш выбор в пользу сурфактанта-БЛ. Важными свойствами сурфактанта-БЛ в данной клинической ситуации являются уменьшение продукции цитокинов лейкоцитами и подавление активности эозинофилов, уменьшение внутриальвеолярного и интерстициального отека, содействие репарации различных повреждений легочной ткани. Кроме того, препараты сурфактанта способны уменьшить риск развития нозокомиальной пневмонии в виду наличия у них антибактериальных свойств в отношении сапрофитной флоры, выступая в качестве барьера для микроорганизмов и вирусов [31, 32]. В исследованиях, выполненных в последнее десятилетие, показано, что назначение препаратов сурфактанта, обогащенных SP-A, в ранние сроки ПДЛТ повышает соотношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ [13, 33–35].

Завершая обсуждение результатов исследования, отметим, что инстиляция сурфактанта-БЛ в сочетании с применением вспомогательных режимов ИВЛ,

позволяет добиться регрессии клинических и рентгенологических признаков гиповентиляции и отека легких. Полученная в настоящем исследовании положительная динамика показателей биомеханики и оксигенирующей функции пересаженных легких, а также снижение степени выраженности ПДЛТ, свидетельствует об эффективности проводимой нами комплексной терапии, позволившей уже к третьим суткам после ТЛ в 50% наблюдений перейти к неинвазивным методам вентиляции. Несомненно, целесообразны дальнейшие исследования эффективности и безопасности сурфактанта, поскольку до сих пор не разработано четких схем его введения. Не исключено, что более оптимальными сроками начала терапии сурфактант-содержащими препаратами будут не первые часы и сутки после трансплантации, а период консервации донорских легких. Полагаем, что внедрение в повседневную практику патогенетически обоснованных лечебных мер и оптимальных вариантов комплексной респираторной терапии позволит избежать неоправданного удлинения послеоперационной ИВЛ и возможных осложнений.

Заключение

Таким образом, терапия сурфактантом-БЛ при ТЛ патогенетически обоснована. Она способствует нормализации биомеханических свойств и оксигенирующей функции легких.

Литература

1. Thabut G., Vinatier I., Stern J.B., Lesucche G., Loirat P., Fournier M., Mal H. Primary graft failure following lung transplantation: predictive factors of mortality. *Chest*. 2002; 121 (6): 1876–1882.
2. Christie J.D., Van Raemdonck D., de Perrot M., Barr M., Keshavjee S., Arcasoy S.M., Orens J.; ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part I: introduction and methods. *J. Heart Lung Transplant*. 2005; 24 (10): 1451–1453.
3. Arcasoy S.M., Fisher A., Hachem R.R., Scavuzzo M., Ware L.B.; ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Dysfunction part V: predictors and outcomes. *J. Heart Lung Transplant*. 2005; 24 (10): 1483–1488.
4. Lee J.C., Christie J.D., Keshavjee S. Primary graft dysfunction: definition, risk, factors, short-and long-term outcomes. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 31 (2): 161–171.
5. Christie J.D., Kotloff R.M., Pochettino A., Arcasoy S.M., Rosengard B.R., Landis J.R., Kimmel S.E. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. *Chest*. 2003; 124 (4): 1232–1241.
6. King R.C., Binns O.A., Rodriguez F., Kamithanon R.C., Daniel T.M., Spotnitz W.D., Tribble C.G., Kron I.L. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. *Ann. Thorac. Surg*. 2000; 69 (6): 1681–1685.
7. Knudsen L., Boxler L., Mühlfeld C., Schaefer I.M., Becker L., Bussinger C., von Stietencron I., Madershahian N., Richter J., Wahlers T., Wittwer T., Ochs M. Lung preservation in experimental ischemia/reperfusion injury and lung transplantation: a comparison of natural and synthetic surfactants. *J. Heart Lung Transplant*. 2012; 31 (1): 85–93.
8. Spragg R. Abnormalities of lung surfactant function in patients with acute lung injury. In: *Adult respiratory distress syndrome*. Zapol W., Lemaire F. (eds.). New York: Marcel Dekker; 1991: 381–395.
9. Hallman M., Spragg R., Harrell J.H., Moser K.M., Gluck L. Evidence of lung surfactant abnormality in respiratory failure. Study of bronchoalveolar lavage phospholipids, surface activity, phospholipase activity, and plasma myoinositol. *J. Clin. Invest*. 1982; 70 (3): 673–683.
10. Голубев А.М., Мороз В.В., Сундуков Д.В. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 13–21.
11. Марченков Ю.В., Власенко А.В., Мороз В.В., Яковлев В.Н. Эволюция диагностики и лечения острого респираторного дистресс-синдрома на основе новейших медицинских технологий. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 22–29.
12. Duggan M., Kavanagh B.P. Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity. *Anesthesiology*. 2005; 102 (4): 838–854.
13. Власенко А.В., Мороз В.В., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г., Булатов Н.Н. Выбор способа оптимизации ПДКВ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (1): 13–21.
14. Мороз В.В., Власенко А.В., Яковлев В.Н., Алексеев В.Г. Оптимизация ПДКВ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом, вызванным прямыми и непрямыми повреждающими факторами. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (3): 5–13.
15. Baker C.S., Evans T.W., Randle B.J., Haslam P.L. Damage to surfactant-specific protein in acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 1999; 353 (9160): 1232–1237.
16. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med*. 1992; 18 (6): 319–321.
17. Козлов И.А., Романов А.А. Маневр открытия («мобилизация») альвеол при интраоперационном нарушении оксигенирующей функции легких у кардиохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология*. 2007; 2: 27–30.
18. Christie J.D., Carby M., Bag R., Corris P., Hertz M., Weill D.; ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: Definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 2005; 24 (10): 1454–1459.
19. Verbrugge S.J., Böhm S.H., Gommers D., Zimmerman L.J., Lachmann B. Surfactant impairment after mechanical ventilation with large alveolar surface area changes and effects of positive end-expiratory pressure. *Br. J. Anesth*. 1998; 80 (3): 360–364.
20. Hohlfeld J.M., Tiryaki E., Hamm H., Hoymann H.G., Krug N., Haverich A., Fabel H. Pulmonary surfactant activity is impaired in lung transplant recipients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998; 158 (3): 706–712.
21. Ochs M., Nenadic I., Fehrenbach A., Albes J.M., Wahlers T., Richter J., Fehrenbach H. Ultrastructural alterations in intraalveolar surfactant subtypes after experimental ischemia and reperfusion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999; 160 (2): 718–724.

22. Miñambres E., González-Castro A., Rabanal J.M., Suberviola B., Ortega F.J., Zurbano F., Díaz-Regañón G., Llorca J. Comparative study of two preservation solutions in the initial function after bilateral human lung transplantation. *Med. Intensiva*. 2007; 31 (1): 1–5.
 23. Suárez López V.J., Minambres E., Robles Arista J.C., Ballesteros M.A. Primary graft dysfunction after lung transplantation. *Med. Intensiva*. 2012; 36 (7): 506–512.
 24. Strüber M., Hirt S.W., Cremer J., Harringer W., Haverich A.I. Surfactant replacement injury after clinical lung transplantation. *Intensive Care Med*. 1999; 25 (8): 862–864.
 25. Friedrich I., Splittgerber F.H., Gunther A. Influence of transbronchial surfactant administration on lung function and surfactant attributes after single lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 1997; 16 (1): 113.
 26. Eisner M.D., Parsons P., Matthay M.A., Greene K. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax*. 2003; 58 (11): 983–988.
 27. Cheng I.W., Ware L.B., Greene K.E., Nuckton T.J., Eisner M.D., Matthay M.A. Prognostic value of surfactant proteins A and D in patients with acute lung injury. *Crit. Care Med*. 2003; 31 (1): 20–27.
 28. Shah R.J., Bellamy S.L., Localio A.R., Wickersham N., Diamond J.M., Weinacker A., Lama V.N., Bhorade S., Belperio J.A., Crespo M., Demissie E., Kawut S.M., Wille K.M., Lederer D.J., Lee J.C., Palmer S.M., Orens J., Reynolds J., Shah A., Wilkes D.S., Ware L.B., Christie J.D. A panel of lung injury biomarkers enhances the definition of primary graft dysfunction (PGD) after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 2012; 31 (9): 942–949.
 29. Розенберг О.А. Легочный сурфактант и его применение при заболеваниях легких. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (1): 66–77.
 30. Veldhuizen R.A., Marcou J., Yao L.J., McCaig L., Ito Y., Lewis J.F. Alveolar surfactant aggregate conversion in ventilated normal and injured rabbits. *Am. J. Physiol*. 1996; 270 (1 Pt 1): L152–L158.
 31. Van Iwaarden F.J., van Golde L. Pulmonary surfactant and lung defense. Surfactant therapy for lung disease. In: Lung biology in health and disease. Robertson B., Taesch H.W. (eds.). N.Y.: Marcel Dekker Inc.; 1995: 75–84.
 32. Козлов И.А., Выжигина М.А., Мещеряков Г.А. Сурфактантная система легких. *Анестезиология и реаниматология*. 1984; 2: 68–73.
 33. Erasmus M.E., Hofstede G.J., Petersen A.H., Batenburg J.J., Haagsman H.P., Oetomo S.B., Prop J. SP-A enriched surfactant for treatment of rat lung transplants with SP-A deficiency after storage and reperfusion. *Transplantation*. 2002; 73 (3): 348–352.
 34. Strüber M., Fischer S., Niedermeyer J., Warnecke G., Gohrbandt B., Görler A., Simon A.R., Haverich A., Hohlfeld J.M. Effects of exogenous surfactant instillation in clinical lung transplantation: a prospective, randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2007; 133 (6): 1620–1625.
 35. Amital A., Shitrit D., Raviv Y., Saute M., Medalion B., Bakal L., Kramer M.R. The use of surfactant in lung transplantation. *Transplantation*. 2008; 86 (11): 1554–1559.
- References**
1. Thabut G., Vinatier I., Stern J.B., Lesuche G., Loirat P., Fournier M., Mal H. Primary graft failure following lung transplantation: predictive factors of mortality. *Chest*. 2002; 121 (6): 1876–1882.
 2. Christie J.D., Van Raemdonck D., de Perrot M., Barr M., Keshavjee S., Arcasoy S.M., Orens J.; ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part I: introduction and methods. *J. Heart Lung Transplant*. 2005; 24 (10): 1451–1453.
 3. Arcasoy S.M., Fisher A., Hachem R.R., Scavuzzo M., Ware L.B.; ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Dysfunction part V: predictors and outcomes. *J. Heart Lung Transplant*. 2005; 24 (10): 1483–1488.
 4. Lee J.C., Christie J.D., Keshavjee S. Primary graft dysfunction: definition, risk, factors, short- and long-term outcomes. *Semin. Respir. Crit. Care Med*. 2010; 31 (2): 161–171.
 5. Christie J.D., Kotloff R.M., Pochettino A., Arcasoy S.M., Rosengard B.R., Landis J.R., Kimmel S.E. Clinical risk factors for primary graft failure following lung transplantation. *Chest*. 2003; 124 (4): 1232–1241.
 6. King R.C., Bims O.A., Rodriguez F., Kanithanon R.C., Daniel T.M., Spontitz W.D., Tribble C.G., Kron I.L. Reperfusion injury significantly impacts clinical outcome after pulmonary transplantation. *Ann. Thorac. Surg*. 2000; 69 (6): 1681–1685.
 7. Knudsen L., Boxler L., Mühlfeld C., Schaefer I.M., Becker L., Bussinger C., von Stietencron I., Madershahian N., Richter J., Wahlers T., Wittwer T., Ochs M. Lung preservation in experimental ischemia/reperfusion injury and lung transplantation: a comparison of natural and synthetic surfactants. *J. Heart Lung Transplant*. 2012; 31 (1): 85–93.
 8. Spragg R. Abnormalities of lung surfactant function in patients with acute lung injury. In: Adult respiratory distress syndrome. Zapol W., Lemaire F. (eds.). New York: Marcel Dekker; 1991: 381–395.
 9. Hallman M., Spragg R., Harrell J.H., Moser K.M., Gluck L. Evidence of bronchial surfactant abnormality in respiratory failure. Study of bronchoalveolar lavage phospholipids, surface activity, phospholipase activity, and plasma myoinositol. *J. Clin. Invest*. 1982; 70 (3): 673–683.
 10. Golubev A.M., Moroz V.V., Sundukov D.V. Patogenez ostrogo respiratornogo distress-sindroma. [Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 13–21. [In Russ.]
 11. Marchenkov Yu.V., Vlasenko A.V., Moroz V.V., Yakovlev V.N. Evolyutsiya diagnostiki i lecheniya ostrogo respiratornogo distress-sindroma na osnove noveishikh meditsinskikh tekhnologii. [Evolution of the diagnosis and treatment of acute respiratory distress syndrome on the basis of up-to-date medical technologies]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 22–29. [In Russ.]
 12. Duggan M., Kavanagh B.P. Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity. *Anesthesiology*. 2005; 102 (4): 838–854.
 13. Vlasenko A.V., Moroz V.V., Yakovlev V.N., Alekseyev V.G., Bulatov N.N. Vybór sposoba optimizatsii PDKV u bolnykh s ostrym respiratornym distress-sindromom. [Choice of a procedure for optimizing positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (1): 13–21. [In Russ.]
 14. Moroz V.V., Vlasenko A.V., Yakovlev V.N., Alekseyev V.G. Optimizatsiya PDKV u bolnykh s ostrym respiratornym distress-sindromom, vyzvannym pryamymi i nepryamymi povrezhdayushchimi faktorami. [Optimization of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome caused by direct and indirect damaging factors]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (3): 5–13. [In Russ.]
 15. Baker C.S., Evans T.W., Randle B.J., Haslam P.L. Damage to surfactant-specific protein in acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 1999; 353 (9160): 1232–1237.
 16. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med*. 1992; 18 (6): 319–321.
 17. Kozlov I.A., Romanov A.A. Manevr otkrytiya («mobilizatsiya») alveol pri intraoperatsionnom narushenii oksigeniruyushchei funktsii legkikh u kardiokhirurgicheskikh bolnykh. [Alveolar opening maneuver (mobilization) in intraoperative pulmonary oxygenizing dysfunction in cardiac surgical patients]. *Anesteziology i Reanimatologiya*. 2007; 2: 27–30. [In Russ.]
 18. Christie J.D., Carby M., Bag R., Corris P., Hertz M., Weill D.; ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction part II: Definition. A consensus statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 2005; 24 (10): 1454–1459.
 19. Verbrugge S.J., Böhm S.H., Gommers D., Zimmerman L.J., Lachmann B. Surfactant impairment after mechanical ventilation with large alveolar surface area changes and effects of positive end-expiratory pressure. *Br. J. Anesth*. 1998; 80 (3): 360–364.
 20. Hohlfeld J.M., Tiryaki E., Hamm H., Hoymann H.G., Krug N., Haverich A., Fabel H. Pulmonary surfactant activity is impaired in lung transplant recipients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998; 158 (3): 706–712.
 21. Ochs M., Nenadic I., Fehrenbach A., Albes J.M., Wahlers T., Richter J., Fehrenbach H. Ultrastructural alterations in intraalveolar surfactant subtypes after experimental ischemia and reperfusion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999; 160 (2): 718–724.
 22. Miñambres E., González-Castro A., Rabanal J.M., Suberviola B., Ortega F.J., Zurbano F., Díaz-Regañón G., Llorca J. Comparative study of two preservation solutions in the initial function after bilateral human lung transplantation. *Med. Intensiva*. 2007; 31 (1): 1–5.
 23. Suárez López V.J., Minambres E., Robles Arista J.C., Ballesteros M.A. Primary graft dysfunction after lung transplantation. *Med. Intensiva*. 2012; 36 (7): 506–512.
 24. Strüber M., Hirt S.W., Cremer J., Harringer W., Haverich A.I. Surfactant replacement injury after clinical lung transplantation. *Intensive Care Med*. 1999; 25 (8): 862–864.
 25. Friedrich I., Splittgerber F.H., Gunther A. Influence of transbronchial surfactant administration on lung function and surfactant attributes after single lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 1997; 16 (1): 113.
 26. Eisner M.D., Parsons P., Matthay M.A., Greene K. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax*. 2003; 58 (11): 983–988.
 27. Cheng I.W., Ware L.B., Greene K.E., Nuckton T.J., Eisner M.D., Matthay M.A. Prognostic value of surfactant proteins A and D in patients with acute lung injury. *Crit. Care Med*. 2003; 31 (1): 20–27.
 28. Shah R.J., Bellamy S.L., Localio A.R., Wickersham N., Diamond J.M., Weinacker A., Lama V.N., Bhorade S., Belperio J.A., Crespo M., Demissie E., Kawut S.M., Wille K.M., Lederer D.J., Lee J.C., Palmer S.M., Orens J., Reynolds J., Shah A., Wilkes D.S., Ware L.B., Christie J.D. A panel of lung injury biomarkers enhances the definition of primary graft dysfunction (PGD) after lung transplantation. *J. Heart Lung Transplant*. 2012; 31 (9): 942–949.

29. Rozenberg O.A. Legochnyi surfaktant i ego primeneniye pri zabol'vaniyakh legkikh. [Pulmonary surfactant and its use in lung diseases]. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2007; 3 (1): 66–77. [In Russ.]
30. Veldhuizen R.A., Marcou J., Yao L.J., McCaig L., Ito Y., Lewis J.F. Alveolar surfactant aggregate conversion in ventilated normal and injured rabbits. *Am. J. Physiol.* 1996; 270 (1 Pt 1): L152-L158.
31. Van Iwaarden F.J., van Golde L. Pulmonary surfactant and lung defense. Surfactant therapy for lung disease. In: Lung biology in health and disease. Robertson B., Taeusch H.W. (eds.). N.Y.: Marcel Dekker Inc.; 1995: 75–84.
32. Kozlov I.A., Vyzhigina M.A., Meshcheryakov G.A. Surfaktantnaya sistema legkikh. [Pulmonary surfactant system]. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 1984; 2: 68–73. [In Russ.]
33. Erasmus M.E., Hofstede G.J., Petersen A.H., Batenburg J.J., Haagsman H.P., Oetomo S.B., Prop J. SP-A enriched surfactant for treatment of rat lung transplants with SP-A deficiency after storage and reperfusion. *Transplantation*. 2002; 73 (3): 348–352.
34. Strüber M., Fischer S., Niedermeyer J., Warnecke G., Gohrbandt B., Görler A., Simon A.R., Haverich A., Hohlfeld J.M. Effects of exogenous surfactant instillation in clinical lung transplantation; a prospective, randomized trial. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007; 133 (6): 1620–1625.
35. Amital A., Shitrit D., Raviv Y., Saute M., Medalion B., Bakal L., Kramer M.R. The use of surfactant in lung transplantation. *Transplantation*. 2008; 86 (11): 1554–1559.

Поступила 14.02.13