



ISSN 1813-9779

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том I № 6

Москва
2005

СОЧЕТАННАЯ ТЕРАПИЯ ОКСИДОМ АЗОТА И СУРФАКТАНТОМ-BL ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИЙ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ

И. А. Козлов, В. Н. Попцов

ФГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов Росздрава, Москва

Combined Therapy with Nitric Oxide and Surfactant-BL for Acute Respiratory Distress Syndrome After Operations Using Extracorporeal Circulation

I. A. Kozlov, V. N. Poptsov

Research Institute of Transplantology of Artificial Organs, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Целью настоящего исследования была сравнительная оценка эффективности ингаляционного оксида азота и комбинации ингаляционного оксида азота с сурфактантом-BL в комплексной терапии ОРДС после операций с ИК. В исследование включили 53 больных в возрасте от 21 до 76 лет. Исследование выявило, что при ОРДС, осложняющем операции с искусственным кровообращением, назначение сурфактанта-BL на фоне терапии ингаляционным оксидом азота повышает эффективность влияния ингаляционного оксида азота на артериальную оксигенацию, обеспечивает ускорение регресса нарушений оксигенирующей функции легких, сокращает продолжительность ИВЛ и укорачивает сроки госпитализации в отделении интенсивной терапии.

The present study was undertaken to comparatively evaluate the efficacy of inhalational nitric oxide alone and in combination with surfactant-BL in the complex therapy for acute respiratory distress syndrome (ARDS) after surgery under extracorporeal circulation (EC). The study included 53 patients aged 21 to 76 years. It has revealed that in ARDS that complicates operations under EC, the use of surfactant-BL during therapy with inhalational nitric oxide enhances the latter's effects on arterial oxygenation, accelerates the regression of pulmonary oxygenizing dysfunction, and reduces the duration of artificial ventilation and the length of stay in an intensive care unit.

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) остается нередким осложнением операций с искусственным кровообращением (ИК). Терапия ОРДС всегда имеет комплексный характер и должна включать меры как по поддержанию артериальной оксигенации, так и направленные на регресс повреждения лёгочной ткани. Изучают различные методы респираторной терапии ОРДС: ИВЛ с оптимальным уровнем положительного давления в конце выдоха (ПДКВ), методику «открытых лёгких», ИВЛ в положении на животе; ИВЛ с инвертированным отношением вдоха и выдоха, высокочастотную осцилляционную ИВЛ и др. [1]. Исследуют лекарственную терапию ОРДС с помощью глюкокортикоидов, внутривенных и ингаляционных лёгочных вазодилаторов, препаратов экзогенного сурфактанта [2]. Активно обсуждаемой лечебной мерой при ОРДС является ингаляционный оксид азота (иNO). Хотя в мультицентровых исследованиях не установлено снижение летальности от ОРДС

при иNO-терапии, ее настоятельно рекомендуют использовать при жизнеугрожающей артериальной гипоксемии [3—5].

В последние годы за рубежом опубликованы результаты отдельных экспериментальных и клинических исследований, показавшие патогенетическую обоснованность при ОРДС сочетанного использования иNO, как селективного лёгочного вазодилатора, и препаратов экзогенного сурфактанта [6, 7]. В клинике ФГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов Росздрава впервые в России [8] внедрена в практику методика терапии ОРДС после операций с ИК на основе иNO и отечественного препарата сурфактант-BL, содержащего наряду с поверхностно-активными веществами значительное количество сурфактант-ассоциированных белков [9].

Целью настоящего исследования была сравнительная оценка эффективности иNO и комбинации иNO с сурфактантом-BL в комплексной терапии ОРДС после операций с ИК.

Показатели газов крови, центральной гемодинамики и тяжести повреждения лёгких у больных ОРДС

Показатели	Группы	Сутки от начала ОРДС				
		1-е	3-е	5-е	7-е	9-е
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт.ст.	1-я	174±12*	183±19	195±18	208±13**	214±14* **
	2-я	124±10	226±12**	265±16**	252±14**	278±17**
Qs/Qt, %	1-я	22,6±1,9*	20,5±1,9	18,4±1,9	20,9±1,7	20,3±1,2
	2-я	28,2±1,4	16,7±1,5**	16,7±1,5**	17,6±1,5**	16,9±1,2**
Динамический торакопультмо- нальный комплайнс (Compl. дун.), мл/см вод. ст.	1-я	51,3±2,7	48,3±4,9*	45,5±3,8*	52,2±3,4*	58,7±3,5* **
	2-я	48,1±3,6	59,1±1,8**	60,6±3,3**	61,8±2,9**	67,6±2,6**
Повреждение лёгких, баллы	1-я	2,31±0,09	2,24±0,08*	2,24±0,12*	2,17±0,16*	1,92±0,15* **
	2-я	2,41±0,11	1,74±0,12**	1,42±0,19**	1,40±0,12**	1,13±0,08**

Примечание. * — достоверность отличия ($p < 0,05$) между группами в пределах одних суток наблюдения; ** — достоверность отличия ($p < 0,05$) по сравнению с этапом «1-е сутки» в группе.

Материалы и методы

В исследование включили 53 больных (41 мужчина и 12 женщин) в возрасте от 21 до 76 (56,5±2,2) лет. Тяжесть предоперационного состояния пациентов соответствовала I—IV (2,9±0,05) функциональному классу по номенклатуре Нью-Йоркской ассоциации кардиологов. Больным были выполнены различные оперативные вмешательства в условиях ИК.

В интраоперационный период ОРДС диагностировали у 9 (16%) больных. В 44 (84%) наблюдениях ОРДС развился на 1—5 (2,8±0,8) сутки после операции. Диагноз ОРДС устанавливали в соответствии с критериями, рекомендованными Американско-Европейской Согласительной Конференцией по ОРДС. С целью исключения других возможных причин острой дыхательной недостаточности выполняли рентгенологическое исследование грудной клетки и фибробронхоскопию.

Выделили 2 группы больных: 1-я ($n=30$) — терапия иNO; 2-я ($n=23$) — комбинированная терапия иNO и сурфактантом-BL. Возраст пациентов в группах составил, соответственно 55,6±2,6 и 56,5±2,4 года ($p > 0,05$), длительность ИК — 159,5±15,6 и 173,6±14,6 мин ($p > 0,05$), продолжительность ишемии миокарда — 93,7±10,3 и 102,3±11,6 мин. Все пациенты на момент развития ОРДС и в течение исследования находились на ИВЛ. По методике ИВЛ (режим «объемная вентиляция», дыхательный объём, частота дыхания, соотношение вдох/выдох, положительное давление в конце выдоха) обследованные группы пациентов не различались.

Для иNO-терапии использовали сертифицированную газовую смесь NO-N₂ (фирма AGA, Балашихинский кислородный завод) с концентрацией NO 4000 ppm (parts per million). Подачу иNO (5—20 ppm) осуществляли в инспираторную часть дыхательного контура аппарата ИВЛ на расстоянии 60–80 см от Y-образного коннектора. Для обеспечения малого потока газа использовали систему Bedfont Nitric Oxide Inhaled Therapy Flow. Объемную скорость потока иNO (мл/мин) устанавливали в соответствии с требуемой концентрацией и показаниями электрохимического NO—NO₂-анализатора. Продолжительность иNO-терапии составила 9±1 суток, средняя концентрация иNO — 10±1 ppm.

Введение сурфактанта-BL («БИОСУРФ», Санкт-Петербург) выполняли эндобронхиально. Сухой препарат сурфактанта-BL эмульгировали в 0,9% растворе натрия хлорида (75 мг в 5 мл) и вводили через фибробронхоскоп селективно в доле-вые и/или сегментарные бронхи обоих лёгких. Однократная доза препарата составляла 300 мг. Катетерную санацию трахеобронхиального дерева осуществляли не ранее 6 ч после введения сурфактанта-BL. Количество введенных сурфактанта-BL составило 1—3 (2,1±0,2); первое введение осуществляли через 16±4 ч после развития клинических признаков РДС. Повторные введения сурфактанта-BL по описанной методике выполняли с интервалом 21—24 ч.

Во время исследования регистрировали показатели газов крови (PaO₂) и центральной гемодинамики, включая результаты катетеризации легочной артерии и термодилуционного оп-

ределения сердечного выброса. Анализировали индекс оксигенации (PaO₂/FiO₂), величину внутрилегочного шунтирования крови (Qs/Qt), рассчитываемую по общепринятой формуле. Значения динамического торакопультмонального комплайнса (Compl. дун.) и FiO₂ считывали с мониторов дыхательных аппаратов. Тяжесть повреждения лёгких оценивали в баллах по шкале Muga J. F. и соавт. [10]. При этом общую сумму баллов делили на число исследованных компонентов.

Для оценки оксигенирующей функции легких в процессе иNO-терапии ежедневно выполняли «тест с отключением иNO»: определяли газовый состав крови на фоне подачи лечебного газа с расчетом индекса оксигенации (PaO₂/FiO₂); затем прекращали подачу газа на 15 мин и повторно производили определение газов крови (базальный PaO₂/FiO₂). По результатам двух измерений рассчитывали прирост индекса оксигенации (Δ PaO₂/FiO₂) по формуле:

$$\Delta \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 (\%) = (\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \text{ на фоне иNO} / \text{базальный PaO}_2/\text{FiO}_2 \cdot 100) - 100.$$

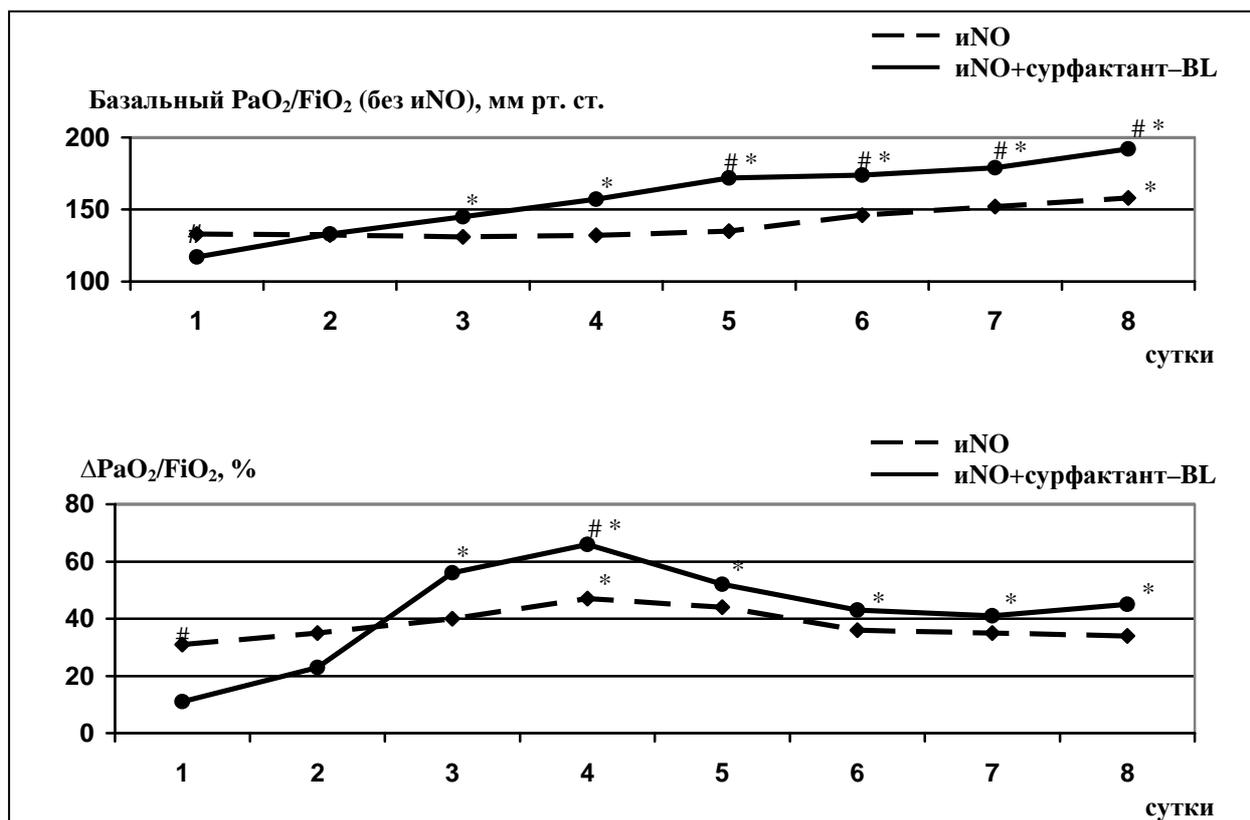
Все исследования выполняли на фоне постоянных параметров ИВЛ при постоянных дозировках кардиотонических и/или вазоактивных препаратов.

Статистическую обработку данных исследования выполняли с помощью коммерческих компьютерных программ. Рассчитывали средние арифметические величины (M) и ошибки средних (m). Достоверность оценивали по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При постановке диагноза ОРДС состояние пациентов 1 и 2-й групп не отличалось ($p > 0,05$): PaO₂/FiO₂ составлял 137±8 и 144±8 мм рт.ст.; Qs/Qt — 26±1,4 и 28±2%; Compl. дун. — 51±2,7 и 48±5,6 мл/см вод.ст.; повреждение легких — 2,3±0,1 и 2,4±0,1 балла.

У пациентов 1-й группы терапия иNO была эффективной, PaO₂/FiO₂ на фоне подачи лечебного газа существенно возрастал, а Qs/Qt — снижался (см. таблицу), хотя базальный PaO₂/FiO₂ не изменялся (см. рисунок). Во 2-й группе эффективность иNO отсутствовала, базальный уровень PaO₂/FiO₂ продолжал снижаться, а Qs/Qt оставался резко повышенным. В результате на 1-е сутки ОРДС отметили достоверное межгрупповое отличие в значениях базального PaO₂/FiO₂ и Qs/Qt. Крайне низкие значения PaO₂/FiO₂ (117±6 мм рт.ст.) и неэффективность иNO являлись показанием к началу введения сурфактанта-BL.



Динамика чувствительности показателя индекса оксигенации на фоне ингаляции NO.

* — достоверность отличия ($p < 0,05$) по сравнению с этапом «1 от начала РДС» в пределах одной группы; # — достоверность отличия ($p < 0,05$) между группами в пределах одних суток.

За время наблюдения у пациентов 1-й группы иNO обеспечивал $\Delta PaO_2/FiO_2$ в пределах от 31 до 47 (37 ± 4) % (см. рисунок). Наибольший PaO_2/FiO_2 выявили на 4-е сутки, в дальнейшем показатель несколько снижался и не отличался от значений в первые сутки. Как показали результаты «теста с отключением иNO», значимое повышение базального PaO_2/FiO_2 происходило только на 7—9-е сутки от начала комплексной терапии ОРДС. Достоверное увеличение *Compl. dup.* и снижение тяжести повреждения лёгких отметили на 9-е сутки.

У больных 2-й группы через 3-е суток от начала ОРДС (40—48 ч после первого введения сурфактанта-BL) отметили значимое улучшение оксигенирующей функции легких (см. таблицу) за счет повышения базального PaO_2/FiO_2 и прироста PaO_2/FiO_2 (см. рисунок). Базальный $\Delta PaO_2/FiO_2$, начиная с 5-х суток, превысил показатель 1-й группы. *Compl. dup.* у больных 2-й группы возрастал, начиная с 3-х суток и превышал показатель 1-й группы. Тяжесть повреждения лёгких в этот же период наблюдения стала менее выраженной. Эти данные указывали на более быстрый регресс патологического процесса в легких у пациентов, получавших сочетанную терапию иNO и сурфактантом-BL.

Однократного введения сурфактанта-BL было достаточно для стойкого улучшения артериальной оксигенации и регресса ОРДС у 4 (18%) пациентов, у 12 (52%) — потребовались 2 введения и у 7 (30%) — 3. Однократная дозировка сур-

фактанта-BL составила 2,7—4,1 ($3,6 \pm 0,1$) мг/кг, курсовая дозировка — 2,7—11,1 ($7,9 \pm 0,9$) мг/кг.

Достоверного различия по уровню летальности между группами не выявили: 1-я — 50%, 2-я — 39,1% ($p > 0,05$). Однако, у выживших пациентов, получавших сочетанную терапию иNO и сурфактантом-BL, длительность ИВЛ ($8,6 \pm 0,9$ против $13,5 \pm 1,6$ суток; $p < 0,05$) и реанимационного периода ($11,0 \pm 1,6$ против $16,4 \pm 2,0$ суток; $p < 0,05$) была менее продолжительной.

Открытие роли дисфункции эндотелия лёгочных сосудов и нарушений синтеза NO в патогенезе острых и хронических расстройств лёгочного кровообращения способствовало внедрению иNO, как экзогенного аналога естественного регулятора сосудистого тонуса, в комплексную терапию ОРДС [11]. Основными эффектами иNO являются уменьшение степени артериальной гипоксемии за счёт вазодилатации в вентилируемых участках лёгких и снижение внутрилёгочного шунтирования крови. В отличие от внутривенных вазодилаторов, иNO не приводит к нарушению защитной гипоксической вазоконстрикции. Кроме того, иNO воздействует на другие звенья патогенеза ОРДС: может уменьшать лёгочную гипертензию, улучшать функцию правого желудочка и, предположительно, реологические свойства крови [12, 13]. Повышение оксигенации артериальной крови позволяет снизить FiO_2 , уменьшая токсические эффекты высоких концентраций O₂ и даёт возможность, используя менее напряжённые режимы

ИВЛ, обеспечить профилактику волюмотравмы и баротравмы лёгочной ткани [14]. Результатом комплексного действия иNO на оксигенирующую функцию лёгких и центральную гемодинамику является увеличение транспорта O₂. Уменьшение кислородной задолженности способствует коррекции метаболических нарушений и органной дисфункции [15].

Однако высокая эффективность иNO-терапии при ОРДС отмечена у больных с относительно непродолжительным течением заболевания, высоким значением *Compl. dup.* и лёгочного сосудистого сопротивления [4]. Показано, что назначение иNO сопровождается существенным (>20%) приростом PaO₂/FiO₂ только в 40-67% наблюдений [3]. Вероятно, это связано с варьирующей ролью нарушений эндотелий-NO-зависимой регуляции лёгочного кровотока в патогенезе внутрилёгочного шунтирования крови и артериальной гипоксемии [4].

Наше исследование подтвердило, что иNO-терапия не у всех больных с ОРДС является эффективным методом улучшения оксигенирующей функции лёгких. В этой связи был вполне закономерен интерес к дополнительным методам интенсивной терапии. У пациентов, включенных в настоящее исследование, в полном объеме использовали традиционные меры, направленные на повышение эффективности иNO-терапии: санацию трахеобронхиального дерева для улучшения проникновения иNO в дистальные отделы лёгких, а также ПДКВ, обеспечивающее включение в процесс вентиляции максимально возможного количества альвеол [15]. Тем не менее, PaO₂/FiO₂ продолжал снижаться.

Назначение сурфактанта-VL в этой клинической ситуации базировалось на следующих посылах. Важным патогенетическим механизмом развития ОРДС является повреждение сурфактантной системы лёгких. Дисфункция этой системы и дефицит эндогенного сурфактанта приводят к перерастяжению и коллабированию альвеол, увеличению проницаемости альвеоло-капиллярной мембраны, повышенному накоплению внесосудистой жидкости в лёгких, нарушению внутрилёгочного кровотока и усилению внутрилёгочного шунтирования крови [9]. Дополнительными факторами повреждения лёгочной ткани и сурфактантной системы являются волюмотравма, баротравма и токсическое действие высоких концентраций O₂. В эксперименте был продемонстрирован синергизм действия иNO и экзогенного сурфактанта на артериальную оксигенацию [16]. Усиление действия иNO объясняют, прежде всего, рекрутирующим и стабилизирующим действием экзогенного сурфактанта, приводящим к увеличению числа альвеол, доступных для поступления лечебного газа [6].

Вместе с тем, предполагают, что сочетанное использование иNO и экзогенного сурфактанта мо-

жет оказаться патогенетической лечебной мерой, направленной как на коррекцию нарушений лёгочного кровообращения, так и на регресс повреждения альвеоло-капиллярной мембраны при ОРДС [6]. Получены обнадеживающие клинические результаты, свидетельствующие о синергизме экзогенного сурфактанта и иNO, при РДС у новорожденных [7]. Однако у взрослых пациентов сочетания сурфактанта и иNO в комплексной интенсивной терапии ОРДС до настоящего не использовали. В этой связи важно, что сурфактант-VL является единственным в России препаратом экзогенного сурфактанта, официально рекомендованным для назначения при ОРДС у взрослых. Эффективность терапии ОРДС с помощью сурфактанта-VL была продемонстрирована группой исследователей из Санкт-Петербурга [17].

Как показали наши результаты, назначение сурфактанта-VL сопровождалось комплексом клинических проявлений. Возрастала ΔPaO₂/FiO₂ в ответ на иNO, что можно объяснить увеличением числа альвеол, куда начинал поступать лечебный газ. Вместе с тем увеличивался базальный PaO₂/FiO₂ при положительной динамике *Compl. dup.* и снижении тяжести повреждения лёгких по шкале Mugaу J. F., что отражало более быстрый регресс ОРДС. Можно предположить, что при ОРДС этот аспект лечебного эффекта сурфактанта-VL сходен с явлениями, отмеченными в эксперименте при сурфактант-терапии блеомицинового пульмонита (уменьшение отека альвеолярного пространства, ограничение альвеолита и фиброза) [18]. Представляет интерес, что средняя курсовая дозировка сурфактанта-VL на фоне иNO-терапии оказалась в 1,5 раза меньше, чем описанная авторами, не применявшими иNO [17].

В самое последнее время опубликованы данные об успешном применении комбинации препарата экзогенного сурфактанта курсурф («Никомед») и иNO при ОРДС у кардиохирургических пациентов [19]. Мы не располагаем опытом назначения курсурфа. Как указывают авторы, для стойкого регресса ОРДС было необходимо 3—9 введений этого препарата. Эффективная кратность введений сурфактант-VL в нашем исследовании оказалась существенно меньше. Полагаем, что это можно связать с тем, что сурфактант-VL содержит в 2 раза больше, чем курсурф, сурфактант-ассоциированных белков, предположительно оказывающих модулирующий эффект на патологический процесс в легких [9].

Мы не отметили достоверного отличия в уровне летальности у больных выделенных групп. Однако, у выживших пациентов, получавших сочетанную терапию иNO и сурфактантом-VL, были статистически значимо короче продолжительность ИВЛ и госпитализации в отделении интенсивной терапии.

Заключение

Таким образом, можно сказать, что при ОРДС, осложняющем операции с ИК, назначение сурфактанта-VL на фоне иНО-терапии повышает эффек-

тивность влияния иНО на артериальную оксигенацию, обеспечивает ускорение регресса нарушений оксигенирующей функции легких, сокращает продолжительность ИВЛ и укорачивает сроки госпитализации в отделении интенсивной терапии.

Литература

1. Ware L. B., Matthay M. A. Medical progress: the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1334-1349.
2. Groeneveld A. B. Vascular pharmacology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Vascul. Pharmacol.* 2002; 39: 247-256.
3. Dellinger R. P., Zimmerman J.L., Taylor R. W. et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. *Crit. Care Med.* 1998; 26: 15-23.
4. Gerlach H., Keh D., Semmerow A. et al. Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 1008-1015.
5. Lundin S., Mang H., Smithies M. et al. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled nitric oxide. *Intensive Care Med.* 1999; 25: 911-919.
6. Sison C., Bry K., Hallman M. Effects of inhaled nitric oxide and surfactant treatment on lung function and pulmonary hemodynamics in bronchoalveolar-lavage-induced respiratory failure. *Pediatr. Pulmonol.* 2000; 29: 202-209.
7. Uy I. P., Pryhuber G. S., Chess P. R., Natter R. H. Combined-modality therapy with inhaled nitric oxide and exogenous surfactant in term infants with acute respiratory failure. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2000; 1: 107-110.
8. Шумаков В. И., Козлов И. А., Попцов В. Н. и др. Комбинированное назначение сурфактанта-VL и ингаляционного оксида азота при остром повреждении лёгких после операций с искусственным кровообращением. В кн.: *Терапия критических состояний новорожденных и взрослых. Отечественные препараты лёгочного сурфактанта.* СПб.: ООО Ритм; 2001. 87-91.
9. Розенберг О. А., Сейлиев А. А., Волчков В. А., Трапов А. М. Отечественные препараты лёгочного сурфактанта в патогенетической терапии острой дыхательной недостаточности критических состояний новорожденных и взрослых. Там же. 5—27.
10. Murray J. F., Matthay M. A., Luce J. M., Flick M. R. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1998; 138: 720-723.
11. Rossaint R., Falke K.J., Lopez F. et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 399-405.
12. Bigatello L. M., Hurford W. E., Kacmarek R. M. et al. Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome: effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiol.* 1994; 80: 761-770.
13. Gerlach H., Falke K.J. The therapeutic role of nitric oxide in adult respiratory distress syndrome. *Current Anaesth. Crit. Care* 1995; 6: 10-16.
14. Troncy E., Collet J. P., Shapiro S. et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1483-1488.
15. Puybasset L., Roubby J.J., Mourgeon E. et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure: dose-response curve. *Intens. Care Med.* 1994; 20: 319-327.
16. Zhu G. F., Sun B., Niu S. F. et al. Combined surfactant therapy and inhaled nitric oxide in rabbits with oleic acid-induced acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 437-443.
17. Осовских В. В., Баутин А. Е., Громов Д. А., Розенберг О. А. Роль препаратов лёгочного сурфактанта в комплексном лечении острого повреждения лёгких у взрослых. В кн.: *Отечественные препараты лёгочного сурфактанта в патогенетической терапии острой дыхательной недостаточности критических состояний новорожденных и взрослых.* СПб.: ООО Ритм; 2002. 37-73.
18. Кириллов Ю. А., Дубровская В. Ф., Сейлиев А. А. и др. Влияния сурфактанта лёгкого крупного рогатого скота на течение блеомицин-индуцированной патологии лёгких крыс. *Пульмонология* 1998; 3: 51-55.
19. Рыбка М. М., Лобачёва Г. В., Хайдурова Т. К. Применение экзогенного сурфактанта в терапии синдрома острого повреждения лёгких после кардиохирургических вмешательств у взрослых пациентов. *Бюл. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН* 2005; 6 (3): 125.

Поступила 25.05.05