

**ФИЗИОЛОГИЯ, МЕДИЦИНА,
ФАРМАКОЛОГИЯ.
ВЫСОКИЕ ТЕХНОЛОГИИ,
ТЕОРИЯ, ПРАКТИКА**

Том 2



**Сборник статей
Под редакцией А.П. Кудинова, Б.В. Крылова**

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2012**

Розенберг О.А.*, **Гранов А.М.***, **Ерохин В.В.****, **Волчков В.А.***,
Сейлиев А.А.*, **Осовских В.В.***, **Тарасенко М.Ю.*****, **Баутин А.А.******,
Лепеха Л.Н.**, **Ловачева О.В.****, **Швечкова М.В.*******

**РАЗРАБОТКА ИННОВАЦИОННОГО БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО
ПРЕПАРАТА ЛЕГОЧНОГО СУРФАКТАНТА И СПОСОБОВ ЕГО
КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ***

*«Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава РФ, Санкт-Петербург, **Центральный научно-исследовательский
институт туберкулеза РАМН, Москва, ***Клиника термических поражений
Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург, ****
Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. Алмазова, Санкт-
Петербург, *****Перинатальный центр, Тюмень, Россия

Rosenberg O.A.*, **Granov A.M.***, **Erokchin V.V.****, **Volchkov V.A.***, **Seiliev A.A.**
*****, **Osovskikh V.V.***, **Tarassenko M.M.*****, **Bautin A.E.***, **Lepekha L.N.****,
Lovacheva O.V.**, **Shvechkova M.V.*******

**THE DEVELOPMENT OF INNOVATIVE BIOTECHNOLOGICAL
FORMULATION OF LUNG SURFACTANT AND THE METHODS OF
ITS CLINICAL USE FOR EFFICIENT TREATMENT OF ACUTE
AND CHRONICALLY LUNG DISEASES**

*Russian Research Centre Radiology and Surgery Technology Ministry of Health
RF, Saint-Petersburg, ** Central Research Institute of Tuberculosis RAMS, ***
Department of Thermal Injuries of Russian Military Medical Academy, Saint
Petersburg, **** V.A.Almazov Federal Center for Heart, Blood & Endocrinology,
Saint-Petersburg, ***** Perinatal Centre, Tyumen, Russia

Реферат

Разработан препарат легочного сурфактанта - Сурфактанта-БЛ и способы его клинического применения. В 2000 г. препарат разрешен для лечения респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДСН), в 2003 г - острого респираторного дистресс-синдрома взрослых (ОРДС), и в 2008 г - комплексной терапии туберкулеза легких. Препарат к 2012 г. использован у более, чем 15 000 новорожденных и взрослых. Введение Сурфактанта-БЛ уменьшает смертность при РДСН в 2-3 раза и при ОРДС в 3-4 раза (с 50% до 15%). Препарат также был включен в комплексное лечение тяжелых пневмоний и ОРДС во время эпидемии гриппа А/Н1N1 2009-2010 гг., что привело к снижению показателя смертности с 60% до 10% у больных, находящихся на ИВЛ. Использование Сурфактанта-БЛ приводит к абацилированию первичных больных туберкулезом легких и значительно увеличивает уровень излечения при тяжелых формах заболевания.

Abstract

Lung surfactant formulation (Surfactant-BL) and the methods of its clinical use have been developed. In 2000 the formulation was permitted for the treatment of respiratory distress syndrome of premature newborns (RDSN); in 2003 Surfactant-BL was permitted for the

treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS); and in 2008 it was permitted for complex lung tuberculosis treatment. By the beginning of 2012 the formulation had been used in more than 15,000 newborns and adults. Surfactant-BL administration decreases mortality 2-3 times in RDSN and 3-4 times in ARDS (from 50% to 15%). The formulation was also included into complex treatment of severe pneumonia and ARDS in A/H1N1 flu epidemic of 2009-2010, which resulted in reduction of mortality rate from 60% to 10% in patients who received CMV. Surfactant-BL usage leads to 85% abacillarity in newly-diagnosed lung tuberculosis patients and considerably increases the recovery rate of severe forms of tuberculosis.

Одним из важнейших компонентов функционирования легких является система легочного сурфактанта, которая представляет собой многокомпонентный комплекс, состоящий из клеточных и молекулярных элементов. Клеточные элементы представлены альвеолоцитами второго типа (АЦ-II) и альвеолярными макрофагами. Собственно сурфактант расположен на границе раздела фаз воздух-вода, он выстилает поверхность альвеол, обращенных в альвеолярное пространство. Химический состав легочного сурфактанта уникален. Сурфактант содержит семь классов фосфолипидов, нейтральные липиды и холестерин, а также четырех группы сурфактант ассоциированных белков [1].

Легочный сурфактант выполняет несколько функций. Он обеспечивает механику дыхания (снижает поверхностное натяжение воды с 72 мН/м до 10 мН/м и таким образом обеспечивает вдох и выдох), защиту ткани легкого от повреждения физическими и химическими агентами экзогенного и эндогенного происхождения и поддержание локального врожденного и адаптивного иммунитета легочной ткани [1,2,3]. Система легочного сурфактанта повреждается при многих заболеваниях легких: респираторном дистресс-синдроме новорожденных (РДСН), остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) у взрослых, пневмонии, хронической обструктивной болезни легких, туберкулезе, бронхиальной астме и других заболеваниях [2].

Эти заболевания являются социально значимыми. В Российской Федерации ежегодно более, чем у 12 000 новорожденных, в особенности недоношенных, развивается РДСН. Он обусловлен первичной недостаточностью легочного сурфактанта. Смертность при РДС новорожденных, до недавнего времени достигала 12–20%. ОРДС встречается у 80 000 больных и пострадавших в ЧС в год. Он развивается на фоне сепсиса, множественной травмы, ожогов дыхательных путей и др. Синдром характеризуется очень высокой смертностью, более 50%. В патогенезе ОРДС важную роль играет вторичный дефицит легочного сурфактанта [4].

Ситуация с туберкулезом легких в РФ расширяется сегодня как эпидемия. Показатель заболеваемости в 2010 году составил 77,4; смертности - 15,4 и распространенности - 178,7 на 100 тыс. населения [5]. У больных туберкулезом легких также наблюдаются существенные нарушения в системе легочного сурфактанта [6].

Накопление знаний о составе и свойствах легочного сурфактанта млекопитающих, а также о качественных и количественных изменениях этого комплекса при многих заболеваниях легких, и в первую очередь при РДСН, побудило исследователей к разработке препаратов легочного сурфактанта для заместительной терапии. Первый препарат был создан в Японии доктором Фудживара в 1980 году [7], и авторы показали высокую эффективность его при лечении РДСН. В 1980х-1990х годах прошлого столетия были созданы несколько препаратов сурфактанта для лечения РДСН отличные друг от друга по составу и свойствам. Сурфактант-терапия РДС новорожденных - важнейшее достижение неонатологии конца 20-го века. В России импортные препараты сурфактанта до 2000 г. использовали в ограниченном количестве, так как они чрезвычайно дороги, а отечественные отсутствовали.

Исследования возможности сурфактант-терапии ОРДС (у взрослых и детей старшего возраста) за рубежом ведутся уже более 20 лет [8] и не привели к созданию эффективных препаратов [9]. В настоящее время ни один зарубежный препарат сурфактанта не разрешен для применения у взрослых. Включение препаратов сурфактанта в патогенетическую терапию туберкулеза легких ранее ни в РФ, ни за рубежом не изучалось.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: Разработать препарат природного препарата легочного сурфактанта и способы его клинического применения для повышения эффективности лечения широко распространенных острых и хронических заболеваний легких.

В 90-х годах прошлого века в Центральном научно-исследовательском рентгенорадиологическом институте Минздрава РФ в Санкт-Петербурге (в настоящее время ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» - РНЦРХТ Минздрава РФ) была начата разработка препарата легочного сурфактанта для лечения РДС новорожденных.

На базе многолетнего опыта разработки липосомных препаратов и изучения принципов межклеточного узнавания и адгезии была создана оригинальная технология получения сурфактанта из легких крупного рогатого скота, в основу которой были положены принципы получения больших олигослойных липосом [10]. Предварительное изучение состава легочного сурфактанта крыс, собак, крупного рогатого скота, человека из амниотической жидкости рожениц показали высокий консерватизм состава этого природного комплекса [2]. Дальнейшее изучение систем экстракции фосфолипидов и белков сурфактанта из легких крупного рогатого скота, способов очистки его от посторонних примесей, режимов лиофилизации и эмульгирования позволили создать высокотехнологичный способ получения эффективного препарата легочного сурфактанта [10].

В течение 1990-2000 гг. были проведены исчерпывающие доклинические и клинические испытания препарата при лечении новорожденных. Препарат получил название Сурфактант-БЛ. Он содержит все классы фосфолипидов, нейтральные липиды, холестерин и малые гидрофильные белки сурфактанта. Сурфактант-БЛ представляет собой везикулы величиной 200-500 нм, имеющие

большое сходство с липосомами, и находится в эмульсии в виде агрегатов от 1 до 1,5 мкм. Была изучена стабильность препарата при хранении, его способность эффективно снижать поверхностное натяжение и специфическая активность, т.е. возможность устранять острую дыхательную недостаточность на модели ОРДС у собак.

На базе ЦНИРРИ МЗ РФ (ныне ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения и социального развития РФ) создано современное биотехнологическое производство Сурфактанта-БЛ, соответствующее российскому стандарту GMP.

Начиная с 2000 г. после успешного проведения многоцентровых клинических испытаний, а также многочисленных исследований применения препарата при различных заболеваниях легких, Сурфактант-БЛ повсеместно внедряется в клиническую практику для лечения наиболее тяжелых и социально значимых заболеваний: при РДС новорожденных с 2000 г.; ОРДС взрослых с 2003 г. и туберкулезе легких с 2008 г..

Сурфактант-терапия РДС новорожденных. Интратрахеальное введение Сурфактанта-БЛ в дозе 50-75 мг/кг новорожденным с клиническими и рентгенологическими признаками РДС позволяет существенно уменьшить время нахождения детей на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), снизить частоту осложнений неонатального периода и в 2–2,5 раза уменьшить смертность от РДС. К настоящему времени более 12 000 новорожденных получили лечение препаратом Сурфактант-БЛ. Терапевтическая доза препарата в 3–4 раза меньше используемого в России итальянского препарата Куросурф [11, 12, 13]. Пострегистрационное изучение препарата Сурфактант-БЛ позволило расширить область его применения. Было показано, что препарат эффективен при лечении тяжелой аспирации мекония, при профилактике и лечении бронхо-легочной дисплазии, при внутриутробной и постнатальной пневмонии [11, 14, 15].

Сурфактант-терапия ОРДС. Следует напомнить, что ОРДС (некардиогенный отек легких), в отличие от кардиогенного отека, характеризуется острой дыхательной недостаточностью, тяжелой гипоксемией, двусторонними нарушениями на рентгенограмме грудной клетки и отсутствием левожелудочковой недостаточности. В 2011 году на Берлинской конференции по анестезиологии и реанимации было предложено частично отойти от этих критериев, выработанных Американско-Европейской согласительной комиссией по ОРДС в 1994 г. [16], характеризовать ОРДС степенью тяжести заболевания и дополнить такими критериями диагностики, как растяжимость легочной ткани и значение положительного давления в конце выдоха [17]. По выражению А.П. Зильбера ОРДС характеризуется ужасающей смертностью – более 60-70% [18]. Внедрение новых респираторных (режим щадящей ИВЛ, маневр открытия легких, вентиляции в положении на животе) и нереспираторных (экстракорпоральная мембранная оксигенация, фармакологические средства: стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты) технологий в

течение последних 20 лет не привело к существенному снижению смертности при ОРДС.

С 1998 по 2002 год в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга были проведены многоцентровые клинические испытания Сурфактанта–БЛ при лечении ОРДС. Показано, что у больных ОРДС уже через 6-24 часа после введения Сурфактанта-БЛ улучшались параметры оксигенации, и в течение 2–6 суток больные были экстубированы. Смертность больных при прямом повреждении легких (пневмония, аспирация желудочного содержимого, ингаляционная травма) была снижена в 4 раза, а при непрямом (сепсис, массивная кровопотеря и гемотрансфузия, множественная травма, ожоги поверхности тела, реперфузионный синдром, осложнения после операций на сердце) – в 2 раза. Было показано, что для получения эффекта сурфактант-терапии в комплексном лечении ОРДС важнейшим фактором явилось раннее (в течение первых суток развития гипоксемии) введение препарата [19, 20, 21, 22]. На основании полученных результатов решением ГФК РФ от 3 февраля 2003 года Сурфактант-БЛ был рекомендован для лечения ОРДС.

При дальнейшем пострегистрационном изучении эффективности Сурфактанта-БЛ была показана возможность в 2 раза, с 20 до 10 суток, сократить время пребывания больных на ИВЛ при ОРДС на фоне сепсиса или множественной травмы. Чрезвычайно важно, что удалось предотвратить развитие таких осложнений длительной ИВЛ, как вентилятор-индуцированная и нозокомиальная пневмонии [22]. Эти осложнения требуют длительного лечения в условиях ОРИТ и ухудшают прогноз. В ОРИТ №32 ГКБ им. С.П.Боткина (Москва) смертность от ОРДС была снижена с 40% (что является очень хорошим базовым результатом) до 20% [23].

Терапевтическая доза Сурфактанта-БЛ для лечения ОРДС составила 6 мг/кг 2 раза в сутки, что в 10–40 раз меньше доз препаратов сурфактанта, рекомендованных для изучения в Протоколах клинических испытаний за рубежом [9, 20, 24].

10-летний опыт клиники термических поражений ВмедА им. С.М.Кирова и ведущих ожоговых Центров РФ по использованию Сурфактанта-БЛ в комплексном лечении ингаляционных поражений свидетельствует о высокой эффективности препарата. Сурфактант-терапию использовали при лечении пострадавших при пожарах в детдоме для слабослышащих детей (Махачкала, 2002 г.), взрывах и пожарах в московском (2004 г.) и минском (2011 г) метро, пожаре в кафе «Хромая лошадь» в Перми (2009 г) и других чрезвычайных ситуациях.

Сурфактант-терапию успешно применяли при лечении двусторонней пневмонии и ОРДС во время эпидемии гриппа А/Н1N1 в 2009–2010 гг. у более 200 больных в РФ и Республике Беларусь. Смертность больных, получавших Сурфактант БЛ на фоне противовирусной и респираторной терапии, составила 8–10%, а у больных, не получавших Сурфактант-БЛ, она достигала 60% [25]. Такая высокая смертность при этой пневмонии у больных с ОРДС на ИВЛ была зарегистрирована во всем мире, а сурфактант-терапия не применялась в связи с

отсутствием разрешенных препаратов для взрослых за рубежом. В пилотном исследовании в Чехии, где 12 больным с ОРДС на фоне гриппа А/Н1N1 использовали итальянский препарат Куросурф в дозе 40 мг/кг, были также получены положительные результаты. Willsonn и соавт. в 2005 году в многоцентровых рандомизированных контролируемых клинических испытаниях эффективности препарата сурфактанта – Calfactant (США) при ОРДС у детей (дети в США от 3 лет до 21 года) получили достоверное снижение смертности при прямом повреждении легких, но не при системном поражении (сепсис, множественная травма), однако на основании этих данных препарат не был разрешен для применения у взрослых [24].

Важными результатами многолетнего изучения эффективности Сурфактанта-БЛ в РФ были данные полученные в ОРИТ взрослых перинатального центра г. Тюмени. За 7 лет использования препарата Сурфактант-БЛ в комплексном лечении ОРДС у 56 беременных и рожениц умерли три роженицы по одной в 2006, 2007 и 2008 гг. (смертность 5,4%). ОРДС у них развился на фоне сепсиса, некротического панкреатита и лептоспироза. Среди этих 56 беременных и рожениц в 2009-2010 гг. были 12 больных с двусторонней пневмонией и ОРДС на фоне гриппа А/Н1N1. Ни одна из них не погибла. Напомним, что смертность при ОРДС как в Европе, так и в США составляет от 40 до 60%.

К июню 2012 года более 3500 больных получали сурфактант-терапию в лечении ОРДС различного генеза. Разработанные способы применения Сурфактанта-БЛ для лечения ОРДС позволяют значительно сократить время нахождения больных на ИВЛ и в ОРИТ, в 2–4 раза уменьшить смертность и существенно сократить расходы на лечение.

Сурфактант-терапия туберкулеза легких. В.В.Ерохин и соавт. показали существенные изменения сурфактантной системы легких при туберкулезе, что послужило предпосылкой для изучения эффективности препарата сурфактанта при лечении больных [6]. На основании проведенных доклинических исследований безопасности и эффективности Сурфактанта-БЛ в качестве патогенетического средства в комплексном лечении туберкулеза легких на модели морских свинок и кроликов впервые в мире предложен новый способ лечения туберкулеза [26]. Способ состоит в многократном ингаляционном введении малых доз Сурфактанта-БЛ (25 мг) в течение 2 месяцев на фоне правильно подобранной противотуберкулезной терапии. В 2006 году проведено многоцентровое открытое контролируемое рандомизированное клиническое исследование эффективности и переносимости препарата. Оказалось, что эта комплексная терапия как впервые выявленных, так и больных с рецидивами, приводит к прекращению бактериовыделения у 83% пациентов (62% в группе сравнения), существенному уменьшению или полному рассасыванию инфильтративных изменений у 100% больных (63% в группе сравнения) и закрытию каверн в короткие сроки (4–6 месяцев) у 71% больных (42% в группе сравнения) [27]. В 15 декабря 2008 г. Сурфактант-БЛ был разрешен

Росздравнадзором в качестве патогенетического компонента для лечения туберкулеза легких.

К июню 2012 г. более 1000 больных туберкулезом легких в различных регионах РФ получили лечение по этой новой технологии. Широкое внедрение сурфактант-терапии туберкулеза легких может существенно улучшить результаты лечения больных и повлиять на эпидемическую ситуацию. Способ лечения позволяет существенно уменьшить затраты на лечение за счет уменьшения числа больных, нуждающихся в повторных курсах противотуберкулезной терапии, и снижения частоты инвалидизации.

Сурфактант БЛ входит в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств», в стандарт лечения РДС новорожденных, в методические рекомендации по лечению гриппа А/Н1N1/2009 Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», в «Формуляр лекарственных средств медицинской службы ВС РФ», в методические рекомендации ЦНИИТ РАМН «Комплексное лечение деструктивного туберкулеза легких с использованием препарата нативного сурфактанта – сурфактант-БЛ», в ряд региональных стандартов по лечению ОРДС, в том числе в Тюменской и Читинской областях, в стандарт лечения ингаляционной травмы в Республике Беларусь.

Таким образом, задача по разработке отечественного препарата легочного сурфактанта и способов его клинического применения для повышения эффективности лечения острых и хронических заболеваний легких была решена. В настоящее время в РНЦРХТ и клиниках других учреждений проводятся исследования по расширению показаний применения препарата Сурфактанта-БЛ.

Литература

1. Floros J., Phelps D.S., Pison U. et al. Pulmonary surfactant-update on function, molecular biology and clinical implications // *Current Respiratory Med. Rev.* – 2005. – Vol. 1. – № 1. – P. 77–84.
2. Rosenberg O., Seiliev A., Zhuikov A. Lung Surfactant: Correlation between biophysical characteristic, composition, and therapeutic efficacy // In: Gregory Gregoriadis, ed. *Liposome Technology*. Informa Healthcare. – 2006. – 3ed. – III. – Ch. 17. – P. 317-345.
3. Wright J.R. Immunomodulatory functions of surfactant // *Physiol Rev.* – 1997. – Vol. 77. – P. 931–942.
4. Lewis J.F., Jobe A.H. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – Vol. 147. – P. 218–233.
5. Туберкулез в Российской Федерации. 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации.-М., 2011.-280с.
6. Ерохин В.В., Филиппенко Л.Н. Бронхоальвеолярный лаваж в оценке структурной полноценности сурфактанта при туберкулезе легких // *Пробл. туб.* – 1988. – № 8. – С. 38–41.

7. Fujiwara T., Maeta H., Chida S. et al. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease // *Lancet*. – 1980. – Vol. 1. – P. 55-59.
8. Lachmann B. Surfactant replacement in acute respiratory failure: Animal studies and first clinical trials // In: Lachmann B ed. *Surfactant Replacement Therapy*. N.Y. – Springer-Verlag. – 1987. – P. 212–220.
9. Spragg RG, Taut FJ, Lewis JF et al. Recombinant surfactant protein C-based surfactant for patients with severe direct lung injury. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2011. - V.183- P.1055-61.
10. Розенберг О.А., Шалджян А.А., Сейлиев А.А. и др. Способ получения легочного сурфактанта // Патент № 2066198, пер. 10.09.1996 г.
11. Антонов А.Г., Рындин А.Ю. Сурфактант-БЛ в комплексной терапии респираторных нарушений у новорожденных детей. *Вопросы практической педиатрии* // 2007. – Т. 2. – № 4. – С. 61–64.
12. Заговка Г.Н., Дугинова С.А., Сафаров А.А. и др. Лечение респираторного дистресс-синдрома у новорожденных с применением сурфактанта-ВЛ // *Анестезиология и реаниматология*. – 2006. – № 1. – С. 38–43.
13. Русанов С.Ю., Черданцева Г.А., Антонов А.Г. и др. Сравнительная эффективность эндотрахеального ингаляционного и микроструйного введения сурфактанта-ВЛ в комплексном лечении тяжелого РДС у недоношенных новорожденных // *Росс. вест. перинатологии и педиатрии*. – 2003. – № 1. – С. 26–31.
14. Виноградова И.В., Никифорова Г.И. Применение Сурфактанта БЛ у новорожденных с синдромом аспирации мекония. // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. // - 2011. – Т.56, -№4,- С. 15-19.
15. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Бабак О.А., Левадная А.В. Использование экзогенного сурфактанта у недоношенных детей при бронхолегочной дисплазии // *Вестник РГМУ*. – 2010. – № 2. – С. 41–46.
16. Bernard G.R. et al. The American-European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 1994. – Vol. 149. – P. 818–821.
17. Camporota L., Ranieri V/M/ What's new in the "Berlin" definition of adult respiratory distress syndrome? // *Minerva Anesthesiol* – 2012.- V. 78. P. 1162-1166/
18. Зильбер А.П. *Этюды критической медицины*. М.: – Респираторная медицина, – Т. 2. – 2006. – 568 с.
19. Rosenberg O.A., Bautin A.E., Osovskich V.V. et al. When to start surfactant therapy (ST-therapy) of acute lung injury // *Eur. Respir. J*. – 2001. – V. 18. – Suppl. 38. – 153. – 7 s.
20. Баутин А.Е., Осовских В.В., Хубулава Г.Г. и др. Многоцентровое клиническое испытание сурфактанта-ВЛ для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых // *Клинические исследования лекарственных средств в России*. – 2002. – № 2. – С. 18-23.
21. Гранов А.М., Розенберг О.А. Молекулярные механизмы защиты системы дыхания // *Физиология и медицина XXI века*. – VI Петербургская встреча

- лауреатов Нобелевской премии. – СПб. – 19–23 сентября 2011 г. - Тезисы пленарных докладов. – С. 23–24.
22. Власенко В.А., Розенберг О.А., Остапченко Д.А. и др. Опыт сочетанного применения препарата Сурфактант-БЛ и маневра открытия легких при лечении ОРДС // *Общая реаниматология*. – 2007. – 3: № 3. – С. 118–123.
23. Власенко А.В. Дифференциальная диагностика и лечение вариантов острого респираторного дистресс-синдрома. Автореферат дис. д.м.н./ М., 2012.- 42 с.
24. Willson., Zaritsky A., Bauman L. et al. Effect of Exogenous Surfactant (Calfactant) in Pediatric Acute Lung Injury // *JAMA*. – 2005.- V. 293.-P.470-476.
25. Rosenberg O., Alekseev A., Iakovlev A. et al. Surfactant therapy of A/H1N1 severe pneumonia and ARDS is a chance for survival // *European Respiratory Journal*. – Vol. 56. – Suppl. 54, [P4261]. – 772 s. Abstract 20th Annual Congress Barselona, Spain, 18–22 September 2010.
26. Ерохин В.В., Ловачева О.В., Лепеха Л.Н. и др. Способ лечения туберкулеза легких // Патент №2195313, пер. 27.12.2002 г.
27. Ловачева О.В., Черниченко Н.В., Евгущенко Г.В. и соавт. Результаты применения препарата сурфактанта в комплексной терапии больных деструктивным туберкулезом легких // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. – 2006. – № 10. – С. 12–17.