

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ЭКЗОГЕННОГО СУРФАКТАНТА В КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ КЛИНИКАХ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА: ОТ РАЗРАБОТКИ МЕТОДИКИ К ЭВОЛЮЦИИ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ

А.Е. Баутин¹, А.Б. Наумов², В.Е. Рубинчик¹, В.В. Осовских³, В.Л. Этин¹, О.А. Розенберг³

¹ ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБ ВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова»
министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баутин Андрей Евгеньевич — кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Наумов Алексей Борисович* — кандидат медицинских наук, врач анестезиолог-реаниматолог клиники ХУВ № 1 им. П.А. Куприянова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; *Рубинчик Вадим Ефимович* — кандидат медицинских наук, заведующий ОАРИТ с ПИТ № 4 ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Осовских Виктор Васильевич* — кандидат медицинских наук, руководитель научной группы анестезиологии и реаниматологии ФГБУ РНЦРХТ; *Этин Владимир Львович* — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории перфузиологии ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ; *Розенберг Олег Александрович* — доктор медицинских наук, руководитель отдела медицинской биотехнологии ФГБУ РНЦРХТ, Санкт-Петербург.

Контактная информация: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, 197341. Тел.: +7 (812) 702-68-52. E-mail: bautin_ae@almazov-centre.ru (Баутин Андрей Евгеньевич).

Резюме

Цель исследования. Обобщить опыт применения препарата экзогенного сурфактанта для лечения послеоперационного ОРДС в кардиохирургических клиниках Санкт-Петербурга. **Материалы и методы.** Проведен анализ использования препарата экзогенного сурфактанта (сурфактант-БЛ, Биосурф, Россия) при лечении послеоперационного ОРДС в кардиохирургических центрах Санкт-Петербурга с 1998 по 2012 гг. За указанный период было отмечено 97 случаев ОРДС после вмешательств на сердце и аорте, сурфактант — терапия применялась в 56 наблюдениях. **Результаты.** За прошедшие пятнадцать лет была отработана методика введения препарата, обоснована дозировка для лечения ОРДС. Однако, более важна эволюция представлений о роли сурфактант-терапии в комплексном лечении ОРДС: от метода дополнительного фармакологического воздействия к важному компоненту реализации концепции «открытого легкого». В этой связи можно разделить пятнадцатилетний интервал на три периода. I период: 1998–2001 гг. — отработка методики применения и уточнения дозировок препарата в рамках II фазы клинических испытаний. Летальность при ОРДС на фоне сурфактант-терапии составляла 42,1 %, на самостоятельное дыхание было переведено 68,4 % пациентов. II период: 2002–2007 гг. — применение сурфактант-терапии ОРДС в рамках концепции «протективной ИВЛ». Летальность при ОРДС на фоне применения сурфактанта составляла 33,3 %, в группе ретроспективного контроля — 50 %. III период: 2008–2012 гг. — активное применения сочетания маневра мобилизации альвеол и эндобронхиального введения сурфактанта-БЛ. Летальность при ОРДС на фоне применения данной методики составляла 23,1 %. **Обсуждение.** Накопленный опыт продемонстрировал возможность снижения летальности при ОРДС после вмешательств на сердце и аорте до 23,1 %: на фоне применения экзогенного сурфактанта. В то же время, у 16 % пациентов этот метод лечения не вызывал положительных изменений газообмена. Нам представляется, что в будущем возможно дальнейшее снижение смертности до уровня, ограниченного этим пределом эффективности препарата.

Ключевые слова: Кардиохирургия, ОРДС, сурфактант, дыхательная недостаточность.

APPLYING OF THE EXOGENOUS SURFACTANT IN THE CARDIAC SURGERY CLINICS OF ST. PETERSBURG: FROM THE TECHNOLOGY TO THE EVOLUTION OF THERAPEUTIC STRATEGY

A.E. Bautin¹, A.B. Naumov², V.E. Rubinchik¹, V.V. Osovskikh³, V.L. Etin¹, O.A. Rosenberg³

¹ *Federal Almazov Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia*

² *Military Medical Academy named by S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia*

³ *Russian Federal Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg, Russia*

Corresponding author: Almazov Medical Research Centre, 2 Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russia, 197341. Tel.: +7 (812) 702–68–52. E-mail: bautin_ae@almazovcentre.ru (Andrey E. Bautin — PhD., Head of Research Laboratory of Anesthesiology and Reanimatology).

Abstract

Objective. To summarize the experience of the exogenous surfactant therapy for the treatment of postoperative ARDS in the cardiac surgery clinics in St. Petersburg. **Methods.** Analysis of 56 cases of exogenous surfactant (Surfactant-BL, «Biosurf», Russia) administration for therapy of postoperative ARDS was performed. All the cases were observed from 1998 to 2012 in the cardiac surgery clinics in St. Petersburg. **Results.** We have divided fifteen-year interval into three periods. First period: 1998–2001 years. Technology of surfactant therapy was developed. When exogenous surfactant was used for ARDS treatment, mortality dropped to 42.1 %. Second period: 2002–2007 years. The surfactant therapy of ARDS was used within the concept of «protective mechanical ventilation». ARDS mortality was 33,3 % in patients treated with surfactant, in the retrospective control group — 50 %. Third period: 2008–2012. This period was characterized by active introduction of a combination of alveolar recruitment maneuver and surfactant therapy for ARDS treatment. In the cases of combination of alveolar recruitment and surfactant therapy mortality dropped to 23.1 %. **Discussion.** In our study it was found that the surfactant therapy was not effective only in 16 % patients with ARDS after cardiac surgery procedures. Probably, in the future exogenous surfactant administration will reduce mortality in ARDS up to this boundary of its clinical effectiveness.

Key words: Cardiac surgery, ARDS, surfactant, respiratory failure.

Статья поступила в редакцию 14.01.14, принята к печати 20.01.14.

Введение

В ноябре 1998 года впервые в России препарат экзогенного сурфактанта был использован для терапии острой дыхательной недостаточности, развившейся после реконструктивного вмешательства на аорте [1]. Это событие произошло в клинике сердечно-сосудистой хирургии ВМедА им. С.М. Кирова, в которой в рамках II фазы клинических испытаний было разрешено использование препарата сурфактант-БЛ. Уже в 1999 году в этой кардиохирургической клинике сурфактант-БЛ был использован для терапии ОРДС после операций на сердце.

Неожиданно для нас анализ пятнадцатилетнего опыта применения сурфактанта-БЛ у кардиохирургических больных оказался интересен ввиду нескольких обстоятельств. Во-первых, за этот период была отработана методика введения препарата, обоснована дозировка и выяснен важнейший компонент эффективности сурфактант-терапии

при лечении ОРДС — время ее начала [2, 3]. Однако, более важна эволюция представлений о роли сурфактант-терапии в комплексном лечении ОРДС: от метода дополнительного фармакологического воздействия к важному компоненту реализации концепции «открытого легкого».

Материалы и методы

Отмеченные изменения в методологии сурфактант-терапии позволяют разделить прошедшие пятнадцать лет на три периода. I период: 1998–2001 гг. — период отработки методики применения и уточнения дозировок препарата во время II фазы клинических испытаний. II период: 2002–2007 гг. — применение сурфактант-терапии ОРДС в рамках концепции «протективной ИВЛ», разработка способа сочетанного использования маневра мобилизации альвеол (ММА) и сурфактант-терапии у кардиохирургических больных. III период: 2008–2012 гг. — период активного применения

Таблица 1

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СУРФАКТАНТА-БЛ ДЛЯ ТЕРАПИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОРДС
В КЛИНИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ ВМЕДА И ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. АЛМАЗОВА»**

Период	Выполнено кардиохирургических операций	Зафиксировано случаев ОРДС (% от числа операций)	Сурфактант- терапия ОРДС
1998–2001 гг.	1150	39 (3,4 %)	19 (только во ВМЕДА)
2002–2007 гг.	3900	37 (0,9 %)	24
2008–2012 гг.	10550	41 (0,4 %)	13
Всего	15600	117 (0,8 %)	56

сочетания ММА и эндобронхиального введения сурфактанта-БЛ после операций на сердце и аорте. В настоящей работе обобщены данные проведенных ранее исследований эффективности сурфактант-терапии у кардиохирургических пациентов. Данные об использовании сурфактант-терапии за указанные периоды в двух ведущих кардиохирургических центрах Санкт-Петербурга — клинике сердечно-сосудистой хирургии ВМЕДА и ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова» представлены в таблице 1.

В зависимости от объемов выборок и нормальности распределения, использовались параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Манн-Уитни) методы сравнения. При анализе качественных показателей применялся точный критерий Фишера. Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ (где M — среднее, σ — стандартное отклонение), за критический уровень принимался $p < 0,05$.

Результаты

Первый период (1998–2001 гг.). Сурфактант-БЛ начал применяться для лечения острой дыхательной недостаточности после операций на сердце и аорте в рамках II фазы клинических испытаний. Многоцентровые неконтролируемые открытые клинические испытания сурфактанта-БЛ для лечения ОРДС проводились в соответствии с постановлением Фармакологического Комитета МЗ РФ от 28 мая 1998 года (протокол № 5) с 1 сентября 1998 года по 31 декабря 2001 года. В испытания были включены шесть клинических центров Санкт-Петербурга и Москвы, в том числе клиника сердечно-сосудистой хирургии ВМЕДА.

Целью II фазы клинических испытаний была оценка безопасности и эффективности применения сурфактанта-БЛ при лечении СОПЛ/ОРДС, а также сравнение эффективности различных способов введения препарата и уточнение рекомендованной разработчиками дозы. На основе анализа результатов сурфактант-терапии послеоперационного ОРДС у 19 пациентов мы получили убедительные доказательства преимущества эндобронхиального

пути введения (11 наблюдений) над ингаляционным (8 наблюдений). Ингаляции осуществлялись небулайзером Siemens SN 945 генерирующим мелкодисперсную аэрозольную смесь, способную проникать в альвеолы. Было отмечено, что скорость введения препарата значительно варьировала (от 10 до 75 мг/час) в зависимости от параметров вентиляции и режимов использования ингалятора, что значительно затрудняло дозирование. Второй серьезной проблемой ингаляционного введения было осаждение препарата в контуре аппарата ИВЛ и на фильтрах. В результате затруднений с точной дозировкой и больших потерь, расход сурфактанта-БЛ при использовании небулайзеров был значительно выше, чем при эндобронхиальном введении: $1157,7 \pm 230,5$ мг на курс лечения против $835,3 \pm 220,4$ мг ($p < 0,05$). Учитывая обнаруженные недостатки ингаляционного введения, в дальнейшем в Санкт-Петербурге у кардиохирургических пациентов этот способ не использовался. Средняя суммарная доза сурфактанта-БЛ на курс терапии в этот период составляла $1007,7 \pm 215,5$ мг. По мере накопления опыта работы с препаратом, более раннего начала использования, удавалось разрешать послеоперационный ОРДС при меньших дозах, так в 2000–2001 гг. средняя доза на курс составила $663,5 \pm 125,7$ мг.

Первый опыт применения сурфактанта-БЛ для лечения ОРДС, развившегося после вмешательств на сердце и аорте показал возможность достоверного улучшения показателей газообмена и последующего снижения «агрессивности» параметров ИВЛ (табл. 2).

Положительные изменения газообмена с последующим разрешением гипоксемии были отмечены у 16 из 19 больных, что составило 84,2 %. 13 пациентов (68,4 %) были экстубированы. Умерли 8 пациентов, причем два летальных исхода развились через несколько суток после перевода из ОАРИТ. Таким образом, в период освоения методики сурфактант-терапии ОРДС летальность при данной патологии составила 42,1 %.

Таблица 2

**ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГАЗООБМЕНА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ СУРФАКТАНТА-БЛ
ДЛЯ ТЕРАПИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОРДС В ПЕРИОД 1998–2001 ГГ. (М ± σ), n = 19**

Показатель	Исходно	Через 3 часа после введения препарата	Через 24 часа после введения препарата
РаО ₂ (мм рт. ст.)	91,4 ± 14,87	103,7 ± 25,04	112,2 ± 32,03*
ИО (мм рт. ст.)	146,8 ± 44,44	175,74 ± 42,06	198,3 ± 55,44**
ИПЛ***	3,5 ± 3,34	2,5 ± 0,92	1,8 ± 0,92*

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$, в сравнении с исходными показателями; *** — индекс повреждения легких (ИПЛ) = $P_{ip} \cdot (FiO_2 / PaO_2) \cdot 10$.

Таблица 3

**ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГАЗООБМЕНА И РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ
СУРФАКТАНТА-БЛ ДЛЯ ТЕРАПИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОРДС В ПЕРИОД 2002–2007 ГГ. (М ± σ), n = 24**

Показатель	Исходно	12 ч после первого введения	24 ч после первого введения	36 ч после первого введения	48 ч после первого введения
РаО ₂ мм рт. ст.	85,6 ± 5,2	88,3 ± 6,3	87,8 ± 6,9	92,6 ± 7,4	114,8 ± 6,9**
ИО мм рт. ст.	124,2 ± 11,7	146,5 ± 14,4	180,8 ± 23,3*	189,1 ± 22,5*	206,4 ± 25,2**
FiO ₂	0,76 ± 0,04	0,67 ± 0,05	0,63 ± 0,04*	0,61 ± 0,05*	0,58 ± 0,04**
P _{rip} см вод. ст.	27,6 ± 2,5	26,9 ± 2,7	23,3 ± 2,7	23,4 ± 2,9	23,9 ± 2,2

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$, в сравнении с исходными показателями.

Полученные нами результаты помогли ответить на основные вопросы, стоявшие перед II фазой клинических испытаний сурфактанта-БЛ и были опубликованные в журнале «Клинические исследования лекарственных средств в России» в 2002 году [3].

Второй период (2002–2007 гг). В это время сурфактант-БЛ был использован у 24 пациентов, проходивших лечение в клинике сердечно-сосудистой хирургии ВМедА. Применялась методика, эффективность которой была подтверждена на предыдущем этапе: эндобронхиальное введение препарата в ранние сроки, по возможности в дозе, рекомендованной производителем. Последнего положения не всегда удавалось придерживаться, средняя курсовая доза составила $615,7 \pm 71,7$ мг ($8,0 \pm 0,2$ мг/кг). Начало сурфактант-терапии сопровождалось достоверным улучшением показателей газообмена (табл. 3)

Неэффективной сурфактант-терапия была у 4 пациентов, что составило 17 %. Среди больных, получавших сурфактант-БЛ были экстубированы 17 (70,8 %). Из 24 пациентов умерли 8, таким образом, летальность составила 33,3 %.

Значительная часть наблюдений, полученных в этот период в кардиохирургических клиниках

Санкт-Петербурга, вошла в состав многоцентрового ретроспективно контролируемого исследования эффективности сурфактанта при лечении ОРДС в послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств. Всего в данное исследование были включены 78 пациентов, прооперированных в клиниках Москвы и Санкт-Петербурга. В качестве контроля использовались ретроспективные клинические случаи послеоперационного ОРДС, при лечении которых применялись традиционные подходы, сурфактант не вводился. Был продемонстрирован более короткий период респираторной поддержки в группе сурфактант-терапии: $142,3 \pm 21,9$ ч против $227,5 \pm 28,3$ ч в контрольной группе ($p < 0,05$). Среди пациентов, получавших сурфактант-БЛ, были переведены на самостоятельное дыхание и экстубированы 25 человек (69,4 %), что достоверно выше, чем в контрольной группе (21 пациент, 50 %). Летальность в основной группе составила 31,1 % и была достоверно ниже, чем в контрольной (50 %). Полученные в ходе этого многоцентрового исследования данные были опубликованы в Journal of liposome research [4].

Необходимо отметить, что в большинстве случаев сурфактант-терапии ОРДС в этот период мы использовали респираторную поддержку, со-

ответствующую принципам «протективной ИВЛ». Применения высоких уровней ПДКВ опасались из-за риска развития пневмотораксов и возможного усугубления сердечной недостаточности. Только в 2005 году мы начали использовать маневр мобилизации альвеол для лечения острой дыхательной недостаточности после операций на сердце. В то же время, именно этот респираторный подход изменил в дальнейшем тактику сурфактант-терапии.

Третий период (2008–2012 гг.). Принимая во внимание положительные аспекты ММА, необходимо учитывать симптоматический характер его воздействия при СОПЛ/ОРДС. Действительно, не устраняя первопричину повреждения легких и не влияя на основные звенья патогенеза, этот метод респираторной терапии купирует лишь одно из проявлений СОПЛ/ОРДС — микроателектазирование. Именно с этим связан кратковременный характер улучшения газообмена при выполнении ММА и необходимость повторения маневра после каждого случая разгерметизации контура аппарата ИВЛ.

В отличие от ММА, терапия экзогенным сурфактантом считается средством патогенетического воздействия, поскольку дефицит и качественная неполноценность легочного сурфактанта во многом определяют клиническую картину ОРДС. В то же время, одной из серьезных проблем сурфактант-терапии остается метод доставки препарата в

заинтересованные зоны легких, т.е. в области микроателектазирования. Учитывая вышесказанное, нам представлялась рациональной комбинация двух методов лечения ОРДС: ММА и сурфактант-терапии. Казалось, что подобный подход позволит с одной стороны добиться лучшего распределения препарата сурфактанта благодаря предварительному расправлению зон микроателектазирования. С другой стороны, мы ожидали более продолжительного эффекта ММА вследствие фиксации сурфактанта в пораженных зонах легких.

В клинической практике сочетание ММА и сурфактант-терапии впервые было использовано в России А.В. Власенко, результаты опубликованы в журнале «Общая реаниматология» в 2007 году [5]. Для лечения ОРДС после кардиохирургических вмешательств ММА и сурфактант-терапия были впервые использованы нами, данные о применении метода изложены в докладах на всероссийских и международных симпозиумах [6, 7].

Результатом нашей исследовательской работы стала новая медицинская технология «Способ сочетанного применения маневра мобилизации альвеол и сурфактант-терапии для лечения синдрома острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома после кардиохирургических вмешательств», получившая разрешение ФС № 2009/189 от 19 июля 2009 года.

Таблица 4

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГАЗООБМЕНА И МЕХАНИКИ ДЫХАНИЯ ПРИ СОЧЕТАННОМ ПРИМЕНЕНИИ МАНЕВРА МОБИЛИЗАЦИИ АЛЬВЕОЛ И СУРФАКТАНТ-ТЕРАПИИ В ПЕРИОД 2008–2012 ГГ. (М ± σ), n=13

Показатель	Исходно	через 24 ч	через 48 ч	через 72 ч
PaO ₂ , мм рт.ст.	86,9 ± 4,7	90,3 ± 4,6	101,6 ± 11,6**	100,5 ± 11,8**
PaCO ₂ , мм рт.ст.	36,4 ± 2,9	36,1 ± 2,8	36,9 ± 2,6	36,4 ± 3,2
ИО, мм рт.ст.	132,7 ± 8,9	179,1 ± 14,4**	231,3 ± 15,1**	246,3 ± 14,4**
Cdyn, мл/см вод. ст.	40,1 ± 8,2	52,2 ± 7,9*	59,3 ± 6,3**	59,6 ± 7,8**

Примечание: * — p<0,05; ** — p<0,01, при сравнении с исходными значениями.

Таблица 5

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СУРФАКТАНТА-БЛ ДЛЯ ТЕРАПИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОРДС В КЛИНИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ ВМЕДА И ФГБУ «ФЦСКЭ им. В.А. АЛМАЗОВА»

Период	Число пациентов ответивших на сурфактант-терапию	Число пациентов переведенных на самостоятельное дыхание	Летальность
1998–2001 гг. n = 19	16 (84,2 %).	13 (68,4 %)	8 (42,1 %).
2002–2007 гг. n = 24	20 (83,3 %)	17 (70,8 %).	8 (33,3 %).
2008–2012 гг. n = 13	11 (84,6 %)	11 (84,6 %)	3 (23,1 %).
Всего	47 (83,9 %).	41 (73,2 %)	19 (33,9 %).

В период 2008–2012 гг. сочетание ММА и сурфактант-терапии было использовано в 13 случаях послеоперационного ОРДС в кардиохирургических клиниках Санкт-Петербурга. Применение метода сопровождалось достоверным улучшением показателей газообмена и механики дыхания (табл. 4)

Сочетание ММА и сурфактант-терапии позволило добиться улучшения газообмена у 11 из 13 больных (84,6 %), в дальнейшем эти пациенты были экстубированы. Умерли 3 пациента, таким образом, летальность при ОРДС в случаях сочетанного применения ММА и сурфактант-терапии составила 23,1 %.

Заключение

Основные результаты пятнадцатилетнего опыта применения сурфактанта-БЛ для терапии послеоперационного ОРДС в кардиохирургических клиниках Санкт-Петербурга представлены в таблице 5. Обращают на себя внимание то, что на протяжении пятнадцатилетнего периода неизменным оставался один показатель — доля пациентов, ответивших на сурфактант-терапию улучшением газообмена. Причины того, что сурфактант-терапия ОРДС не эффективна у 16 % пациентов нам до конца не понятны и требуют дальнейшего осмысления. По мере развития методики, а также вследствие изменения подходов к терапии ОРДС, наблюдалось увеличение доли больных, переведенных на самостоятельное дыхание, причем в 2008–2012 гг. все пациенты, ответившие на введение сурфактанта-БЛ, были экстубированы. За прошедший период наблюдалось снижение летальности с 42,1 до 23,1 %. Нам представляется, что в будущем возможно дальнейшее снижение смертности при сурфактант-терапии ОРДС, вероятно до уровня, ограниченного пределом эффективности препарата (16 %).

Литература

1. Шевченко Ю.Л., Розенберг О.А., Баутин А.Е. с соавт. Длительное ингаляционное введение сурфактанта-BL для купирования респираторного дистресс синдрома взрослых, развившегося после реконструктивного вмешательства на брюшной аорте // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 1999. — Т. 158, № 3. — С. 72–75.
2. Rosenberg O.A., Bautin A.E., Osovskich V.V. et al. When to start surfactant therapy (ST-thetrapy) of acute lung injury? // European Respiratory Journal. — 2001. — Vol. 18, Suppl. 38. — P. 153.
3. Баутин А.Е., Осовских В.В., Хубулава Г.Г. и соавт. Многоцентровые клинические испытания сурфактанта-BL для лечения респираторного дистресс-синдрома взрослых // Клинические исследования лекарственных средств в России. — 2002. — № 2. — С. 18–23.

4. Bautin A., Khubulava G., Rosenberg O., et al. Surfactant therapy for patients with ARDS after cardiac surgery // Journal of Liposome Research. — 2006. — Vol. 16. — P. 265–272.

5. Власенко А.В., Остапченко Д.А., Павлюхин И.Н., Розенберг О.А. Опыт сочетанного применения препарата сурфактанта и маневра «открытия» легких при лечении ОРДС // Общая реаниматология. — 2007. — Том III, № 3. — С. 118–123.

6. Баутин А.Е., Баканов А.Ю., Наймушин А.В. Сочетанное использование сурфанктант-терапии и маневра мобилизации альвеол для лечения ОРДС после операции на сердце // Сборник материалов XI съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. — СПб. — 2008. — С. 499.

7. Bautin A., Bakanov A., Seyliev A. Combined application of lung recruitment maneuver and surfactant administration for the treatment of ARDS after operation on heart // European Respiratory Journal. — 2008. — Vol. 32, Suppl.55. — P. 752.