



www.reanimatology.com
www.niiorramn.ru
ISSN 1813-9779

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ GENERAL REANIMATOLOGY

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
Scientific-and-Practical Journal

Том 10

Volume 10

№ 4

Москва
Moscow
2014

ПРЕПАРАТЫ ЛЕГОЧНОГО СУРФАКТАНТА ПРИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ (Часть I)

О. А. Розенберг

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
197758, г. Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, 70

Pulmonary Surfactants for Acute and Chronic Lung Diseases (Part I)

O. A. Rozenberg

Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia
70. Leningradskaya St., Pesochnyi, Saint Petersburg 197758

В первой части обзора приводятся сведения о составе и свойствах легочного сурфактанта, количественных и качественных нарушениях сурфактантной системы легких при различных патологических состояниях новорожденных и взрослых, описывается состав коммерческих синтетических и природных препаратов сурфактанта. Проводится анализ результатов сурфактант-терапии РДС и других заболеваний легких с вторичным дефицитом сурфактанта у новорожденных. *Ключевые слова:* легочный сурфактант, препараты сурфактанта, острые и хронические заболевания легких, РДС, ОРДС.

Part 1 of the review gives information on the composition and properties of a pulmonary surfactant and quantitative and qualitative impairments in the pulmonary surfactant system in different neonatal and adult abnormalities and describes the composition of commercial synthetic and natural surfactants. The results of surfactant therapy for respiratory distress syndrome and other lung diseases with secondary surfactant deficiency in the newborns are analyzed. *Key words:* pulmonary surfactant, surfactants, acute and chronic lung diseases, respiratory distress syndrome, acute respiratory distress syndrome.

DOI: 10.15360/spj-reanimatology 1813-9779.2014.10.4.51-73

Сегодня ни у кого не вызывает сомнения эффективность сурфактант-терапии респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденных. Широкое внедрение этой технологии привело к существенному снижению смертности недоношенных детей во всем мире. В основу сурфактант-терапии легли знания о биохимическом составе легочного сурфактанта, его биофизических свойствах и функциях, а также о его качественных и количественных изменениях при РДС.

Легочный сурфактант представляет собой липопротеидный комплекс, покрывающий поверхность альвеолярного эпителия и располагающийся на границе раздела фаз воздух — гликокаликс [1]. Легочный сурфактант синтезируется альвеолоцитами второго типа (А-II), хранится в ламеллярных тельцах и секретируется в альвеолярное пространство. Важнейшим свойством сурфактанта является его способность снижать поверхностное натяжение на границе воздух-вода с 72 мН/м до 20–25 мН/м, что существенно уменьшает усилие мышц грудной клетки, необходимое для осуществления вдоха.

The efficient usage of surfactant replacement therapy for infant respiratory distress syndrome (IRDS) is undoubted. Large-scale implementation of this method has resulted in significant decrease in premature mortality. Surfactant therapy is based on the data on biochemistry of lung surfactant, its biophysical properties and functions as well as its qualitative and quantitative changes in IRDS.

Lung surfactant is a lipoprotein complex covering the alveolar epithelial surface of lungs located within the air-glycocalyx interphase [1]. Lung surfactant is synthesized by alveolocytes II (A-II), stored in lamellar bodies and released into alveolar space. One of the most important properties of lung surfactant is its ability to reduce the surface tension at the air-water interphase from 72 mN/m to 20–25 mN/m and make alveolar ventilation and gas exchange possible, preventing alveoli from collapsing, i.e. it ensures respiratory mechanics.

Abnormalities of pulmonary surfactant system have been described in IRDS [2], congenital pneumonia, bronchopulmonary dysplasia [3], acute lung injury (ALI) and

Адрес для корреспонденции:

Розенберг Олег Александрович
E-mail: rozenberg@biosurf.ru

Correspondence to:

Rozenberg Oleg Aleksandrovich
E-mail: rozenberg@biosurf.ru

Изменения легочного сурфактанта описаны при РДС новорожденных [2], внутриутробной пневмонии, бронхолегочной дисплазии [3], синдроме острого повреждения легких (СОПЛ) и остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) у детей и взрослых [4–6], пневмонии [7–10], кистофиброзе поджелудочной железы [11, 12], идиопатическом фибризирующем альвеолите [13, 14], ателектазах [15], лучевом повреждении легких [16], бронхиальной астме [17–23], хронических обструктивных болезнях легких (ХОБЛ) [24], саркоидозе [25], туберкулезе [26–29] и других заболеваниях [24].

Первый препарат легочного сурфактанта был создан Т. Fujiwara и соавт. [30]. Авторы показали высокую эффективность фосфолипидного экстракта из легких крупного рогатого скота при лечении РДС новорожденных. Успех сурфактант-терапии РДС новорожденных индуцировал исследования по изучению эффективности препаратов сурфактанта в лечении синдрома острого повреждения легких (СОПЛ) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у взрослых, а также других заболеваний легких [31, 32]. Рандомизированные клинические испытания (РКИ) нескольких препаратов сурфактанта при лечении ОРДС были проведены в конце 90-х — начале 2000-х гг. В ряде исследований было показано улучшение оксигенации, уменьшение времени нахождения больных на ИВЛ и увеличение выживаемости [33, 34], тогда как в других РКИ увеличения выживаемости не наблюдалось [35]. Было выяснено, что терапевтическая эффективность препаратов сурфактанта зависит от состава препарата, времени и способов введения, режимов вентиляции, длительности курса и т. д. [36]. Так, российский препарат сурфактант-БЛ достоверно снижает смертность при СОПЛ и ОРДС у детей и взрослых, как при прямом, так и при непрямом повреждении легких [37, 38], в том числе при тяжелой двусторонней пневмонии при гриппе А/Н1N1 [39–41]. В последние годы появились сведения об эффективности препаратов сурфактанта при других заболеваниях легких у новорожденных (не РДС): внутриутробной и постнатальной пневмонии [42], бронхолегочной дисплазии [3, 43], осложнений после операций по поводу диафрагмальной грыжи и др.

В связи с тем, что Россия присоединилась к Международной Конвенции о выхаживании всех живорожденных (от 22 недель гестации или 500 г массы тела при рождении), проблема сурфактант-терапии РДС и других заболеваний легких новорожденных не теряет своей актуальности [44].

В обзоре мы рассмотрим клинические аспекты сурфактант-терапии острых и хронических заболеваний легких и кратко остановимся на составе и свойствах существующих препаратов легочного сурфактанта. Мы также обсудим ряд условий, пренебрежение которыми, с нашей точки зрения, обуславливает неудачу МРКИ препаратов сурфактанта у больных с СОПЛ и ОРДС; попытаемся ответить на вопрос, каким должен

acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children and adults [4–6], pneumonia [7–10], cystic fibrosis [11, 12], idiopathic pulmonary fibrosis [13,14], atelectasis [15], radiation lung injury [16], bronchial asthma [17–23], chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) [24], sarcoidosis [25], tuberculosis [26–29] and others [24].

The first preparation of lung surfactant was developed by T. Fujiwara and coworkers [30]. The researchers demonstrated high therapeutic efficiency of phospholipid extract from bovine lung in IRDS. This success induced the attempts of application of exogenous surfactants in the treatment of ALI/ARDS and other lung diseases [31, 32]. Randomized clinical trials of several surfactant preparations in ARDS treatment were carried out at the turn of the 20th century. Some studies demonstrated improvement in oxygenation, reduction of CMV duration and increase of survival [33, 34]; while the others did not result in any improvement in either oxygenation and/or survival [35]. It was shown that therapeutic efficacy of surfactant preparations turned out to depend on many reasons, first of all on the composition of the preparation, time and methods of administration, mode of ventilation, duration of surfactant therapy and so on [36]. For example, Russian preparation, Surfactant-BL, significantly decreases the mortality rate in ALI and ARDS in children and adults, both at direct and indirect lung injury [37, 38], including severe bilateral pneumonia in A/H1N1 [39–41]. Efficient surfactant treatment has been recently shown in newborns with lung diseases different from IRDS such as congenital and postnatal pneumonia [42], bronchopulmonary dysplasia [3, 43], complications after operations for diaphragmatic hernia.

Taking into account the fact that Russia joined the International Convention on the Developmental care of all life-birth infants (from 22 gestation weeks or 500 g of birth weight), surfactant therapy of IRDS and other lung diseases is seems vital [44].

In the present article, the clinical aspects of surfactant therapy of acute and chronic lung diseases are covered and a brief description of composition and properties of lung surfactant preparations are presented. We will discuss some conditions, which neglecting, in our opinion, the results on failure of multicenter controlled randomized trials in ALI and ARDS. We will make an attempt to answer the question what an «ideal» formulation of pulmonary surfactant would be and what advantages of surfactant therapy of different lung diseases are expected.

1. Composition, biophysical properties and functions of lung surfactant

1.1. Lung surfactant composition. The composition of mammalian lung surfactant is mainly conservative, but it can vary depending on species, age, diet, method of isolation and so on [45]. Surfactant isolated from lung BAL of healthy mammals consists of nearly 90% lipids and 10% proteins. 10–20% of the lipids are neutral and the rest 80–90% is represented by phospholipids (PL). About 70–75% of PL is phosphatidylcholine, nearly 60–65% of phosphatidylcholine

быть «идеальный» препарат легочного сурфактанта и каковы возможности сурфактант-терапии.

1. Состав, биофизические свойства и функции легочного сурфактанта

1.1. Состав легочного сурфактанта. Состав легочного сурфактанта млекопитающих консервативен, однако варьирует в зависимости от возраста животных и диеты [45]. Сурфактант, выделенный из жидкости БАЛ здоровых млекопитающих, содержит 90% липидов и 10% белка. 10–20% липидов представлены нейтральными липидами и холестерином, остальные 80–90% – фосфолипидами. Около 70–75% фосфолипидов составляют фосфатидилхолины, 60–65% из которых – дипальмитоилфосфатидилхолин (ДПФХ), и около 10% – фосфатидилглицерины. Среди фосфолипидов сурфактанта обнаружены небольшие количества фосфатидилэтаноламинов, фосфатидилсеринов, фосфоинозитидов и сфингомиелинов [45–47].

Белок сурфактанта представлен четырьмя группами сурфактант-ассоциированных белков: SP-A, SP-B, SP-C [48]. Недавно было обнаружено, что сурфактант-ассоциированные белки синтезируются не только А-II, но и клетками других отделов трахеобронхиального дерева, например, клетками Клара в проксимальных отделах респираторного тракта [49–51]. Экспрессия m-RNA SP-B и SP-C обнаружена в эпителии бронхов и бронхиол и увеличивается со сроком гестации [52]. Наличие этих белков, их локальный синтез, а также освобождение фосфолипидов показано в эпителиальных клетках трахеи [49]. Молекулярные характеристики сурфактант-ассоциированных белков представлены в ряде работ [48] и подробно изложены в нашем предыдущем обзоре [52].

1.2. Биофизические свойства и функции сурфактантной системы легких. Важнейшим свойством легочного сурфактанта является способность снижать поверхностное натяжение на поверхности альвеол, что приводит к уменьшению необходимого усилия для обеспечения вдоха. При выдохе происходит уменьшение поверхности альвеол, что создает угрозу слипания их стенок, т.е. ателектазирования. Alex Bangham выдвинул гипотезу, согласно которой в альвеоле образуется «жесткий» каркас в конце выдоха [53]. При уменьшении поверхности альвеолы основная масса фосфолипидов сурфактанта выталкивается в водную фазу альвеолярного пространства, что приводит к обогащению поверхности альвеол ДПФХ, находящегося при физиологической температуре в жестко-кристаллическом состоянии. Впоследствии эта гипотеза была подтверждена: обнаружены ферменты, избирательно обогащающие поверхность альвеол ДПФХ в процессе клиренса фосфолипидов [54]. В целом, эти свойства легочного сурфактанта обеспечивают механику дыхания, многократное воспроизведение вдоха и выдоха.

На основании экспериментальных данных, полученных при изучении свойств сурфактанта *in vitro* [55,

is dipalmitoilphosphatidylcholine and close to 10% of PL is represented by phosphatidylglycerines. There are also small quantities of phosphatidylethanolamine, phosphatidylserine, phosphatidylinositol and sphingomyelin [45–47].

Protein fraction of surfactant is composed of four surfactant-associated proteins: SP-A, SP-B, SP-C [48] and SP-D [49]. It has been shown that surfactant-associated proteins are synthesized not only by alveolocytes-II but also by the cells of other parts of tracheobronchial tree, for example, club (Clara) cells in proximal respiratory tract [50, 51]. SP-B and SP-C m-RNA expression was discovered in bronchi and bronchiole epithelium. It increases with the time of gestation [52]. These proteins, their local synthesis and phospholipids release were demonstrated in trachea epithelial cells [50]. Molecular characteristics of surfactant-associated proteins have been investigated well [48, 49]. The data are presented in our review of 2007 [52].

1.2. Biophysical properties and functions of a lung surfactant system. The most important property of lung surfactant is its ability to decrease the surface tension in alveoli resulting in the reduction of the breathing muscles efforts, which is vital for providing inspiration. At expiration the alveoli surface decrease takes place, which can lead to alveoli wall stickiness, i.e. atelectasis formation. Alex Bangham suggested a hypothesis that rigid framework is formed at the end of expiration [53]. When the alveolar surface decreases, the majority of surfactant phospholipids are forced out onto water phase of alveolar space, which results in the enrichment of alveolar surface with DPPC that is in liquid-crystalline state. The hypothesis was proved later: the enzymes which can enrich alveolar surface with DPPC selectively in the process of phospholipids clearance were found [54]. These properties of surfactant ensure breathing mechanics, repeatable inspiration and expiration.

In accordance with experimental data obtained *in vitro* [55, 56] and *in vivo* [57, 58], many researchers think that surfactant decreases the surface tension at the water-air interface to about 0 mN/m [55, 56]. However, both we and other investigators have been confused by lack of physical sense in this finding [53]. A.G. Zuikov suggested the hypothesis of 4 main points which can explain this phenomenon [59].

1) The quantity of surface-active molecules in water phase of alveoli is much more than necessary for monolayer formation on the air-water interface. Therefore, the molecule adsorption on the surface is maximum, and the surface tension coincides with one on the PL-air interface and is about 25 mN/m [60, 61].

2) Many experimental data show that the surfactant film on the air-water interface may consist (probably partly) of not one but three layers [62–64].

3) The high concentration of surfactant molecules on the interface means that when the surface area decreases (at expiration), they come tightly to each other; and on reaching the tightest packing, repulsive force will result in exertion in the film which will compensate the force compressing the surface. In rheology it is named concatenation of viscosity and elasticity. The force which compresses the

56] и *in vivo* [57, 58], большинство исследователей считают, что сурфактант снижает поверхностное натяжение на границе воздух-вода до 0 мН/м [55, 56]. Это представление вступает в противоречие с физическим смыслом самого понятия «поверхностное натяжение» [53]. А. Г. Жуйков предложил гипотезу из четырех положений, объясняющих этот феномен [59].

1) Содержание поверхностно-активных молекул в водной фазе альвеол намного превышает количество, необходимое для создания монослоя на поверхности раздела вода-воздух. Поэтому адсорбция молекул на поверхности максимальна, а поверхностное натяжение совпадает с таковым на границе фосфолипид-воздух и составляет ~25 мН/м [60, 61].

2) Многие экспериментальные данные позволяют предположить, что сурфактант на поверхности раздела вода-воздух в альвеолах образует не один слой, а, как минимум, три слоя [62–64].

3) Высокая концентрация молекул сурфактанта на поверхности раздела фаз означает, что при уменьшении площади поверхности (во время выдоха) молекулы будут сдвигаться вплотную друг к другу до тех пор, пока силы отталкивания между ними не приведут к появлению в пленке напряжения, пытающегося компенсировать силу, сжимающую поверхность. В реологии такой случай называется последовательным соединением вязкости и упругости. Силой, сжимающей поверхность, в нашем случае является поверхностное натяжение на границе вода-воздух в альвеоле (составляет после адсорбции молекул сурфактанта около 25 мН/м). При снижении давления (выдохе) эта сила пытается уменьшить площадь поверхности. В итоге упругое напряжение пленки нарастает и компенсирует силу поверхностного натяжения. Результирующая поверхностная сила станет равной нулю. Поскольку пленка сурфактанта на поверхности не является твердым телом, ее молекулы под действием силы поверхностного натяжения выдавливаются с поверхности водной фазы. Возможно, что наличие подлежащего под монослоем бислоя, который ведет себя как твердое тело, препятствует выдавливанию молекул и тем самым повышает прочность пленки сурфактанта. Во всяком случае, предельное напряжение пленки меньше (или равно) 25 мН/м.

4) При минимальной площади поверхности альвеолы в конце выдоха, т. е. при максимальном сжатии пленки сурфактанта, сила упругого напряжения практически полностью уравновешивает силу поверхностного натяжения и результирующая поверхностная сила близка к нулю. Следовательно, нет причин для дальнейшего уменьшения поверхности альвеолы и ее схлопывания. Именно это результирующее значение, близкое к нулю, фиксируют сурфактометры, а исследователи трактуют этот феномен как снижение поверхностного натяжения до нуля. На эту ошибку указал А. Bangham в 1998 году [53].

В настоящее время выяснена роль отдельных компонентов сурфактанта в обеспечении его биофизи-

surface is surface tension on air-water interface in alveolar (25 mN/m after adsorption). At pressure reduction (expiration) this force tries to reduce the surface. Finally, elastic stress of the film increases and balances the surface tension force. The resulting surface «force» will be equal to 0. Since surfactant film is not solid, its molecules are squeezed out of the surface of the water phase. Surfactant bilayer, located under the monolayer, behaves as solid substance and may prevent molecule squeezing out and increases the stability of the film. Anyway, critical tension of the film is less (or equal) than 25 mN/m.

4) When the surface area is minimal at the end of expiration, i.e. when surfactant film is in the condition of its maximum compression, the force of elastic tension is practically balanced by surface tension force completely and resulting «force» is equal to 0. Therefore, there are no reasons for the following reduction of alveolar surface and its collapse. This resulting value, which is close to 0, is registered by surfactometer, and researchers interpret this phenomenon as the decrease of surface tension to 0. A. Bangham pointed out this mistake in 1998 [53].

Now biophysical functions of different surfactant components are shown [65–68]. Although providing breathing mechanics of lungs is undoubtedly the major physiological function of surfactant, there is occurring evidences that surfactant system may also serve other very important functions. They are barrier and protective properties as well as properties of innate and adaptive immunity of the lung [69–71]. Surfactant-associated proteins play a specific role in this process: they act as a first-line defense against invading microorganisms and viruses. They have been proved to possess binding capacity for aeroallergens and pollutants [71–84].

2. Abnormalities of lung surfactant composition and properties in different pathologies

Infant respiratory distress syndrome. Significant decrease in phospholipid (phosphatidylcholine, DPPC and phosphatidylglycerines) content was found out both in amniotic fluid of mothers who delivered infants with IRDS and BAL of their babies. The changes in lung surfactant protein expression corresponded with the frequency of IRDS [54]. Furthermore, low level of phospholipids in amniotic fluid correlates with the frequency and severity of IRDS of their babies [85].

Bronchopulmonary dysplasia. The secondary deficit of lung surfactant in the development of bronchopulmonary dysplasia has been proved. The severity of fibroplastic process at bronchopulmonary dysplasia is proportional to the level of surfactant activity inhibition [86, 87]. Low quantity of different phospholipids fractions in BAL fluid, surfactant-associated proteins SP-A, SP-B and SP-C as well as low ratio between SP-B and phospholipids have been found out [87]. The severity of bronchopulmonary dysplasia was proved to correspond the ability of BAL fluid to decrease surface tension [88].

ческих свойств [65–68]. Обеспечение механики дыхания легких является важнейшей функцией сурфактанта, однако в последние два десятилетия были выяснены и другие, не менее важные свойства сурфактантной системы. Это — барьерные и защитные свойства, свойства врожденного и адаптивного локального иммунитета легких [69–71]. Особую роль при этом играют сурфактант-ассоциированные белки, они действуют в качестве первой линии защиты против некоторых микроорганизмов и вирусов. Показано, что эти белки связывают поллютанты и аллергены [71–84].

2. Нарушения состава и свойств легочного сурфактанта при различных патологических состояниях

Респираторный дистресс-синдром новорожденных. Существенное уменьшение содержания фосфолипидов, в том числе фосфатидилхолина, ДПФХ и фосфатидилглицерина обнаружено как в амниотической жидкости рожениц детей с РДС, так и в БАЛ новорожденных. Показаны также изменения величины экспрессии белков легочного сурфактанта, коррелирующие с частотой РДС новорожденных. Падение содержания фосфолипидов в амниотической жидкости коррелирует с частотой и тяжестью РДС новорожденных [54, 85].

Бронхолегочная дисплазия. Доказано наличие вторичного дефицита сурфактанта в патогенезе бронхолегочной дисплазии. Степень выраженности фибропластических процессов при БЛД пропорциональна степени угнетения активности сурфактанта [86, 87]. При БЛД обнаружено снижение содержания различных фракций фосфолипидов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и количества сурфактант-ассоциированных белков SP-A, SP-B и SP-C, а также низкое соотношение SP-B и фосфолипидов [86]. Доказана связь между тяжестью БЛД и способностью жидкости БАЛ эффективно снижать поверхностное натяжение [88].

Аспирация мекония. Одно из тяжелых заболеваний неонатального периода связано с аспирацией амниотической жидкости, загрязненной меконием [89–91]. Аспирация мекония относится к прямому повреждению легких. При этом происходит разрушение комплекса легочного сурфактанта за счет адсорбции частицами сурфактанта компонентов мекония и ингибирования его активности.

Острый респираторный дистресс-синдром взрослых. В жидкости БАЛ, полученной от больных ОРДС, обнаружено уменьшение содержания фосфолипидов, жирных кислот и нейтральных липидов. Наряду со снижением содержания основных классов фосфолипидов наблюдается относительное увеличение содержания минорных компонентов и ненасыщенных жирных кислот в составе липидов. Обнаружено также уменьшение содержания сурфактант-ассоциированных белков и изменение структурной организации легочного сурфактанта [92–94].

Meconium aspiration. One of severe diseases of neonatal period results from aspiration of amniotic fluid with meconium [89, 90, 91]. Meconium aspiration leads to direct lung injury. Lung surfactant complex disintegrates due to adsorption of meconium components by surfactant particles, which courses surfactant deactivation.

Adult respiratory distress syndrome. The studies of phospholipids content and composition of BAL fluid from patients with ARDS discovered the reduction of phospholipids, fatty acids and neutral lipids. Parallel to the decrease in main phospholipids classes it was demonstrated the increase in minor components and the portion of unsaturated fatty acids in phospholipids. A significant decline of surfactant-associated proteins and changes in lung surfactant structure were shown in ARDS [92–94]. Alterations in surfactant composition change its ability to reduce surface tension efficiently.

Surfactant disturbance involves also some abnormalities at the higher levels of its structural organization. It is known that plasma proteins, mediators of systemic inflammatory reaction, free radicals and proteases inhibit the surfactant ability to reduce surface tension. Significant increase in plasma proteins including albumin, hemoglobin and particularly fibrinogen or fibrin monomers have been registered in BAL fluid of ARDS patients. These changes are responsible for the disturbance of surface-active surfactant ability as well as its protective properties towards immunocompetent and alveolar epithelium cells [95–98].

Very few data are available on the influence of surfactant preparation administration on biochemical and biophysical parameters of surfactant in ARDS [99]. Surfactant treatment resulted in a marked increase in phospholipids in BAL fluid, but predominance of the alveolar surfactant-inhibitory proteins was still encountered. Essential or even complete normalization of the phospholipids profile, large surfactant aggregates fraction, SP-B and SP-C (but not SP-A) content and the fatty acid composition of the phospholipids was noted. In case of the administration of preparation Venticute to ARDS patients with severe pneumonia or aspiration, by the 8th day after preparation administration the content of surfactant-associated proteins recovered, but large surfactant aggregates isolated from BAL fluid of the patient did not restore their ability to reduce surface tension.

Bronchial asthma. Accumulating data indicate that airway obstruction, which is thought to be caused by smooth muscle constriction, mucosal edema and secretion of fluid into the airway lumen, may partly be due to a dysfunction of pulmonary surfactant [100]. Cheng and colleagues [101] demonstrated that in a guinea-pig model of chronic asthma the surfactant pool size and content of large surfactant aggregates was decreased. Surfactant obtained from BAL and sputum of patients with asthma has a decreased surface activity and increased content of SP-A and SP-D [102, 103].

Pneumonia. The surfactant in BAL fluid from patients with pneumonia has changes in phospholipids and proteins which are qualitatively similar to those registered

Показано, что белки плазмы крови, медиаторы системной воспалительной реакции, свободные радикалы и протеазы ингибируют способность сурфактанта снижать поверхностное натяжение. Значительное увеличение содержания белков плазмы крови, в том числе альбумина, гемоглобина и, в особенности, фибриногена и мономеров фибрина, обнаружено в жидкости БАЛ больных ОРДС. Полагают, что ингибирование активности сурфактанта белками плазмы крови в альвеолярном пространстве ответственно за нарушения как его поверхностно-активных, так и защитных свойств по отношению к иммуно-компетентным клеткам и клеткам альвеолярного эпителия [95–98].

В ряде работ изучали влияние введения препаратов сурфактанта больным ОРДС на биофизические и биохимические характеристики сурфактанта *in vivo* [99]. Было обнаружено существенное увеличение фосфолипидов в БАЛ после введения препарата, но уровень ингибирующих легочный сурфактант белков у больных оставался высоким. В жидкости БАЛ отмечена существенная или полная нормализация содержания основных классов фосфолипидов, состава их жирных кислот, содержания больших агрегатов, SP-B и SP-C, но не SP-A. Кроме того было показано, что у больных ОРДС, у которых он развился на фоне тяжелой пневмонии или аспирации, к восьмому дню после введения препарата сурфактанта (Ventecute) восстанавливается содержание сурфактант-ассоциированных белков, но не происходит восстановления способности снижать поверхностное натяжение большими агрегатами сурфактанта, выделенными из жидкости БАЛ больных.

Бронхиальная астма. Полагают, что нарушения в системе легочного сурфактанта могут быть причиной бронхо-обструкции, отека слизистой и повышенной секреции жидкости в просвет бронхов [100]. Уменьшение содержания сурфактанта и больших агрегатов в его составе выявлено на модели бронхиальной астмы у морских свинок [101]. Показано, что сурфактант, выделенный из жидкости БАЛ больных бронхиальной астмой, обладает меньшей способностью снижать поверхностное натяжение и характеризуется более высоким содержанием SP-A и SP-D [102, 103].

Пневмония. Изменения состава фосфолипидов и белков сурфактанта в жидкости БАЛ больных бактериальной пневмонией подобны тем, что обнаружены при ОРДС, но количественно менее выражены; содержание SP-A также снижено, как и способность сурфактанта снижать поверхностное натяжение [24].

Туберкулез легких. Уменьшение содержания фосфолипидов и увеличение количества нейтральных липидов в жидкости БАЛ обнаружено на моделях туберкулеза легких у экспериментальных животных (кроликов и морских свинок). Нарушения также выявлены в синтезе легочного сурфактанта и его реутилизации АЦ-II и АМ. Такие схемы противотуберкулезной терапии, как комбинация изониазида, рифампицина и этамбутола, сами приводят к нарушению биосинтетических процессов в АЦ-II [26, 27]. Показано, что SP-A

in patients with ARDS, though they are not so severe. The amount of SP-A is also decreased and surfactant surface tension lowering function is disturbed, partly due to the alterations in lipid components [24].

Lung tuberculosis. In experimental tuberculosis model [26] it was shown that neutral lipids increase in BAL, while the total phospholipids decrease. Metabolic processes in alveolocytes II cells and, therefore, the synthesis and recycling of new surfactant are disturbed, resulting in its deficiency. The functions of alveolar macrophages are also impaired. The long usage of complex treatment by antituberculosis drugs (isoniazid, rifampicine and ethambutol) causes themselves disturbances of biosynthetic processes in alveolocytes II cells [26, 27]. SP-A and SP-D are shown to increase FITC-labeled *M. avium* phagocytosis by both rat and human alveolar macrophages [104].

3. Lung surfactant preparations

P. Boncuk-Dayaniikli, W. H. Taeusch and coworkers [45] described the requirements for ideal therapeutic surfactant. Such preparation should imitate properties of lung surfactant: decrease the surface tension efficiently, be resistant to plasma protein inhibition, have optimal adsorption and distribution characteristics, have efficient mechanism of phospholipids clearance. *In vivo*, at the models of lung injury in experimental animals, the preparation should be able to improve lung mechanics and gas exchange, increase functional residual lung capacity, possess minimal toxicity, be hypoallergic, and protect lung tissue from the damage by endogenous and exogenous factors.

There are two main approaches to the development of lung surfactant preparations: analytical and intuitive. Analytical approach includes research of qualitative and quantitative abnormalities of lung surfactant multi component complex, finding of the main deficient component (one or two phospholipids, small hydrophobic surfactant-associated proteins) and the construction of the preparation from these natural or synthetic components. The main principle of intuitive approach is «like cures like». It aimed at maximal similarity to lung surfactant composition *in situ*, which includes all seven classes of phospholipids, two small hydrophobic surfactant-associated proteins (SP-D and SP-C) and neutral lipids. So the following to the intuitive approach can result in the development of the preparation which meets the requirements for ideal therapeutic surfactant.

It should be mentioned that all surfactant preparations were designed for the treatment of IRDS. Only Infasurf (Calfactant), Surfactant-BL and Surfaxin have been studied for the treatment of children and adults. It is very important to emphasize that there are no two lung surfactant preparations with the same composition and properties.

The information about composition of the following preparations is presented by P. Boncuk-Dayaniikli and W.H. Taeusch (Table) [45] and another source [105–107].

и SP-D увеличивают фагоцитоз FITC-меченной *M. Avium* альвеолярными макрофагами крыс и человека.

3. Препараты легочного сурфактанта

Р. Вончук-Даяникли и W. H. Taeusch [45] сформулировали требования к идеальному препарату легочного сурфактанта. Такой препарат должен максимально имитировать свойства сурфактанта *in vitro*: эффективно снижать поверхностное натяжение, быть резистентным к ингибированию белками плазмы крови, обладать оптимальными характеристиками адсорбции и распределения и эффективным механизмом клиренса фосфолипидов. *In vivo* на моделях поражения легких у экспериментальных животных препарат должен улучшать легочную механику и газообмен, увеличивать функциональную остаточную емкость легких, обладать минимальной токсичностью, не обладать аллергенными свойствами, защищать легочную ткань от повреждений эндогенными и экзогенными факторами и восстанавливать локальный и адаптивный иммунитет.

При разработке препаратов легочного сурфактанта существуют два основных подхода: аналитический и интуитивный. Аналитический подход заключается в изучении качественных и количественных нарушений многокомпонентного комплекса, вычлениении основного дефицитного компонента (одного или двух фосфолипидов, малых гидрофобных сурфактант-ассоциированных белков) и создании препарата из этих природных или синтетических компонентов. Интуитивный подход исповедует принцип: «лечи подобное подобным» и заключается в попытке максимально приблизиться к составу легочного сурфактанта *in situ*, включающего в себя все семь классов фосфолипидов, оба малых гидрофобных сурфактант-ассоциированных белка (SP-D и SP-C) и нейтральные липиды. Таким образом, использование интуитивного подхода приводит к разработке препаратов наиболее отвечающих требованиям, предъявляемым к идеальному препарату.

Следует отметить, что большинство препаратов сурфактанта создавалось для лечения РДС новорожденных. Только Infasurf (Calfactant) и Сурфактант-БЛ и Surfaxin после получения разрешения для лечения РДС новорожденных были подвергнуты МРКИ для применения у детей старшего возраста и взрослых.

Представляется чрезвычайно важным подчеркнуть, что нет двух одинаковых по составу и свойствам препаратов легочного сурфактанта.

Сведения о составе описываемых ниже препаратов, в основном, приведены по Р. Вончук-Даяникли и W. H. Taeusch [45], а также и по другим источникам (см. таблицу) [104–107].

Препараты могут быть разделены на «синтетические» и природные. Все синтетические препараты легочного сурфактанта содержат очень бедный спектр фосфолипидов, не содержат минорных компонентов фосфолипидов (фосфатидная кислота, фосфатидилсерин, фосфоинозитиды, алкильные фосфатидилэтано-

According to the composition preparations can be divided into synthetic and natural ones.

Natural surfactant preparations are obtained from bovine lungs (Surfacten, Alveofact, Infasurf, Newfactant and Surfactant-BL) or pig lungs (Curosurf). Some of them are extracted from minced lung, the others are extracted from broncho-alveolar lavage of mature animals or newborn calves. The extraction is carried out by water-salt solutions followed by organic solvent mixture. Different methods of lipid extract concentration, purification from ballast proteins (hemoglobin, albumin) and lyophilization of final products can be used.

The different characteristics of surfactant preparations listed above lead to very different results of their clinical usage. Analyzing the results of clinical trials of natural and synthetic preparations, W. H. Taeusch and others conclude that the preparations containing surfactant-associated proteins with more complex composition are more efficient than simple preparations [108].

After endotracheal administration, surfactant preparation arrives in alveolar space where they interact with plasma proteins leaked there because of enhanced permeability of alveolar-capillary membrane in ARDS patients. That is why the interaction of different surfactant preparations with plasma proteins is an important characteristic of the preparation. For example, Curosurf and Survanta are more inhibited by fibrinogen, albumin and hemoglobin than Alveofact [109–111].

4. Therapeutic efficacy of surfactant preparations for the treatment of IRDS and other lung diseases in newborns

It was mentioned above that the idea of replacement surfactant therapy came out from the discovery of lung surfactant deficit in newborns with hyaline membrane syndrome [2]. In 80–90s several surfactant preparations were developed for IRDS treatment. Nowadays the surfactant therapy in newborns is focused not only on IRDS, but on severe meconium aspiration, secondary disturbance of respiration as a result of pre- and postnatal pneumonia, prophylaxis and treatment of bronchopulmonary dysplasia, primary pulmonary hypertension and complications after operations for diaphragmatic hernia [42, 43].

4.1 The treatment of babies with primary lung surfactant deficit diseases (IRDS). Lung surfactant preparations are included into IRDS treatment standard nearly all over the world. Now the market leaders in this sector are such natural preparations as Curosurf and Survanta. Surfactant therapy is used both for IRDS treatment and its prophylaxis. Prophylactic usage is surfactant preparation usage when an infant doesn't have IRDS clinical symptoms. Newborns with the highest risk of IRDS development (with low or extremely low birth weight) are included into the patient group for surfactant prophylactic administration. Prophylactic and therapeutical usage of surfactant preparation has led to significant reduction in mortality from IRDS. Successful development of neonatology and intensive care

Review

Таблица 1. Состав сурфактантных препаратов и их краткие характеристики
Table 2. Surfactant preparations composition and their characteristics

| Name of the drug | Source | Phospholipids (pl) classes | Surfactant-associated proteins | Neutral lipids | Producer |
|---------------------------|--------------------------|------------------------------|--|------------------------------|--|
| ALEC | synthetic | PC + PG (7:3) | no | no | Britannia Pharmaceutical, Redhill, Surrey, UK |
| Surfaxin (Lucinactant) | synthetic | DPPC + POPC + (3:1) | genetically engineered SP-B like peptide | PA6 | Discovery Laboratories, Doylestown, PA, USA |
| Venticute | synthetic | DPPC + POPC + (6:1) | recombinant SP-C like peptide | PA | Byk Gulden, Kinslum; Atlanta Pharma, Konstanz, Germany |
| Surfacten (Surfactant TA) | bovine lung modified | PL-extract + DPPC + PA | SP-B and SP-C | PA | Tokyo Tanabe, Japan |
| Survanta (Beractant) | calf lung | All PL classes | SP-B and SP-C < 1% a related to PC | | Abbot Ltd., Ross Laboratories, Columbus, OH |
| Curosurf (Poractant-alfa) | pig lung | 99% polar lipids | About 1% SP-B and SP-C related to PC | NL and cholesterol | Chiesi Farmaceutichi S.p.A., Parma, Italy |
| Alveofact | Bovine BAL extract | 88% PL | About 1% SP-B and SP-C related to PL | 4% cholesterol + 8% other NL | Lyomark Pharma GmbH, Germany |
| Infasurf (Calfactant) | Newborn calf BAL extract | 35 mg PL/ml, 55–70% DPPC | About 1% SP-B and SP-C related to PL | Has NL | Forrest Labs, St. Louis, MO, USA |
| Newfactant | bovine lung | 78,0–87,0% PL, DPPC – 47–60% | | FA – 4–11% | Yuhan, Seoul, Korea |
| Surfactant-BL | bovine lung | 75–82% PL, 63–66% DPPC | 1,8–2,5% SP-B and SP-C | 5–6% NL, 9–11% – cholesterol | Biosurf, Saint-Petersburg, Russia |

Note (примечание): Name of the drug – название лекарств; Source – источник получения препарата; PL – Phospholipids – фосфолипиды; Surfactant-associated proteins – белок ассоциированный с сурфактантом; Neutral lipids – нейтральные липиды; Producer – компания; ALEC – Artificial Lung Expanding Compound – искусственное вещество, расширяющее легкие; PC – phosphatidylcholine (фосфатидилхолин); PG – phosphatidyl glycerol (фосфатидилглицерин); DPPC – dipalmitoilphosphatidylcholine, (дипальмитоилфосфатидилхолин); POPC – palmitoiloleoilphosphatidylcholine (пальмитоилолеилфосфатидилхолин); PA – palmitic acid (пальмитиновая кислота); NL – neutral lipids (нейтральные липиды); FA – fatty acid (жирные кислоты). Bovine lung – легкое крупного рогатого скота (КРС); Synthetic – синтетический; bovine lung modified – легкое КРС модифицированное; calf lung – легкое телят; pig lung – легкое свиней; Bovine BAL extract – экстракт бронхо-альвеолярного лаважа (БАЛ) крупного рогатого скота; Newborn calf BAL extract – экстракт БАЛ новорожденного теленка; Surfaxin (Lucinactant) – Сурфаксин (Люцинактант); Venticute – Вентикут; Surfacten (Surfactant TA) – Сурфактен (Сурфактант TA); Survanta (Beractant) – Сурванта (Берактант); Curosurf (Poractant-alfa) – Куросурф (Порактант – Альфа); Alveofact – Альвеофакт; Infasurf (Calfactant) – Инфасурф (Кальфактант); Newfactant – Ньюфактант; Surfactant-BL – Сурфактант БЛ.

ламини), нейтральных липидов, кроме пальмитиновой кислоты, и, в отличие от природных сурфактантов, не обеспечивают восстановление локального иммунитета, барьерных и защитных функций легочной ткани.

Природные препараты легочного сурфактанта получают из легких крупного рогатого скота (Surfacten, Survanta, Alveofact, Infasurf, Newfactant и Сурфактант-БЛ) или из легкого свиней (Curosurf). Одни препараты получают экстракцией мелконарезанного легкого, другие – экстракцией жидкости бронхоальвеолярного лаважа взрослых животных или новорожденных телят. Для экстракции используют последовательно водно-солевые растворы и смеси органических растворителей. В технологии применяют различные способы концентрирования липидных экстрактов, очистки от балластных белков (гемоглобина, альбумина), а в ряде случаев лиофилизацию конечных продуктов.

Различия в составе и свойствах препаратов сурфактанта коррелируют с различиями в их терапевтической активности. Таеусх В. Н. и соавт., анализируя

has allowed raise children from 500 g birth weight. Russian Federation joined the International Convention on the Developmental care of all life-birth infants in 1992 [112], but real inclusion happened after nearly 20 years. To meet international requirements Russia had to open new perinatal centres, increase the level of regional obstetrical organizations, supply them with modern equipment, get experience in dealing with extremely low birth weight (ELBW) babies (less than 1,000 g) in leading scientific and clinic centres and spread this experience to perinatal centres [113]. It should be pointed out, that very impressive results in survival of small premature babies in developed countries are accompanied by alarm information about the risk of long-term disability and impaired development they have. 8–10% of survived babies suffer from infantile cerebral paralysis, 5–8% has mental subnormality, 3–5% has decompensated hydrocephalus, 2–3% – epilepsy, 3% – blindness, 1% – diminished hearing. In fact one baby of five (less than 1,500 g birth weight) has one or more reasons for early disability [114, 115].

сравнительные результаты клинической эффективности природных и синтетических препаратов сурфактанта, приходят к выводу, что сложные по составу препараты, содержащие сурфактант-ассоциированные белки, эффективнее простых [108].

При эндотрахеальном введении препаратов сурфактанта, они подвергаются воздействию белков плазмы крови, находящихся в альвеолярном пространстве в связи с повышенной проницаемостью альвеоло-капиллярной мембраны у больных ОРДС. Поэтому отношение различных препаратов сурфактанта к белкам плазмы крови является важной характеристикой препаратов. Так, Curosurf и Survanta больше подвержены ингибирующему действию фибриногена, альбумина и гемоглобина в сравнении с препаратом Alveofact [109–111].

4. Терапевтическая эффективность препаратов легочного сурфактанта при лечении РДС и других заболеваний легких у новорожденных

Как было указано выше, идея сурфактант-терапии возникла после обнаружения дефицита легочного сурфактанта у новорожденных с болезнью гиалиновых мембран [1]. В 80–90 гг. прошлого века были разработаны несколько препаратов легочного сурфактанта для лечения РДС новорожденных. В настоящее время сурфактант-терапию заболеваний легких у новорожденных применяют не только при РДС, но также при тяжелой аспирации мекония, вторичных расстройствах дыхания вследствие внутриутробной и постнатальной пневмонии, профилактике и лечении бронхо-легочной дисплазии, первичной легочной гипертензии и осложнениях после операций по поводу диафрагмальной грыжи [42, 43].

4.1. Лечение заболеваний легких новорожденных с первичной недостаточностью легочного сурфактанта.

Лечение РДС. Препараты легочного сурфактанта включены в стандарты лечения РДС новорожденных практически во всем мире. Необходимо отметить, что в настоящее время лидерами рынка при лечении РДС новорожденных являются такие природные препараты как Curosurf и Survanta. Сурфактант-терапию назначают как для профилактики, так и для лечения РДС новорожденных. Профилактическим считается применение сурфактанта до развития клинических симптомов РДС. В группу пациентов для профилактического введения включаются новорожденные с наиболее высоким риском развития РДС, т. е. дети низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Профилактическое и лечебное применение препаратов сурфактанта позволили значительно сократить смертность от РДС. Успехи неонатологии и реанимации недоношенных новорожденных позволили выхаживать детей от 500 г массы тела при рождении. Россия присоединилась к Международной Конвенции о выхаживании всех живорожденных в 1992 г. [112], но реальное присоединение произошло

We are not going to focus on huge amount of papers on different surfactant preparation efficacy studies at IRDS treatment, as surfactant therapy is a generally-accepted technology. However some problems should be discussed. Not all babies turned out to respond positively to surfactant preparation administration. It can result from the degree of baby prematurity, high lung immaturity, intra-uterine foetal infections, heterogeneity of RDS (RDS I and II type) as well as different therapeutical efficiency of preparations.

In spite of a lot of information there are not many data about comparative studies of different preparations. Metaanalysis of multiple randomised controlled trials (MRCT) (more than 3,000 newborns) showed that synthetic protein-free preparation Exosurf has much less therapeutic efficacy than natural preparations Curosurf and Survanta [116, 117]. Pharmacoeconomic analysis of IRDS treatment by means of synthetic preparation Surfaxin and natural Curosurf and Survanta proved significant cost-effectiveness of Surfaxin for IRDS treatment [118].

One of the most important indicators of surfactant preparation efficacy is the frequency of additional newborn intubation. Standard IRDS treatment includes intubation of the baby, surfactant preparation administration and following respiratory support. If the therapy is successful, the baby is switched to independent breathing. But more than one third of babies, especially VLBW and ELBW babies, experience difficulties at independent breathing and require additional intubation. There are some data on the comparison of the preparations in terms of additional intubation. Posthoc analysis of the results of the MRCN third phase of Surfaxin, enrolled 1546 babies, demonstrated that in case of Surfaxin only 33–35% of patients need additional intubation, which is much lower than in case of Curosurf (47%) and Survanta (43%) [118]. The higher level of additional intubation and correspondingly longer CMV lead not only to bigger expenses but to higher number of such complications as bronchopulmonary dysplasia and air leak syndrome [119].

The time of surfactant preparation administration is of great importance. It was shown that babies who had preventive surfactant administration demonstrated better outcome than ones who received surfactant after clinical and laboratory proving IRDS. Also early surfactant administration at developed IRDS is more efficient than late administration. Meta-analysis of four comparative investigations of early and late surfactant administration to newborns (3459 babies, gestational age from 26 to 32 weeks, or birth weight from 500 g to 1,000 g) was implemented [120]. Premature babies, who had IRDS symptoms and were administered surfactant within 2 hours of their life, had much less frequency of pneumothorax, lung emphysema and chronic lung diseases as well as lower mortality in comparison with those who received surfactant preparation after two hours. Early surfactant administration didn't influence the frequency of the other spread diseases connected with prematurity, namely pulmonary hemorrhage, functional arterial duct, necrotic enterocolitis, premature babies' retinopathy, intraventricular hemorrhage.

почти через 20 лет. Для этого потребовалось создать новые перинатальные центры, поднять до этого уровня региональные родовспомогательные учреждения, оснастить эти учреждения современным оборудованием, накопить опыт выхаживания детей с ЭНМТ (менее 1000 г) в ведущих научных и клинических центрах страны и передать этот опыт в перинатальные центры [113]. Необходимо отметить, что впечатляющие показатели уровня выхаживания глубоко недоношенных детей в странах с высокой бюджетной поддержкой здравоохранения сопровождаются тревожной информацией о весьма неблагоприятном отдаленном прогнозе здоровья детей, родившихся с ЭНМТ. У 8–10% выживших детей развивается детский церебральный паралич, у 5–8% — умственная отсталость, у 3–5% — декомпенсированная гидроцефалия, у 2–3% — эпилепсия, у 3% — слепота, у 1% — тугоухость. Практически каждый пятый ребенок, родившийся с массой тела менее 1500 г, имеет одну или несколько причин ранней инвалидизации с детства [114, 115].

Изучению эффективности различных препаратов сурфактанта при лечении РДС новорожденных посвящено большое количество работ, на которых мы не будем подробно останавливаться, так как сурфактант-терапия является общепринятой технологией. Тем не менее, некоторые вопросы требуют освещения. Оказалось, что далеко не все младенцы позитивно отвечают на введение препаратов. Это связывают со степенью недоношенности, большой степенью незрелости легких этих детей, наличием внутриутробных инфекций у плода, большой гетерогенностью РДС (РДС I и II типа), а также с различной терапевтической эффективностью препаратов.

В то время как результаты исследований эффективности отдельных препаратов сурфактанта описаны в многочисленных публикациях, данные по их сравнительному изучению немногочисленны. Мета-анализ МРКИ (более 3000 новорожденных) показал, что синтетический, не содержащий белка препарат Exosurf, обладает существенно меньшей терапевтической активностью в сравнении с природными препаратами Curosurf и Survanta [116, 117]. Фармакоэкономический анализ стоимости лечения РДС с использованием синтетического препарата Surfaxin в сравнении с природными препаратами Curosurf и Survanta показал существенную экономию средств при терапии новорожденных, получавших Surfaxin [118].

Одним из важных показателей эффективности препаратов сурфактанта является частота повторной интубации новорожденных. Стандарт лечения РДС заключается в осуществлении интубации новорожденного, введении экзогенного сурфактанта и дальнейшей респираторной поддержке. Если терапия успешна, ребенка переводят на самостоятельное дыхание. Однако более трети детей, особенно с НМТ и ЭНМТ, при рождении претерпевают трудности при переходе на самостоятельное дыхание и нуждаются в повторной интубации трахеи. Ретроспективный анализ результатов третьей фазы клинических испытаний препарата Surfaxine, про-

In Russia IRDS is mainly treated by Italian preparation Curosurf. From 2000 to 2006 Russian preparation Surfactant-BL was successfully used in many intensive care units [42, 43, 121]. S.U. Rusanov and others [121] studied the efficiency of inhalation and instillation administration of Surfactant-BL in 115 newborns of gestation age of 26–34 weeks and birth weight of 840–1920 g with severe IRDS development. The preparation was administered twice at a dose of 75 mg/kg with the interval of 6–8 hours. No babies died from IRDS among those who received Surfactant-BL. In the group of patients (32 babies) who received preparation by instillation there was no death at all. In the group of babies (59 patients) who received preparation by inhalation, 4 babies (6.8%) died, whereas in control group (24 patients) 6 babies (25%) died. CMV duration in the group with instillation administration was 8 days, in the group with inhalation administration it was 12 days, and in control group — 16 days. A. G. Antonov and A. U. Rindin [42, 43] studied the efficiency of Surfactant-BL in the treatment of babies with primary diagnosis of IRDS ($n=116$), gestation age of 32.1 ± 2.91 weeks and birth weight of 1839.9 ± 641.8 g. They demonstrated a positive dynamics of babies' condition approximately 4–6 hours after preparation administration. The survival of newborns with IRDS was 92.24%. Surfactant-BL administration decrease CMV duration significantly and reduce mortality rate 2.5 times. The usage of high-frequency oscillatory ventilation in combination with Surfactant-BL in this group contributed to faster reaching of nontoxic oxygen concentration ($< 40\%$) and recovery of ventilation-perfusion ratio [42, 122].

S. A. Perepelitsa and others [123] carried out comparative study of the effect of Curosurf and Surfactant-BL on oxygenation and CMV parameters at treatment of severe and extremely severe IRDS. 81 babies were enrolled in the study. 52 babies received Surfactant-BL and 29 patients received Curosurf. The researchers believe that the usage of both preparations results in the recovery of blood gas composition, improvement in alveolar ventilation and better ventilation-perfusion ratio in lungs, which allow to perform CMV with close to physiological parameters. The significant difference in preparation efficacy has not been discovered. There are some other examples of Surfactant-BL usage for IRDS treatment of ELBW babies [124]. So the efficiency of Surfactant-BL for IRDS treatment in babies of different gestation age, starting from 23–24 weeks, and birth weight of 600–700 g was proved.

Now three surfactant preparations: Curosurf, Surfactant-BL and Alveofact are included into methodic recommendations of 2008 [125] and «Methodic recommendations on the curing of newborns with IRDS» (proved at the IV International Congress on Respiratory Support, Krasnoyarsk, 14–17 September, 2013) [126]. However, the majority of leading Russian neonatologists recommend to use Curosurf at a dose of 200 mg/kg according to the instruction [125, 126]. It should be mentioned that in recommendations of 2008, Surfactant-BL is advised to use at IRDS babies of birth weight more than 1,000 g

веденной на 1546 больных, показал, что при лечении препаратом Surfaxine только 33–35% детей требуют повторной интубации трахеи, что значительно ниже, чем при использовании препаратов Curosurf (47%), и Survanta (43%) [118]. Большая частота повторной интубации трахеи и, соответственно, продолжительности нахождения на вентиляции ведет не только к удорожанию лечения, но и к увеличению числа таких осложнений, как БЛД и синдром утечки воздуха.

Время введения экзогенного сурфактанта имеет, как оказалось, большое значение, поскольку было показано, что у новорожденных, получавших сурфактант профилактически, исходы были лучше, чем у тех, кому сурфактант вводили при клинических и лабораторных симптомах РДС. Раннее введение препаратов сурфактанта при развившемся РДС оказалось эффективнее отставленного по времени введения [119, 120]. В работе проведен мета-анализ четырех работ по сравнительному изучению раннего и позднего введения сурфактанта новорожденным (3459 детей) с гестационным возрастом от 26 до 32 недель или массой тела от 500 г. до 1500 г. Было показано, что недоношенные дети, которым при наличии признаков РДС сурфактант вводился в течение первых двух часов жизни, имели существенно меньшую частоту пневмотораксов, легочной эмфиземы и хронического заболевания легких, а также более низкий уровень неонатальной смертности по сравнению с теми, кто получил препарат по истечении двух часов. Раннее введение сурфактанта никак не отразилось на частоте других распространенных состояний, связанных с недоношенностью, а именно легочных кровоизлияний, функционирующего артериального протока, некротических энтероколитов, ретинопатии недоношенных, внутрижелудочковых кровоизлияниях [116].

В России для лечения РДС новорожденных преимущественно используется итальянский препарат Curosurf. С 2000 по 2006 гг. во многих отделениях реанимации новорожденных успешно использовали российский препарат сурфактант-БЛ [42, 43, 121]. Так, С. Ю. Русанов и соавт. [121] исследовали эффективность ингаляционного и микроструйного введения российского Сурфактанта-БЛ у 115 новорожденных гестационного возраста 26–34 недели массой тела 840–1920 г с тяжелым течением РДС. Препарат вводили дважды в дозе 75 мг/кг с интервалом 6–8 часов. Среди детей, получавших сурфактант-БЛ, ни один ребенок не умер от РДС, причем в группе детей, получавшей препарат микроструйно (32 ребенка), не было умерших и по другим причинам. Среди 59 детей, получавших препарат ингаляционно, умерло четверо детей (6,8%), а в контрольной группе из 24 новорожденных умерло шестеро (25%). Время нахождения детей на ИВЛ в группе с микроструйным введением препарата составило 8 суток, при ингаляционном введении — 12 суток, и у детей, не получавших препарат, — 16 суток. А. Г. Антонов и А. Ю. Рындин [42, 43] исследовали эффективность сурфактанта-БЛ при лечении младенцев с первичным диагнозом РДС ($n=116$), сроком гестации $32,1 \pm 2,91$ неделя и массой те-

[125], while in recommendations of 2013 the preparation is recommended only for babies of birth weight more than 3,000 g [126]. In 2014 recommendations the different opinion of the same researchers is presented without reference to any studies [127]. They wrote that there is no «large controlled randomized comparative investigations, devoted to the efficiency of Surfactant-BL. Because of than the efficiency of preparation Surfactant-BL for IRDS treatment of premature babies is underinvestigated and questionable.» It should be pointed out that in the Usage Instruction for Surfactant-BL, proved by Federal Service for the Supervision of Public Health and Social Development (2010), Surfactant-BL is recommended to use for newborns from 800 g of birth weight.

The authors of Methodical Recommendations give following arguments for Curosurf usage: high concentration of active ingredients, smaller volume for administration and usability. Let us discuss these arguments in details.

Phospholipids concentration in Curosurf is 80 mg/ml, in Surfactant-BL it is 30 mg/ml, in Surfactant-TA, Survanta, Alveofact, Infasurf and Newfactant it is 25-32 mg/ml. In spite of differences in concentration, they are widely used for IRDS treatment in Japan, the USA, Europe and Southeast Asia. In literature there are no data on the influence of phospholipid concentration of surfactant preparations on the efficacy of IRDS treatment. We think that comparison should be made according to efficient therapeutic dose but not concentration of active ingredients.

Curosurf is administered in the volume of 1.5–3.0 ml/kg (120–200 mg/kg). The authors of Methodical Recommendations [125–127] believe that this volume is optimal. Preparation-BL is used at a dose of 50 mg/kg in a volume of 1.7 ml/kg at bolus administration and 75 mg/kg in 2.5 ml/kg at instillation and aerosol administration (Instruction for usage). Surfactant-TA, Survanta, Alveofact, Infasurf are used at a dose of 100–120 mg/kg in a volume of 3–4 ml/kg. Thus, different surfactant preparations are efficiently used both in smaller and higher volumes than Curosurf. Comparative study of Curosurf, Survanta and Alveofact did not find any differences in efficacy [116–118]. Surfaxin, which received the permission for IRDS treatment in 2012, is used at a dose of 175 mg/kg in a volume of 5.5 ml/kg, four times within 48 hours. It should be mentioned that there is a believe that the higher volume of administered preparation leads to higher therapeutic effect because of more homogeneous distribution of preparation on lung parenchyma and its better insertion into unventilated parts of the lung. Administration of high volumes of preparation to ELBW babies can course worse tolerance to administration. Nevertheless sedation and muscle relaxation allow to overcome the problems.

The third argument for Curosurf is that it is produced in the form of readymade emulsion and does not need solving, which is more comfortable for work. Surfactant-BL is produced in the form of lyophilized powder and needs solving in physiological solution before administration. Solving must be done carefully and take about 5 minutes. Some other surfactant preparations

ла при рождении $1839,9 \pm 641,8$ г и показали положительную динамику состояния детей после введения препарата в среднем через 4–6 часов. Выживаемость новорожденных с РДС была высокой и составила 92,24%. Было показано, что введение препарата сурфактант-БЛ существенно снижает время нахождения детей на ИВЛ и в 2,5 раза снижает смертность. Использование у детей этой группы высокочастотной осцилляторной вентиляции в комплексе с сурфактантом-БЛ способствовало более быстрому достижению нетоксической концентрации кислорода (<40%) и нормализации вентиляционно-перфузионных отношений [122].

В работе С. А. Перепелицы и соавт. [123] было проведено сравнительное изучение влияния препаратов сурфактанта-БЛ и Curosurf на параметры оксигенации и ИВЛ при лечении новорожденных с тяжелым и крайне тяжелым течением РДС. Всего был обследован 81 ребенок, из которых 52 новорожденных получали сурфактант-БЛ и 29 детей — Curosurf. Авторы приходят к выводу о том, что использование обоих препаратов приводит к нормализации газового состава крови, увеличению альвеолярной вентиляции и улучшению вентиляционно-перфузионных отношений в легких, что позволяет проводить ИВЛ с параметрами, близкими к физиологическим значениям. В работе не было выявлено достоверных различий в эффективности препаратов. Существуют и другие примеры применения сурфактанта-БЛ для лечения РДС у детей с экстремально низкой массой тела при рождении [124]. Таким образом, показана эффективность применения сурфактанта-БЛ для лечения РДС у детей различного срока гестации, начиная от 23–24 недель, и массы тела 600–700 г при рождении.

В настоящее время три препарата легочного сурфактанта Curosurf, Сурфактант-БЛ и Alveofact входят в «Методические рекомендации по ведению новорожденных с РДС», которые одобрены на IV-м Международном конгрессе по респираторной поддержке, Красноярск, 14–17 сентября, 2013 года. Однако большинство ведущих неонатологов России рекомендуют использовать Curosurf в дозе 200 мг/кг в соответствии с инструкцией [125, 126]. Следует отметить, что в «Методических рекомендациях по лечению РДС новорожденных 2008 г.» Сурфактант-БЛ рекомендуют использовать для лечения РДС детей массой тела при рождении более 1000 г [125], в редакции 2013 г. (Красноярск) — новорожденным массой тела при рождении 3000 г [126], а в рекомендациях 2014 г. пишется следующее: «...Крупные контролируемые рандомизируемые сравнительные исследования, посвященные эффективности препарата сурфактант-БЛ, отсутствуют. В связи с этим эффективность препарата сурфактанта БЛ при лечении недоношенных с РДС остается на сегодняшний день малоизученной и сомнительной [127]. В инструкции для применения, утвержденной Росздравнадзором (2010 г.), препарат Сурфактант-БЛ рекомендуется использовать новорожденным массой тела от 800 г. Авторы вышеуказанных рекомендаций приводят следующие аргументы

(Alveofact, Newfactant) are produced as lyophilisate and also needs solving.

The frequency of side effects and complications is another important characteristics at comparison of different surfactant preparations. In case of IRDS these complications often are not reaction to the preparation itself but the result of severity of neonatal period in VLBW and ELBW babies. For example, at the treatment of IRDS in VLBW and ELBW babies with Curosurf, 23% of the patients experienced obturation of endotracheal tube, 90% of patients had pneumonia at the second stage of treatment (vainly ventilator-associated) followed by bronchopulmonary dysplasia in 14% of babies [128].

In conclusion, it is necessary to emphasize that there are no two similar surfactant preparations. That is why the assessment of surfactant preparation must be based not on its characteristics (concentration, volume and so on) but on its properties the most important of which are therapeutic efficiency and low level of side effects and complication. The results of follow-up studies should be taken into account as well. Introduction of different preparations, including surfactant preparations, into neonatal resuscitation requires time, personnel training and experience of their usage.

4.2 The treatment of babies with secondary lung surfactant deficiency diseases. Nowadays in some hospitals and neonatal centres, surfactant preparations are successfully used for the treatment of RDS caused by secondary surfactant deficiency due to severe meconium aspiration, postnatal pneumonia, intra-uterine infections, as well as long CMV with aggressive parameters.

Meconium aspiration. Aspiration of amniotic fluid with meconium causes one of the severe diseases of neonatal period. The frequency of aspiration syndrome is 2.14%, whereas delivery with meconium amniotic fluid occurs in 9–15% of lying-in women [89]. Nearly a half of babies with meconium aspiration syndrome need CMV [90]. The syndrome of massive aspiration takes up the seventh place (2.5%) in the rank of the reasons of neonatal mortality, newborn mortality caused by this pathology is 5–40% [91]. This syndrome is more frequent in mature and post-mature infants. Meconium aspiration is connected with acute or chronic fetal asphyxia. Asphyxia leads to the spasm of intestine blood vessels, hyperperistalsis, relaxation of proctal sphincter, which results in meconium bursting. Intra-uterine and intranatal meconium aspiration has four main manifestations: respiratory obstruction, considerable inhibition of surfactant activity, lung vessel spasm and developing bronchopneumonia [90].

In some countries the preparations Sutvanta, Alveofact and Infasurf are used for the treatment of IRDS caused by severe meconium aspiration. In Russia Curosurf is not being used because of the necessity of large quantity of preparation and its high price. Surfactant-BL is used only in few hospitals both at the first and second stages of treatment [129–132]. I. V. Vinogradova [130] has studied Surfactant-BL efficacy at treatment of 100 newborns with severe meconium aspiration. 41 babies received Surfactant-

в пользу использования препарата Curosurf: большая концентрация действующего начала, меньший объем для введения, удобство применения. Рассмотрим эти аргументы более детально.

Концентрация фосфолипидов в препарате Curosurf составляет 80 мг/мл, тогда как в препарате сурфактант-БЛ — 30 мг/мл, в препаратах Surfactant-TA, Survanta, Alveofact, Infasurf и Newfactant она составляет 25–32 мг/мл. Несмотря на такие различия в концентрации, эти препараты широко используются для лечения РДС новорожденных в Японии, США, Европе и Юго-Восточной Азии. В литературе нет данных о влиянии концентрации фосфолипидов препаратов сурфактанта на эффективность лечения РДС новорожденных. С нашей точки зрения сравнение должно проводиться по эффективной терапевтической дозе, а не концентрации действующего начала.

Препарат Curosurf вводится в объеме 1,5–3,0 мл/кг (120–200 мг/кг). Авторы методических рекомендаций [125–127] полагают, что этот объем является оптимальным. Препарат сурфактант-БЛ используется в дозе 50 мг/кг в объеме 1,7 мл/кг при болюсном введении и 75 мг/кг в объеме 2,5 мл/кг при микроструйном и аэрозольном способах введения (Инструкция для применения). Сурфактант-TA, Survanta, Alveofact и Infasurf применяют в дозе 100–120 мг/кг в объеме 3–4 мл/кг. Таким образом, различные препараты сурфактантов эффективно используются как в меньших, так и в больших объемах по сравнению с препаратом Curosurf. Сравнительное изучение препарата Curosurf с препаратами Survanta и Alveofact не выявили различий в эффективности [116]. Разрешенный в 2012 г. для лечения РДС новорожденных Surfaxin используется в дозе 175 мг/кг в объеме 5,5 мл/кг. Его рекомендуется использовать четырехкратно в течение 48 часов. Следует отметить, что существуют представления, что больший объем вводимого препарата дает больший терапевтический эффект из-за более равномерного распределения препарата по легочной ткани и лучшим его попаданием в невентилируемые участки. Введение больших объемов препарата детям экстремально низкой массы тела сопряжено с худшей переносимостью введения, однако седация и миорелаксация позволяют преодолеть эти трудности.

Полагают, что поскольку препарат Curosurf выпускается в виде готовой эмульсии и не требует разведения, с ним удобнее работать. Сурфактант-БЛ выпускается в виде лиофилизированного порошка и нуждается в разведении физиологическим раствором перед введением. Разведение должно быть выполнено тщательно и занимает около 5 минут. Следует отметить, что и другие препараты сурфактанта (Alveofact, Newfactant) выпускаются в виде лиофилизата и также требуют разведения.

При сравнении различных препаратов наряду с эффективностью учитывают частоту побочных реакций и осложнений при лечении. В случае РДС эти осложнения часто являются не реакцией на сам препарат, а след-

BL and 59 babies were included into control group. The total dose of the preparation was 50 mg/kg. The time necessary to reach nontoxic oxygen concentration in babies of group I turned out to be 2.2 ± 0.32 h, while in control group it was 18.0 ± 3.67 h ($p < 0.001$). The babies of the group I were ventilated during 84.9 ± 5.51 h, and the babies of the group II were ventilated 120.6 ± 9.36 h ($p < 0.01$). The patients in group I and II spent in ICU 8.5 ± 0.41 and 10.5 ± 0.56 days, correspondingly ($p < 0.01$) [130].

V. D. Nemets [129, 131] studied the efficiency of combined usage of Surfactant-BL administration and lung recruitment maneuver for the treatment of RDS with secondary surfactant deficiency in newborns. Babies with IRDS manifestation, gestation age less than 28 weeks and 28-30 weeks, as well as mature babies with meconium aspiration, mother blood aspiration, persistent pulmonary hypertension, after operations for diaphragmatic hernia, were enrolled in study. Treatment group included 34 babies, control group had 38 babies. The patients in treatment group experienced Surfactant-BL administration and lung recruitment maneuver. The patients in control group received Surfactant-BL without lung recruitment. Bolus administration of Surfactant-BL was carried out at a dose of 50 mg/kg, volume 1.7 ml/kg. The time of reaching physiologic effect ($\text{SaO}_2 > 90\%$, $\text{tcpO}_2 > 60$ mm Hg, $\text{FiO}_2 \leq 0.4$) turned out to be 6.1 ± 0.36 h and 8.3 ± 0.58 h ($p < 0.01$), and compliance improvement occurred after 8.4 ± 0.42 h and 10.4 ± 0.62 h ($p < 0.01$) in treatment and control groups, correspondingly. The author has made a conclusion that combined usage of Surfactant-BL administration and lung recruitment maneuver increases the efficacy of the treatment of IRDS with primary and secondary surfactant deficiency and reduce ventilator-induced lung injury. High efficiency of Surfactant-BL in the treatment of respiratory failure at primary and secondary surfactant deficiency was also proved in other research [132, 133].

Bronchopulmonary dysplasia. The development of the technologies for the treatment of premature babies has led to mortality reduction, at the same time the frequency of bronchopulmonary dysplasia has increased. 15–38% of babies with birth weight less than 1,500 g, who need CMV, suffer from bronchopulmonary dysplasia [3]. In the USA, from 1975 to 1990, the mortality rate of babies with birth weight less than 1,000 g decreased from 45% to 13%, but the frequency of bronchopulmonary dysplasia development increased from 67% to 75%. According to Japanese researchers (2,500 babies) 90% of ELBW newborns need oxygen therapy, bronchopulmonary dysplasia diagnosis was established in 28–33% of babies [134]. Several attempts to study opportunities of prophylaxis and treatment of bronchopulmonary dysplasia by means of surfactant preparations have been taken recently. Pilot study of synthetic preparation Surfaxin in small premature infants demonstrated the reduction of need in high oxygen concentration, at the same time the high frequency of obturation of endotracheal tube during preparation administration and no differences in mortality and bronchopulmonary dysplasia development have been found out [135].

ствием тяжести неонатального периода у детей низкой массы тела (НМТ) и экстремально низкой массы тела (ЭНМТ). В качестве примера приведем данные работы [128]. Авторами было показано, что при лечении РДС новорожденных НМТ и ЭНМТ препаратом Curosurf закупорка эндотрахеальной трубки отмечалась у 23% детей, пневмония на втором этапе выхаживания развилась у 90% детей (в основном вентилятор-ассоциированные), и в дальнейшем у 14% детей наблюдалась БЛД.

Подводя итог этой части обзора, следует еще раз подчеркнуть, что нет двух одинаковых препаратов сурфактанта. Поэтому для оценки того или иного из них приоритет должен отдаваться не только характеристикам состава (концентрации фосфолипидов, объема введения), но и его свойствам, наиболее важными из которых являются терапевтическая эффективность, в том числе их терапевтическая доза при лечении РДС, и количество осложнений. Необходимо также отметить, что внедрение различных препаратов, в том числе и препаратов сурфактанта, в неонатологию и реанимацию новорожденных требует времени, обучения врачей и медицинского персонала и накопления опыта их использования.

4.2. Лечение заболеваний легких у новорожденных с вторичным дефицитом сурфактанта. В настоящее время в ряде больниц и перинатальных центров успешно используют препараты сурфактанта при лечении РДС второго типа, развившегося вследствие тяжелой аспирации мекония, постнатальных пневмоний, внутриутробных инфекций, а также профилактики и лечения БЛД, т. е. на втором этапе выхаживания.

Аспирация мекония. Одно из тяжелых заболеваний неонатального периода обусловлено аспирацией амниотической жидкости, загрязненной меконием. Частота аспирационного синдрома составляет 2,14%, в то время как роды с мекониальными околоплодными водами происходят примерно у 9–15% рожениц [89]. Около половины новорожденных с синдромом аспирации мекония нуждаются в проведении искусственной вентиляции легких [90, 91]. Среди причин ранней неонатальной смертности новорожденных синдром массивной аспирации занимает 7-е место (2,5%), летальность новорожденных от данной патологии составляет 5–40% [91]. Синдром существенно чаще встречается у доношенных или переносимых детей. Аспирацию мекония связывают с острой или хронической асфиксией плода. Асфиксия вызывает спазм сосудов кишечника, гиперперистальтику и расслабление анального сфинктера, что и приводит к отхождению мекония. При асфиксии плод компенсаторно делает дыхательные движения и аспирирует содержащие меконий воды. Внутриутробная и интранатальная аспирация мекония характеризуется четырьмя основными эффектами — обструкцией дыхательных путей, значительным ингибированием активности сурфактанта, спазмом легочных сосудов и развивающейся бронхопневмонией [90].

В ряде стран для лечения РДС вследствие тяжелой аспирации мекония применяются Surfacta,

A. U. Rindin and A.G. Antonov have developed the method of delayed inhalation usage of Surfactant-BL for bronchopulmonary dysplasia prophylaxis in ELBW babies, who experienced long CMV or nCPAP [136]. Babies' gestation age was 27.12 ± 1.44 weeks, birth weight was 924.2 ± 162.2 g. The preparation was administered by means of nebulizer AeronebRPro at a dose of 75 mg daily, starting from 7–10 day of CMV. In spite of the manifestation of developing bronchopulmonary dysplasia symptoms, the dependence on the additional oxygen supply went away after the therapy. No patients displayed bronchopulmonary dysplasia symptoms any more.

N. N. Volodin and others showed the opportunity of quick waive CMV in babies with bronchopulmonary dysplasia, who received Surfactant-BL inhalations after the 28th day of their life [3]. 18 babies were enrolled in study. Their average age at the moment of the first administration was 29 ± 12 days (from 17 to 56 day), gestation age was 27.7 ± 1.6 weeks, birth weight was $1,070 \pm 203$ g. The severity of their condition at birth was due to acute respiratory failure because of IRDS and congenital pneumonia. All babies needed respiratory support. 12 babies (66%) received Curosurf at birth. In spite of the therapy, all babies suffered from stable respiratory failure. 9 babies were on CMV with high average pressure in airway and FiO_2 more than 60% within the first three days of life. Surfactant-BL inhalations in complex therapy led to the reduction in respiratory support and oxygen dependence, oxygenation index as well as improvement in characteristics of lung mechanical properties in 83.4% in treated patients. FiO_2 reduction and improvement in lung compliance were occurring mainly within 24 h after the first inhalation. 14 of 18 babies waived CMV within 3–5 days from the beginning of surfactant therapy.

I. V. Vinogradova and others [137] compared early and late beginning of surfactant therapy for bronchopulmonary dysplasia prophylaxis. 34 newborns with birth weight from 690 to 2,651 g including 10 babies with birth weight less than 999 g were enrolled in study. All babies after Curosurf therapy needed oxygen support within 3 and more days. The patients were divided into two groups depending on the time of first Surfactant-BL administration: babies of group I got Surfactant-BL within 3–8 day of life (19 newborns), while babies of group II got Surfactant-BL within 9–28 day of life (15 newborns). The preparation was administered at a dose of 50–75 mg a day once by means of inhalation. If the baby still needed oxygen support (blood gas data), The preparation was administered one or two times more with the interval of 1-3 days. The babies who experienced early beginning of surfactant therapy (the first inhalation on 4.9 ± 0.38 day), left ICU on 19.4 ± 3.06 day, while the babies with late beginning of surfactant administration (the first inhalation on 14.1 ± 1.52 day), left ICU on 31.0 ± 3.06 day ($p < 0.01$).

Follow-up study within two years (the same 34 babies), who received Surfactant-BL treatment during neonatal period, showed that they had lower frequency of acute respiratory viral infection (ARVI) compared to con-

Alveofact и Infasurf. В России в связи с высокой стоимостью препарата Curosurf и необходимостью введения больших количеств препарата, лишь в некоторых клиниках используется сурфактант-БЛ как на первом, так и на втором этапе выхаживания [129–131, 133]. Так И.В. Виноградова исследовала эффективность препарата сурфактант-БЛ у 100 новорожденных с синдромом аспирации мекония тяжелой степени, из которых 41 ребенок получал сурфактант-БЛ, и 59 детей были включены в контрольную группу. Суммарная доза препарата была 50 мг/кг. Оказалось, что время достижения нетоксической концентрации кислорода у детей основной группы составило $2,2 \pm 0,32$ ч, а в контроле — $18,0 \pm 3,67$ ч ($p < 0,001$). Пациенты находились на ИВЛ $84,9 \pm 5,51$ ч и $120,6 \pm 9,36$ ч ($p < 0,01$), в ОРИТ $8,5 \pm 0,41$ и $10,5 \pm 0,56$ суток, в основной и контрольной группах, соответственно ($p < 0,01$) [130].

В. Д. Немец [129, 131] исследовал эффективность комбинированного введения сурфактанта-БЛ и «маневра открытия легких» при лечении РДС новорожденных на втором этапе выхаживания. В исследование были включены младенцы с проявлениями РДС сроком гестации менее 28 недель и 28–30 недель, а также доношенные дети с мекониевой аспирацией, тяжелой асфиксией, аспирацией материнской кровью, персистирующей легочной гипертензией и после операции по поводу диафрагмальной грыжи. Основную группу составили 34 ребенка, контрольную группу — 38 детей. В основной группе проводили «маневр открытия легких» и введение сурфактанта-БЛ. В контрольной группе применяли сурфактант-БЛ без использования «маневра открытия легких». Препарат применяли болюсно в дозе 50 мг/кг в объеме 1,7 мл/кг. Оказалось, что время достижения физиологического эффекта ($\text{SaO}_2 > 90\%$, $\text{tcpO}_2 > 60$ мм рт. ст., $\text{FiO}_2 \leq 0,4$) составило $6,1 \pm 0,36$ ч и $8,3 \pm 0,58$ ч ($p < 0,01$), а увеличение комплайенса на 75% произошло за $8,4 \pm 0,42$ ч и $10,4 \pm 0,62$ ч ($p < 0,01$) в основной и контрольной группах, соответственно. Автор делает вывод, что комбинированное применение «маневра открытия легких» с введением сурфактанта-БЛ повышает эффективность лечения РДС с первичным и вторичным дефицитом сурфактанта и снижает вентилятор-индуцированное повреждение легких. Высокая эффективность Сурфактанта-БЛ при лечении дыхательной недостаточности при первичном и вторичном дефиците сурфактанта была продемонстрирована и в других исследованиях [132, 133].

Бронхо-легочная дисплазия. Развитие технологич выхаживания недоношенных новорожденных привело к снижению смертности и одновременно росту частоты бронхолегочной дисплазии. БЛД обнаруживается у 15–38% детей массой тела при рождении менее 1500 г, нуждавшихся в ИВЛ [132]. В США с 1975 по 1990 гг. смертность детей массой тела при рождении менее 1000 г снизилась с 45 до 13%, а частота развития БЛД увеличилась с 67 до 75%. По данным японских исследователей, (обследовано 2500 детей) 90% новорожденных ЭНМТ нуждались в кислородотерапии,

control group (13 babies). Only 8% of babies, who experienced Surfactant-BL inhalations, suffered from ARVI more often than 3 times a year, in comparison with 62% in control group ($p < 0.01$). The patients from treatment group didn't suffer from broncho-obstructive syndrome as often as babies from control group: this diagnosis was established to 23% of patients in treatment group (the frequency of obstruction events not more than 2 times a year), and to 67% of patients in control group (the frequency of obstruction events more than 3–5 times a year) ($p < 0.01$). The patients from treatment group had less frequency of sight disorder: 62% of treatment group didn't have sight pathology, while only 14% of control group didn't suffer from it ($p < 0.01$). Cured with Surfactant-BL babies had less frequency of disorder of the central nervous system: 15% of treatment group and 40% of control group were established the diagnosis of infant cerebral palsy (not significant differences). The efficiency of bronchopulmonary dysplasia prophylaxis by means of Surfactant-BL administration has been proved recently by other researchers [138].

Thus, bronchopulmonary dysplasia prophylaxis and treatment by means of Surfactant-BL inhalations allow to waive oxygen therapy quickly, reduce CMV or CPAP duration, prevent chronic bronchopulmonary pathology development and children invalidization. The introduction of this technology leads to high economic benefit.

Conclusion

To conclude the first part of the review it is necessary to point out the following: the abnormalities in composition and content of lung surfactant take place in different acute and chronic lung diseases that is why the idea of the usage of replacement therapy seems to be prospective. The composition and properties of different natural and synthetic preparations, including their interaction with surfactant inhibitors, are described. Therapeutic efficiency of different formulations for the treatment of neonatal diseases caused by primary and secondary surfactant deficiency is discussed.

The second part of the review will be devoted to the clinical aspects of surfactant therapy of acute and chronic lung injuries in adults. We are going to discuss some important parameters of multicentre randomized controlled trials of surfactant preparations in ALI and RDS, which it neglecting, might lead to trial failure.

диагноз БЛД был установлен у 28–33% детей [134]. В последние годы предпринимались попытки исследовать возможность профилактики и лечения БЛД с помощью сурфактант-терапии. Пилотное исследование синтетического препарата Sutfaxin у глубоко недоношенных детей показало уменьшение потребности в повышенной концентрации кислорода, однако выявлена высокая частота закупорки эндотрахеальной трубки во время введения препарата и отсутствие различий в смертности и развитии БЛД [135].

А. Ю. Рындин и А. Г. Антонов разработали методику отсроченного ингаляционного применения сурфактанта-БЛ для профилактики БЛД у новорожденных ЭНМТ при рождении, длительное время получавших ИВЛ или nCPAP [136]. Срок гестации детей составлял $27,12 \pm 1,44$ недели, масса тела $924,2 \pm 162,2$ г. Препарат вводили с помощью небулайзера Aegoneb® Pro по 75 мг ежедневно, начиная с 7–10 го дня нахождения на ИВЛ. Несмотря на наличие у этих детей в начале терапии характерных признаков развивающейся БЛД, зависимость от дополнительной доставки кислорода исчезла после проведенной терапии, и ни у одного пациента в дальнейшем не отмечались признаки БЛД.

Н. Н. Володин и соавт. показали возможность быстро «снятия» с ИВЛ детей с БЛД, получавших ингаляции сурфактанта-БЛ после 28 го дня жизни [3]. Авторы наблюдали 18 детей, которым в комплексную терапию были включены ингаляции сурфактанта-БЛ. Средний возраст детей при первом введении препарата составил 29 ± 12 сут. жизни (с 17 по 56 е сутки жизни), гестационный возраст — $27,7 \pm 1,6$ недель и масса тела при рождении — 1070 ± 203 г. Тяжесть состояния при рождении у всех детей была обусловлена острой дыхательной недостаточностью за счет РДС и внутриутробной пневмонии, все дети с рождения нуждались в респираторной терапии. Curosurf при рождении получили 12 детей (66%). Несмотря на проводимую терапию, все дети имели стойкую дыхательную недостаточность, из них у 9 детей применялись режимы вентиляции с высоким средним давлением в дыхательных путях и FiO_2 более 60% в первые трое суток жизни. Использование ингаляций сурфактантом-БЛ в комплексной терапии сопровождалось снижением зависимости от респираторной терапии, снижением степени кислородозависимости и ростом индекса оксигенации, а также улучшением показателей биомеханических свойств легких у 83,4% пролеченных пациентов. Динамика снижения FiO_2 и увеличение растяжимости легких наиболее значимо менялись в течение 24 ч после проведения первой ингаляции. 14 из 18 детей были экстубированы в течение 3–5 дней от начала сурфактант-терапии.

В работе Виноградовой И. В. и др. [137] сравнивали раннее и более позднее начало сурфактант-терапии при профилактике БЛД. Авторы наблюдали 34 новорожденных массой тела при рождении от 690 г до 2651 г, в том числе 10 детей массой тела до 999 г. Всем детям после лечения РДС препаратом Curosurf была необходима кислородная поддержка в течение 3 х и более суток. Новорожденные были разделены на 2 группы в зависимости от времени первого введения препарата: детям I группы вводили сурфактант-БЛ в период с 3 го по 8 ой день жизни (19 новорожденных), а пациентам II группы с 9 по 28 ой день жизни (15 детей). Препарат

вводили в дозе 50–75 мг/кг в сутки однократно в виде ингаляций. Если ребенок продолжал нуждаться в кислородной поддержке (данные газов крови), препарат вводили второй и третий раз с интервалом в 1–3 дня. Оказалось, что при раннем начале сурфактант-терапии (первая ингаляция $4,9 \pm 0,38$ дня) новорожденных выводили из ОРИТ на $19,4 \pm 3,06$ день, а при позднем (первая ингаляция $14,1 \pm 1,52$ дня) на $31,0 \pm 3,37$ день ($p < 0,01$).

Изучение катмнеза детей в течение двух лет (те же 34 ребенка), показало, что они реже болели ОРВИ в сравнении с контрольной группой (13 детей). Лишь 8% детей, получавшие ингаляции Сурфактанта-БЛ, болели ОРВИ чаще трех раз в год, против 62% в контроле, ($p < 0,001$). Дети реже страдали бронхо-обструктивным синдромом: этот диагноз был поставлен 23% детей основной группы (частота эпизодов обструкции — не более двух раз в год) и 67% детей контрольной группы (частота эпизодов обструкции более 3–5 раз в год ($p < 0,05$)). Дети, получавшие Сурфактант-БЛ, имели меньшую частоту поражения зрения: у 62% детей основной группы не было патологии зрения при 14% в контроле ($p < 0,01$). Новорожденные основной группы имели меньшую частоту поражения ЦНС. Диагноз ДЦП был поставлен 15% детей основной группы и 40% — контрольной (различия недостоверны).

Недавно эффективность профилактики БЛД была подтверждена еще в одной клинике [138].

Таким образом, профилактика и терапия БЛД при помощи ингаляций сурфактанта-БЛ позволяет быстро «уходить» от кислородотерапии, сократить время нахождения новорожденных на ИВЛ или CPAP, предотвратить развитие хронической бронхолегочной патологии и инвалидизации детей. Использование этой технологии дает высокий экономический эффект.

Заключение

Делая заключение по первой части обзора, можно отметить следующее. При многих острых и хронических заболеваниях легких выявлены изменения в содержании и составе легочного сурфактанта, представлены данные о составе и свойствах природных и синтетических препаратов, в том числе их взаимодействие с ингибиторами сурфактанта, подробно освещен вопрос терапевтической активности различных препаратов сурфактанта при заболеваниях новорожденных, обусловленных первичным и вторичным дефицитом этого многокомпонентного комплекса.

Во второй части обзора мы рассмотрим клинические аспекты сурфактант-терапии острых и хронических заболеваний легких у взрослых и обсудим ряд условий, пренебрежение которыми, с нашей точки зрения, обуславливает неудачу МРКИ препаратов сурфактанта у больных с СОПЛ и ОРДС.

Литература

1. King R.J., Clements J.A. Surface active materials from dog lung: composition and physiological correlations. *Am. J. Physiol.* 1972; 223 (3): 715–726. PMID: 506862
2. Avery M.E., Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am. J. Dis. Child.* 1959; 97 (5 Pt 1): 517–523. <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1959.02070010519001>. PMID: 13649082
3. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Бабак О.А., Левадная А.В. Использование экзогенного сурфактанта у недоношенных детей при бронхолегочной дисплазии. *Вестн. Рос. Гос. мед. университета.* 2010; 2: 41–46.
4. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967; 290 (7511): 319–323. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(67\)90168-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(67)90168-7). PMID: 16548822
5. Lewis J.F., Jobe A.H. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147 (1): 218–233. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/147.1.218>. PMID: 8420422
6. Schmidt R., Meier U., Yabut-Perez M., Walmrath D., Grimminger F., Seeger W., Günther A. Alteration of fatty acid profiles in different pulmonary surfactant phospholipids in acute respiratory distress syndrome and pneumonia. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2001; 163 (1): 95–100. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.1.9903029>. PMID: 11208632
7. Baughman R.P., Stein E., MacGee J., Rashkin M., Sahebjami H. Changes in fatty acids in phospholipids of the bronchoalveolar fluid in bacterial pneumonia and in adult respiratory distress syndrome. *Clin. Chem.* 1984; 30 (4): 521–525. PMID: 6705194
8. Baughman R.P., Sternberg R.I., Hull W., Buchsbaum J.A., Whitsett J. Decreased surfactant protein A in patients with bacterial pneumonia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147 (3): 653–657. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/147.3.653>. PMID: 8442601
9. Günther A., Siebert C., Schmidt R., Ziegler S., Grimminger F., Yabut M., Temmesfeld B., Walmrath D., Morr H., Seeger W. Surfactant alterations in severe pneumonia, ARDS and cardiogenic lung edema. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1996; 153 (1): 176–184. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.153.1.8542113>. PMID: 12030716
10. Lewis J.F., Veldhuizen R. The role of exogenous surfactant in the treatment of acute lung injury. *Annu. Rev. Physiol.* 2003; 65: 613–642. PMID: 12517997
11. Griese M., Birrer P., Demirsoy A. Pulmonary surfactant in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (9): 1983–1997. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.97.10091983>. PMID: 9311489
12. Bredow C., Birrer P., Griese M. Surfactant protein A and other bronchoalveolar lavage fluid proteins are altered in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2001; 17 (4): 716–724. PMID: 11401069
13. McCormack F.X., King T.E., Jr., Voelker D.R., Robinson P.C., Mason R.J. Idiopathic pulmonary fibrosis. Abnormalities in the bronchoalveolar lavage content of surfactant protein A. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144 (1): 160–169. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/144.1.160>. PMID: 2064123
14. Robinson P.C., Watters L.C., King T.E., Mason R.J. Idiopathic pulmonary fibrosis. Abnormalities in the bronchoalveolar lavage fluid phospholipids. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137 (3): 585–592. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/137.3.585>. PMID: 3345040
15. Oyarzun M.J., Stevens P., Clemens J.A. Effect of lung collapse on alveolar surfactant in rabbits subjected to unilateral pneumothorax. *Exp. Lung. Res.* 1990; 15 (6): 909–924. <http://dx.doi.org/10.3109/01902148909069635>. PMID: 2612447
16. Hallman M., Maasilta P., Kivisaari L., Mattson K. Changes in surfactant in bronchoalveolar lavage fluid after hemithorax irradiation in patients with mesothelioma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141 (4 Pt 1): 998–1007. http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/141.4_Pt_1.998. PMID: 2327659
17. Pniewska E., Pawliczak R. The involvement of phospholipases A2 in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 793505. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/793505>. PMID: 24089590
18. Cheng G., Ueda T., Numao T., Kuroki Y., Nakajima H., Fukushima Y., Motojima S., Fukuda T. Increased levels of surfactant protein A and D in bronchoalveolar lavage fluids in patients with bronchial asthma. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (5): 831–835. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00.16583100>. PMID: 11153579
19. Haczk A., Atochina E.N., Tomer Y., Cao Y., Campbell C., Scanlon S.T., Russo S.J., Enhorning G., Beers M.F. The late asthmatic response is linked with increased surface tension and reduced surfactant protein B in mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2002; 283 (4): 755–760. PMID: 12225952
20. Hohlfeld J.M., Ahlf K., Enhorning G., Balke K., Erpenbeck V.J., Petschallies J., Hoymann H.G., Fabel H., Krug N. Dysfunction of pulmonary surfactant in asthmatics after segmental allergen challenge.

References

1. King R.J., Clements J.A. Surface active materials from dog lung: composition and physiological correlations. *Am. J. Physiol.* 1972; 223 (3): 715–726. PMID: 506862
2. Avery M.E., Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am. J. Dis. Child.* 1959; 97 (5 Pt 1): 517–523. <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1959.02070010519001>. PMID: 13649082
3. Volodin N.N., Degtyarev D.N., Babak O.A., Levadnaya A.V. Ispolzovanie ekzogenogo surfaktanta u nedonoshennykh detei pri bronkhologochnoi displazii. [Use of exogenous surfactant in premature infants with bronchopulmonary dysplasia]. *Vestnik Rossiiskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta.* 2010; 2: 41–46. [In Russ.]
4. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 1967; 290 (7511): 319–323. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(67\)90168-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(67)90168-7). PMID: 16548822
5. Lewis J.F., Jobe A.H. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147 (1): 218–233. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/147.1.218>. PMID: 8420422
6. Schmidt R., Meier U., Yabut-Perez M., Walmrath D., Grimminger F., Seeger W., Günther A. Alteration of fatty acid profiles in different pulmonary surfactant phospholipids in acute respiratory distress syndrome and pneumonia. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2001; 163 (1): 95–100. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.1.9903029>. PMID: 11208632
7. Baughman R.P., Stein E., MacGee J., Rashkin M., Sahebjami H. Changes in fatty acids in phospholipids of the bronchoalveolar fluid in bacterial pneumonia and in adult respiratory distress syndrome. *Clin. Chem.* 1984; 30 (4): 521–525. PMID: 6705194
8. Baughman R.P., Sternberg R.I., Hull W., Buchsbaum J.A., Whitsett J. Decreased surfactant protein A in patients with bacterial pneumonia. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147 (3): 653–657. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/147.3.653>. PMID: 8442601
9. Günther A., Siebert C., Schmidt R., Ziegler S., Grimminger F., Yabut M., Temmesfeld B., Walmrath D., Morr H., Seeger W. Surfactant alterations in severe pneumonia, ARDS and cardiogenic lung edema. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1996; 153 (1): 176–184. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.153.1.8542113>. PMID: 12030716
10. Lewis J.F., Veldhuizen R. The role of exogenous surfactant in the treatment of acute lung injury. *Annu. Rev. Physiol.* 2003; 65: 613–642. PMID: 12517997
11. Griese M., Birrer P., Demirsoy A. Pulmonary surfactant in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 1997; 10 (9): 1983–1997. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.97.10091983>. PMID: 9311489
12. Bredow C., Birrer P., Griese M. Surfactant protein A and other bronchoalveolar lavage fluid proteins are altered in cystic fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2001; 17 (4): 716–724. PMID: 11401069
13. McCormack F.X., King T.E., Jr., Voelker D.R., Robinson P.C., Mason R.J. Idiopathic pulmonary fibrosis. Abnormalities in the bronchoalveolar lavage content of surfactant protein A. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144 (1): 160–169. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/144.1.160>. PMID: 2064123
14. Robinson P.C., Watters L.C., King T.E., Mason R.J. Idiopathic pulmonary fibrosis. Abnormalities in the bronchoalveolar lavage fluid phospholipids. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137 (3): 585–592. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/137.3.585>. PMID: 3345040
15. Oyarzun M.J., Stevens P., Clemens J.A. Effect of lung collapse on alveolar surfactant in rabbits subjected to unilateral pneumothorax. *Exp. Lung. Res.* 1990; 15 (6): 909–924. <http://dx.doi.org/10.3109/01902148909069635>. PMID: 2612447
16. Hallman M., Maasilta P., Kivisaari L., Mattson K. Changes in surfactant in bronchoalveolar lavage fluid after hemithorax irradiation in patients with mesothelioma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141 (4 Pt 1): 998–1007. http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/141.4_Pt_1.998. PMID: 2327659
17. Pniewska E., Pawliczak R. The involvement of phospholipases A2 in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 793505. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/793505>. PMID: 24089590
18. Cheng G., Ueda T., Numao T., Kuroki Y., Nakajima H., Fukushima Y., Motojima S., Fukuda T. Increased levels of surfactant protein A and D in bronchoalveolar lavage fluids in patients with bronchial asthma. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (5): 831–835. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00.16583100>. PMID: 11153579
19. Haczk A., Atochina E.N., Tomer Y., Cao Y., Campbell C., Scanlon S.T., Russo S.J., Enhorning G., Beers M.F. The late asthmatic response is linked with increased surface tension and reduced surfactant protein B in mice. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2002; 283 (4): 755–760. PMID: 12225952
20. Hohlfeld J.M., Ahlf K., Enhorning G., Balke K., Erpenbeck V.J., Petschallies J., Hoymann H.G., Fabel H., Krug N. Dysfunction of pulmonary surfactant in asthmatics after segmental allergen challenge. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 1999; 159 (6): 1803–1809. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.159.6.9806145>. PMID: 10351922
21. Hohlfeld J.M., Schmiedl A., Erpenbeck V.J., Venge P., Krug N. Eosinophil cationic protein (ECP) alters pulmonary structure and function in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113 (3): 496–502. PMID: 15007353

Review

- Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (6): 1803–1809. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.159.6.9806145>. PMID: 10351922
21. *Hohlfeld J.M., Schmiedl A., Erpenbeck V.J., Venge P., Krug N.* Eosinophil cationic protein (ECP) alters pulmonary structure and function in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113 (3): 496–502. PMID: 15007353
 22. *Wang J.Y., Shieh C.C., Yu C.K., Lei H.Y.* Allergen-induced bronchial inflammation is associated with decreased levels of surfactant proteins A and D in a murine model of asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2001; 31 (4): 652–662. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01031.x>. PMID: 11359435
 23. *Wright S.M., Hockey P.M., Enhorning G., Strong P., Reid K.B., Holgate S.T., Djukanovic R., Postle A.D.* Altered airway surfactant phospholipids composition and reduced lung function in asthma. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2000; 89 (4): 1283-1292. PMID: 11007560
 24. *Devendra G., Spragg R.G.* Lung surfactant in subacute pulmonary disease. *Respir. Res.* 2002; 3: 19-30. <http://dx.doi.org/10.1186/rr168>. PMID: 11980588
 25. *Günther A., Schmidt R., Nix F., Yabut-Perez M., Guth C., Rosseau S., Siebert C., Grimminger F., Morr H., Velcovsky H.G., Seeger W.* Surfactant abnormalities in idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (3): 565–573. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14c14.x>. PMID: 10543276
 26. *Ерохин В.В.* Морфофункциональное состояние клеток легких при туберкулезном воспалении. В кн.: *Ерохин В.В., Романова Л.К. (ред.)*. Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2000: 496–518.
 27. *Ерохин В.В., Романова Л.К.* Сурфактантная система легких. В кн.: *Ерохин В.В., Романова Л.К. (ред.)*. Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2000: 167–181.
 28. *Ленеха Л.Н.* Сурфактантная система легких при экспериментальном туберкулезе и оценка ее морфофункционального состояния у человека: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 1995: 44.
 29. *Rosenberg O., Bautin A., Osovskich V., Kozlov I., Erochin V., Tarasenko M., Lovacheva O., Lepekha L., Seiliev A., Volchkov V.* Surfactant therapy for acute and chronic lung diseases. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 78–78.
 30. *Fujiwara T., Maeta H., Chida S., Morita T., Watabe Y., Abe T.* Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet.* 1980; 1 (8159): 55-59. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)90489-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(80)90489-4). PMID: 6101413
 31. *Lachmann B.* Surfactant replacement in acute respiratory failure: Animal studies and first clinical trials. In: *Lachmann B. (ed.)*. Surfactant replacement therapy. New York: Springer-Verlag; 1987: 212–220.
 32. *Spragg R.G.* Current status of surfactant treatment of ARDS/ALI. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 88–90.
 33. *Gregory T.J., Steinberg K.P., Spragg R., Gadek J.E., Hyers T.M., Longmore W.J., Moxley M.A., Cai G.Z., Hite R.D., Smith R.M., Hudson L.D., Crim C., Newton P., Mitchell B.R., Gold A.J.* Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (4): 1309-1315. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.155.4.9105072>. PMID: 9105072
 34. *Rosenberg O.A., Bautin A.E., Osovskich V.V., Tsubulkin E.K., Gavrilin S.V., Kozlov I.A.* When to start surfactant therapy (ST-therapy) of acute lung injury? Abstracts 11th ERS Annual Congress. Berlin, Germany, September 22-26, 2001. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (Suppl 38): P153, 7s.
 35. *Anzueto A., Baughman R.P., Guntupalli K.K., Weg J.G., Wiedemann H.P., Raventos A.A., Lemaire F., Long W., Zaccardelli D.S., Pattishall E.N.* Aerosolized surfactant in adults with septic-induced acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (22): 1417-1421. PMID: 8618579
 36. *Willson D.F., Thomas N.J., Markovitz B.P., Bauman L.A., DiCarlo J.V., Pon S., Jacobs B.R., Jefferson L.S., Conaway M.R., Egan E.A.* Pediatric acute lung injury and sepsis investigators. Effect of exogenous surfactant (Calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 293 (4): 470–476. PMID: 15671432
 37. *Цыбулькин Э.К., Розенберг А.О., Сейлиев А.А., Волчков В.А., Зайцева Н.И., Кузьменко И.Г., Лошакова Л.В., Пелоговская З.И., Портнягин И.В., Шефер С.П., Шульга А.Э.* Опыт применения отечественного препарата легочного сурфактанта для лечения синдрома дыхательных расстройств взрослых и тяжелых пневмоний у детей. *Анестезиология и реаниматология.* 1999; 2: 61-65. PMID: 10360078
 38. *Баутин А.Е., Осовских В.В., Хубулава Г.Г., Гранов Д.А., Козлов И.А., Ерохин В.В., Лихванцев В.В., Царенко С.В., Казеннов В.В., Жилин Ю.Н., Попова В.Н., Шульга А.Э., Кириллов Ю.А., Сейлиев А.А., Волчков В.А., Розенберг О.А.* Многоцентровые клинические испытания сурфактанта-BL для лечения репаративного дистресс-синдрома взрослых. *Клиническое исследование лек. средств в России.* 2002; 2: 18–23.
 39. *Алексеев А.М., Шупинский О.В., Храпов К.Н.* Интенсивная терапия больных с тяжелым течением гриппа А (H1N1), осложненного
 22. *Wang J.Y., Shieh C.C., Yu C.K., Lei H.Y.* Allergen-induced bronchial inflammation is associated with decreased levels of surfactant proteins A and D in a murine model of asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2001; 31 (4): 652–662. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.01031.x>. PMID: 11359435
 23. *Wright S.M., Hockey P.M., Enhorning G., Strong P., Reid K.B., Holgate S.T., Djukanovic R., Postle A.D.* Altered airway surfactant phospholipids composition and reduced lung function in asthma. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2000; 89 (4): 1283-1292. PMID: 11007560
 24. *Devendra G., Spragg R.G.* Lung surfactant in subacute pulmonary disease. *Respir. Res.* 2002; 3: 19-30. <http://dx.doi.org/10.1186/rr168>. PMID: 11980588
 25. *Günther A., Schmidt R., Nix F., Yabut-Perez M., Guth C., Rosseau S., Siebert C., Grimminger F., Morr H., Velcovsky H.G., Seeger W.* Surfactant abnormalities in idiopathic pulmonary fibrosis, hypersensitivity pneumonitis and sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 1999; 14 (3): 565–573. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.14c14.x>. PMID: 10543276
 26. *Ерохин В.В.* Морфофункциональное состояние клеток легких при туберкулезном воспалении. В кн.: *Ерохин В.В., Романова Л.К. (ред.)*. Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2000: 496–518.
 27. *Ерохин В.В., Романова Л.К.* Сурфактантная система легких. В кн.: *Ерохин В.В., Романова Л.К. (ред.)*. Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2000: 167–181.
 28. *Lepekha L.N.* Сурфактантная система легких при экспериментальном туберкулезе и оценка ее морфофункционального состояния у человека: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. [Pulmonary surfactant system in experimental tuberculosis and evaluation of its morphological status in man: Abstract of Biol. Doctoral Thesis]. Moscow, 1995: 44. [In Russ.]
 29. *Rosenberg O., Bautin A., Osovskich V., Kozlov I., Erochin V., Tarasenko M., Lovacheva O., Lepekha L., Seiliev A., Volchkov V.* Surfactant therapy for acute and chronic lung diseases. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 78–78.
 30. *Fujiwara T., Maeta H., Chida S., Morita T., Watabe Y., Abe T.* Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet.* 1980; 1 (8159): 55-59. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)90489-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(80)90489-4). PMID: 6101413
 31. *Lachmann B.* Surfactant replacement in acute respiratory failure: Animal studies and first clinical trials. In: *Lachmann B. (ed.)*. Surfactant replacement therapy. New York: Springer-Verlag; 1987: 212–220.
 32. *Spragg R.G.* Current status of surfactant treatment of ARDS/ALI. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 88–90.
 33. *Gregory T.J., Steinberg K.P., Spragg R., Gadek J.E., Hyers T.M., Longmore W.J., Moxley M.A., Cai G.Z., Hite R.D., Smith R.M., Hudson L.D., Crim C., Newton P., Mitchell B.R., Gold A.J.* Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155 (4): 1309-1315. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.155.4.9105072>. PMID: 9105072
 34. *Rosenberg O.A., Bautin A.E., Osovskich V.V., Tsubulkin E.K., Gavrilin S.V., Kozlov I.A.* When to start surfactant therapy (ST-therapy) of acute lung injury? Abstracts 11th ERS Annual Congress. Berlin, Germany, September 22-26, 2001. *Eur. Respir. J.* 2001; 18 (Suppl 38): P153, 7s.
 35. *Anzueto A., Baughman R.P., Guntupalli K.K., Weg J.G., Wiedemann H.P., Raventos A.A., Lemaire F., Long W., Zaccardelli D.S., Pattishall E.N.* Aerosolized surfactant in adults with septic-induced acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334 (22): 1417-1421. PMID: 8618579
 36. *Willson D.F., Thomas N.J., Markovitz B.P., Bauman L.A., DiCarlo J.V., Pon S., Jacobs B.R., Jefferson L.S., Conaway M.R., Egan E.A.* Pediatric acute lung injury and sepsis investigators. Effect of exogenous surfactant (Calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 293 (4): 470–476. PMID: 15671432
 37. *Tsubulkin E.K., Rozenberg A.O., Seiliev A.A., Volchkov V.A., Zaitseva N.I., Kuzmenko I.G., Loshakova L.V., Pelogievskaya Z.I., Portnyagin I.V., Shefer S.P., Shulga A.E.* Opyt primeneniya otechestvennogo preparata legochnogo surfaktanta dlya lecheniya sindroma dykhatelnykh rasstroystv vzroslykh i tyazhelykh pnevmoniy u detei. [Our experience in the use of a Russian preparation of pulmonary surfactant in the treatment of acute respiratory distress syndrome and severe pneumonia in children]. *Anesteziology i Reanimatologiya.* 1999; 2: 61-65. PMID: 10360078. [In Russ.]
 38. *Bautin A.E., Osovskich V.V., Khubulava G.G., Granov D.A., Kozlov I.A., Erochin V.V., Likhvantsev V.V., Tsarenko S.V., Kazennov V.V., Zhilin Yu.N., Poptsov V.N., Shulga A.E., Kirillov Yu.A., Seiliev A.A., Volchkov V.A., Rozenberg A.O.* Mnogotsentrovye klinicheskie ispytaniya surfaktanta-BL dlya lecheniya respiratornogo distress-sindroma vzroslykh. [Multicenter clinical trials of surfactant-BL for the treatment of adult respiratory distress syndrome]. *Klinicheskoe Issledovaniya Lekarnyemnykh Sredstv v Rossii.* 2002; 2: 18–23. [In Russ.]
 39. *Alekseyev A.M., Shupinsky O.V., Khrapov K.N.* Intensivnaya terapiya bolnykh s tyazhelym techeniem grippa A (H1N1), oslozhnennogo pnevmoniei. [Intensive therapy in patients with severe influenza A

- пневмонией. *Вестн. анестезиологии и реаниматологии*. 2009; 6 (6): 35–39.
40. Алексеев А.М., Яковлев А.А., Швецкова М.В., Сеилев А.А., Волчков В.А., Розенберг О.А. Сурфактант-терапия пневмонии и ОРДС, ассоциированных с вирусом А/Н1N1. *Забайкальский мед. журнал*. 2011; 1: 23-27.
 41. Rosenberg O., Alekseev A., Iakovlev A., Shvechkova M., Seiliev A., Volchkov V. Surfactant therapy of A/H1N1 severe pneumonia and ARDS is a chance for survival. Abstract 20th Annual Congress. Barcelona, Spain, September 18-22, 2010. *Eur. Respir. J.* 2010; 56 (Suppl 54): P4261, 772 s.
 42. Антонов А.Г. Заболевания бронхолегочной системы у недоношенных детей. В кн.: Сидельникова В.М., Антонов А.Г. (ред.). Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006: 327–354.
 43. Антонов А.Г., Рындин А.Ю. Сурфактант BL в комплексной терапии респираторных нарушений у новорожденных детей. *Вопросы практ. педиатрии*. 2007; 2 (4): 61–64.
 44. Иванов Д.О., Петренко Ю.В. (ред.). Современные аспекты организации неонатальной помощи. Руководство для врачей. СПб.: изд-во Н—Л; 2011: 465.
 45. Bončuk-Dayaničli P., Taeusch W.H. Essential and nonessential constituents of exogenous surfactants. In: *Robertson B., Taeusch H.W. (eds.) Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease*. vol. 84. New-York: Marcel Dekker Inc; 1995: 217–238.
 46. Günther A., Ruppert C., Schmidt R., Markart P., Grimminger F., Walmrath D., Seeger W. Surfactant alteration and replacement in acute respiratory distress syndrome. *Respir. Res.* 2001; 2 (6): 353–364. PMID: 11737935
 47. Sanders R.L. The composition of pulmonary surfactant. In: *Farrell P.M. (ed.) Lung development: Biological and clinical perspectives*. vol. 1. New York: Academic Press; 1982: 193–210.
 48. Possmayer F. A proposed nomenclature for pulmonary surfactant-associated proteins. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138 (4): 990-998. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/138.4.990>. PMID: 3059887
 49. Persson A., Chang D., Rust K., Moxley M., Longmore W., Crouch E. Purification and biochemical characterization of CP4 (SP-D), a collagenous surfactant-associated protein. *Biochemistry*. 1989; 28 (15): 6361-6367. <http://dx.doi.org/10.1021/bi00441a031>. PMID: 2675969
 50. Knorr A., Gray M.E., Hull W.M., Whitsett J.A., Stahlman M.T. Developmental expression of SP-A and SP-A mRNA in the proximal and distal respiratory epithelium in the human fetus and newborn. *J. Histochem. Cytochem.* 1993; 41 (9): 1311–1319. PMID: 8354874
 51. Madsen J., Kliem A., Tornøe I., Skjodt K., Koch C., Holmskov U. Localization of lung surfactant protein D on mucosal surface in human tissue. *J. Immunol.* 2000; 164 (11): 5866–5870. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.164.11.5866>. PMID: 10820266
 52. Розенберг О.А. Легочный сурфактант и его применение при заболеваниях легких. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (1): 66–77.
 53. Bangham A.D. Artificial lung expanding compound (ALECtm). In: *Lasic D.D., Papahadjopoulos D. (eds.) Medical applications of liposomes*. Elsevier Science; 1998: 452–455. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-044482917-7/50026-0>
 54. Floros J., Phelps D.S., Pison U., Spragg R. Pulmonary surfactant-update on function, molecular biology and clinical implications. *Cur. Respir. Med. Rev.* 2005; 1 (1): 77–84. <http://dx.doi.org/10.2174/1573398052953631>
 55. Clements J.A. Surface tension of lung extracts. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1957; 95 (1): 170-172. <http://dx.doi.org/10.3181/00379727-95-23156>. PMID: 13432025
 56. Schürch S., Bachofen H. Biophysical aspects in the design of a therapeutic surfactant. In: *Robertson B., Taeusch H.W. (eds.) Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease*. vol. 84. New York: Marcel Dekker Inc; 1995: 3–26.
 57. Horie T., Hildebrandt J. Dynamic compliance, limit cycles and static equilibria of excised cat lung. *J. Appl. Physiol.* 1971; 31 (3): 423–428. PMID: 5111861
 58. Mead J., Collier C. Relation of volume history of lungs to respiratory mechanics in anesthetized dogs. *J. Appl. Physiol.* 1959; 14: 669–675. <http://dx.doi.org/10.1097/00132586-196102000-00007>.
 59. Rosenberg O., Seiliev A., Zhuikov A. Lung surfactant: correlation between biophysical characteristic, composition, and therapeutic efficacy. In: *Gregoriadis G. (ed.) Liposome Technology*. 3-rd ed. vol. 3. ch. 17. Informa Healthcare; 2006: 317–345.
 60. Bachofen H., Schürch S., Urbinelli M., Weibel E.R. Relations among alveolar surface tension, surface area, volume and recoil pressure. *J. Appl. Physiol.* 1987; 62 (5): 1878–1891. PMID: 3597262
 61. Schürch S., Goerke J., Clements J.A. Direct determination of volume- and time-dependence of alveolar surface tension in excised lungs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1978; 75 (7): 3417–3420. PMID: 277943
 - (H1N1) complicated by pneumonia]. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii*. 2009; 6 (6): 35–39. [In Russ.]
 40. Alekseyev A.M., Yakovlev A.A., Shvechkova M.V., Seiliev A.A., Volchkov V.A., Rozenberg A.O. Surfactant-terapiya pnevmonii i ORDS, assotsirovannykh s virusom A/H1N1. [Surfactant therapy for A/H1N1 virus-associated pneumonia and ARDS]. *Zabaikaitsky Meditsinsky Zhurnal*. 2011; 1: 23-27. [In Russ.]
 41. Rosenberg O., Alekseev A., Iakovlev A., Shvechkova M., Seiliev A., Volchkov V. Surfactant therapy of A/H1N1 severe pneumonia and ARDS is a chance for survival. Abstract 20th Annual Congress. Barcelona, Spain, September 18-22, 2010. *Eur. Respir. J.* 2010; 56 (Suppl 54): P4261, 772 s.
 42. Antonov A.G. Zabolevaniya bronkholegochnoi sistemy u nedonoshennykh detei. V kn.: Sidelnikova V.M., Antonov A.G. (red.). Prezhdevremennyye rody. Nedonoshennyy rebenok. Rukovodstvo dlya vrachei. M.: GEOTAR-Media; 2006: 327–354.
 43. Antonov A.G., Ryndin A.Yu. Surfaktant BL v kompleksnoi terapii respiratornykh narushenii u novorozhdennykh detei. [Surfactant-BL in the combination therapy of neonatal respiratory disorders]. *Voprosy Prakticheskoi Peditrii*. 2007; 2 (4): 61–64. [In Russ.]
 44. Ivanov D.O., Petrenko Yu.V. (red.). Sovremennyye aspekty organizatsii neonatalnoi pomoshchi. Rukovodstvo dlya vrachei. Sankt-Peterburg: izd-vo N—L; 2011: 465. [In Russ.]
 45. Bončuk-Dayaničli P., Taeusch W.H. Essential and nonessential constituents of exogenous surfactants. In: *Robertson B., Taeusch H.W. (eds.) Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease*. vol. 84. New-York: Marcel Dekker Inc; 1995: 217–238.
 46. Günther A., Ruppert C., Schmidt R., Markart P., Grimminger F., Walmrath D., Seeger W. Surfactant alteration and replacement in acute respiratory distress syndrome. *Respir. Res.* 2001; 2 (6): 353–364. PMID: 11737935
 47. Sanders R.L. The composition of pulmonary surfactant. In: *Farrell P.M. (ed.) Lung development: Biological and clinical perspectives*. vol. 1. New York: Academic Press; 1982: 193–210.
 48. Possmayer F. A proposed nomenclature for pulmonary surfactant-associated proteins. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 138 (4): 990-998. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/138.4.990>. PMID: 3059887
 49. Persson A., Chang D., Rust K., Moxley M., Longmore W., Crouch E. Purification and biochemical characterization of CP4 (SP-D), a collagenous surfactant-associated protein. *Biochemistry*. 1989; 28 (15): 6361-6367. <http://dx.doi.org/10.1021/bi00441a031>. PMID: 2675969
 50. Knorr A., Gray M.E., Hull W.M., Whitsett J.A., Stahlman M.T. Developmental expression of SP-A and SP-A mRNA in the proximal and distal respiratory epithelium in the human fetus and newborn. *J. Histochem. Cytochem.* 1993; 41 (9): 1311–1319. PMID: 8354874
 51. Madsen J., Kliem A., Tornøe I., Skjodt K., Koch C., Holmskov U. Localization of lung surfactant protein D on mucosal surface in human tissue. *J. Immunol.* 2000; 164 (11): 5866–5870. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.164.11.5866>. PMID: 10820266
 52. Rozenberg O.A. Legochnyy surfaktant i ego primenenie pri zabolevaniyakh legkikh. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2007; 3 (1): 66–77. [In Russ.]
 53. Bangham A.D. Artificial lung expanding compound (ALECtm). In: *Lasic D.D., Papahadjopoulos D. (eds.) Medical applications of liposomes*. Elsevier Science; 1998: 452–455. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-044482917-7/50026-0>
 54. Floros J., Phelps D.S., Pison U., Spragg R. Pulmonary surfactant-update on function, molecular biology and clinical implications. *Cur. Respir. Med. Rev.* 2005; 1 (1): 77–84. <http://dx.doi.org/10.2174/1573398052953631>
 55. Clements J.A. Surface tension of lung extracts. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1957; 95 (1): 170-172. <http://dx.doi.org/10.3181/00379727-95-23156>. PMID: 13432025
 56. Schürch S., Bachofen H. Biophysical aspects in the design of a therapeutic surfactant. In: *Robertson B., Taeusch H.W. (eds.) Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease*. vol. 84. New York: Marcel Dekker Inc; 1995: 3–26.
 57. Horie T., Hildebrandt J. Dynamic compliance, limit cycles and static equilibria of excised cat lung. *J. Appl. Physiol.* 1971; 31 (3): 423–428. PMID: 5111861
 58. Mead J., Collier C. Relation of volume history of lungs to respiratory mechanics in anesthetized dogs. *J. Appl. Physiol.* 1959; 14: 669–675. <http://dx.doi.org/10.1097/00132586-196102000-00007>.
 59. Rosenberg O., Seiliev A., Zhuikov A. Lung surfactant: correlation between biophysical characteristic, composition, and therapeutic efficacy. In: *Gregoriadis G. (ed.) Liposome Technology*. 3-rd ed. vol. 3. ch. 17. Informa Healthcare; 2006: 317–345.
 60. Bachofen H., Schürch S., Urbinelli M., Weibel E.R. Relations among alveolar surface tension, surface area, volume and recoil pressure. *J. Appl. Physiol.* 1987; 62 (5): 1878–1891. PMID: 3597262
 61. Schürch S., Goerke J., Clements J.A. Direct determination of volume- and time-dependence of alveolar surface tension in excised lungs. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1978; 75 (7): 3417–3420. PMID: 277943

Review

62. Willson T.A., Bachofen H.A model for mechanical structure of the alveolar duct. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1982; 52 (4): 1064-1070. PMID: 7085408
63. Bachofen H., Schürch S., Michel R.P., Weibel E.R. Experimental hydrostatic pulmonary edema in rabbit lungs. Morphology. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147 (4): 989-996. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm/147.4.989>. PMID: 8466138
64. Bachofen H., Schürch S., Weibel I.R. Experimental hydrostatic pulmonary edema in rabbit lungs. Barrier lesions. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147 (4): 997-1006. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm/147.4.997>. PMID: 8466139
65. Goerke J. Pulmonary surfactant: functions and molecular composition. *Biochim. Biophys. Acta* 1998; 1408 (2-3): 79-89. [http://dx.doi.org/10.1016/S0925-4439\(98\)00060-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0925-4439(98)00060-X). PMID: 9813251
66. Bates S.R., Ibach P.B., Fisher A.B. Phospholipids co-isolated with rat surfactant protein C account for the apparent protein-enhanced uptake of liposomes into lung granular pneumocytes. *Exp. Lung Res.* 1989; 15 (5): 695-708. <http://dx.doi.org/10.3109/01902148909062855>. PMID: 2806192
67. Cocksbutt A., Absalom D., Possmayer F. The role of palmitic acid in pulmonary surfactant: enhancement of surface activity and prevention of inhibition by blood proteins. *Biochim. Biophys. Acta* 1991; 1085 (2): 248-256. [http://dx.doi.org/10.1016/0005-2760\(91\)90101-M](http://dx.doi.org/10.1016/0005-2760(91)90101-M). PMID: 1892895
68. Orgeig S., Daniels C.B. The roles of cholesterol in pulmonary surfactant: insights from comparative and evolutionary studies. *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* 2001; 129 (1): 75-89. [http://dx.doi.org/10.1016/S1095-6433\(01\)00307-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1095-6433(01)00307-5). PMID: 11369535
69. La Force F.M., Kelley W.J., Huber J.L. Inactivation of staphylococci by alveolar macrophages with preliminary observations on the importance of alveolar lining material. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1973; 108 (4): 784-790. PMID: 4582433
70. van Iwaarden F.J., van Golde L.M.J. Pulmonary surfactant and lung defense. In: Robertson B., Taeusch H.W. (eds.). Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease. vol. 84. New York: Marcel Dekker Inc; 1995: 75-84.
71. van Iwaarden J.F., Claassen E., Jewissen S.H., Haagsman H.P., Kraal G. Alveolar macrophages, surfactant lipids, and surfactant protein B regulate the induction of immune responses via the airways. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001; 24 (4): 452-458. <http://dx.doi.org/10.1165/ajrcmb.24.4.4239>. PMID: 11306439
72. Ikegami M. SP-B protects lung from inflammation. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 45-47.
73. Miles P.R., Bowman L., Rao K.M., Baatz J.E., Huffman L. Pulmonary surfactant inhibits LPS-induced nitric oxide production by alveolar macrophages. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (1 Pt 1): 186-196. PMID: 9887071
74. Crouch E., Wright J.R. Surfactant proteins A and D and pulmonary host defense. *Ann. Rev. Physiol.* 2001; 63: 521-534. PMID: 11181966
75. Erpenbeck V.J., Malherbe D.C., Sommer S. Surfactant protein D regulates phagocytosis of Grass pollen-derived starch granules by alveolar macrophages. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 31-32.
76. Hawgood S. The hydrophilic surfactant protein SP-A: Molecular biology, structure and function. In: Robertson B., Van Golde L.M.G., Batenburg J.J. (eds.). Pulmonary surfactant: From molecular biology to clinical practice. Amsterdam: Elsevier; 1992: 33-54.
77. Phelps D.S. Surfactant regulation of host defense function in the lung: a question of balance. *Pediatr. Pathol. Mol. Med.* 2001; 20 (4): 269-274. <http://dx.doi.org/10.1080/152279501750412225>. PMID: 11486734
78. Clark H., Palaniyar N., Strong P., Edmondson J., Hawgood S., Reid K.B. Surfactant protein reduces alveolar macrophage apoptosis in vivo. *J. Immunol.* 2002; 169 (6): 2892-2899. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.169.6.2892>. PMID: 12218102
79. Lewis J., Veldhuizen R. The role of surfactant in the pathophysiology of acute lung injury. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 53-55.
80. Clark J.C., Wert S.E., Bachurski C.J., Stahlman M.T., Stripp B.R., Weaver T.E., Whitsett J.A. Targeted disruption of the surfactant protein B gene disrupts surfactant homeostasis, causing respiratory failure in newborn mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92 (17): 7794-7798. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.92.17.7794>. PMID: 7644495
81. Nogue L.M., Garnier G., Dietz H.C., Singer L., Murphy A.M., deMello D.E., Colten H.R. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. *J. Clin. Invest.* 1994; 93 (4): 1860-1863. PMID: 8163685
82. Melton K.R., Nesselin L.L., Ikegami M., Tichelaar J.W., Clark J.C., Whitsett J.A., Weaver T.E. SP-B deficiency causes respiratory failure in adult mice. *Am. J. Physiol.* 2003; 285 (3): 543-549. PMID: 12639841
83. Cochrane C.G. A critical examination of the role of SP-B in alveolar expansion. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 27-29.
84. Weaver T.E., Conkright J.J. Function of surfactant proteins B and C. *Annu. Rev. Physiol.* 2001; 63: 555-578. PMID: 11181967
85. Reinish M.S., Rozenberg O.A. Bystriy metod opredeleniya fosfolipidov v amnioticheskoj zhidkosti. [Rapid method of determination of phospholipid content in the amniotic fluid]. *Laboratornoe Delo.* 1978; 2: 98-100. PMID: 76014. [In Russ.]
62. Willson T.A., Bachofen H.A model for mechanical structure of the alveolar duct. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1982; 52 (4): 1064-1070. PMID: 7085408
63. Bachofen H., Schürch S., Michel R.P., Weibel E.R. Experimental hydrostatic pulmonary edema in rabbit lungs. Morphology. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147 (4): 989-996. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm/147.4.989>. PMID: 8466138
64. Bachofen H., Schürch S., Weibel I.R. Experimental hydrostatic pulmonary edema in rabbit lungs. Barrier lesions. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147 (4): 997-1006. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm/147.4.997>. PMID: 8466139
65. Goerke J. Pulmonary surfactant: functions and molecular composition. *Biochim. Biophys. Acta* 1998; 1408 (2-3): 79-89. [http://dx.doi.org/10.1016/S0925-4439\(98\)00060-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0925-4439(98)00060-X). PMID: 9813251
66. Bates S.R., Ibach P.B., Fisher A.B. Phospholipids co-isolated with rat surfactant protein C account for the apparent protein-enhanced uptake of liposomes into lung granular pneumocytes. *Exp. Lung Res.* 1989; 15 (5): 695-708. <http://dx.doi.org/10.3109/01902148909062855>. PMID: 2806192
67. Cocksbutt A., Absalom D., Possmayer F. The role of palmitic acid in pulmonary surfactant: enhancement of surface activity and prevention of inhibition by blood proteins. *Biochim. Biophys. Acta* 1991; 1085 (2): 248-256. [http://dx.doi.org/10.1016/0005-2760\(91\)90101-M](http://dx.doi.org/10.1016/0005-2760(91)90101-M). PMID: 1892895
68. Orgeig S., Daniels C.B. The roles of cholesterol in pulmonary surfactant: insights from comparative and evolutionary studies. *Comp. Biochem. Physiol. A. Mol. Integr. Physiol.* 2001; 129 (1): 75-89. [http://dx.doi.org/10.1016/S1095-6433\(01\)00307-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1095-6433(01)00307-5). PMID: 11369535
69. La Force F.M., Kelley W.J., Huber J.L. Inactivation of staphylococci by alveolar macrophages with preliminary observations on the importance of alveolar lining material. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1973; 108 (4): 784-790. PMID: 4582433
70. van Iwaarden F.J., van Golde L.M.J. Pulmonary surfactant and lung defense. In: Robertson B., Taeusch H.W. (eds.). Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease. vol. 84. New York: Marcel Dekker Inc; 1995: 75-84.
71. van Iwaarden J.F., Claassen E., Jewissen S.H., Haagsman H.P., Kraal G. Alveolar macrophages, surfactant lipids, and surfactant protein B regulate the induction of immune responses via the airways. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001; 24 (4): 452-458. <http://dx.doi.org/10.1165/ajrcmb.24.4.4239>. PMID: 11306439
72. Ikegami M. SP-B protects lung from inflammation. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 45-47.
73. Miles P.R., Bowman L., Rao K.M., Baatz J.E., Huffman L. Pulmonary surfactant inhibits LPS-induced nitric oxide production by alveolar macrophages. *Am. J. Physiol.* 1999; 276 (1 Pt 1): 186-196. PMID: 9887071
74. Crouch E., Wright J.R. Surfactant proteins A and D and pulmonary host defense. *Ann. Rev. Physiol.* 2001; 63: 521-534. PMID: 11181966
75. Erpenbeck V.J., Malherbe D.C., Sommer S. Surfactant protein D regulates phagocytosis of Grass pollen-derived starch granules by alveolar macrophages. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 31-32.
76. Hawgood S. The hydrophilic surfactant protein SP-A: Molecular biology, structure and function. In: Robertson B., Van Golde L.M.G., Batenburg J.J. (eds.). Pulmonary surfactant: From molecular biology to clinical practice. Amsterdam: Elsevier; 1992: 33-54.
77. Phelps D.S. Surfactant regulation of host defense function in the lung: a question of balance. *Pediatr. Pathol. Mol. Med.* 2001; 20 (4): 269-274. <http://dx.doi.org/10.1080/152279501750412225>. PMID: 11486734
78. Clark H., Palaniyar N., Strong P., Edmondson J., Hawgood S., Reid K.B. Surfactant protein reduces alveolar macrophage apoptosis in vivo. *J. Immunol.* 2002; 169 (6): 2892-2899. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.169.6.2892>. PMID: 12218102
79. Lewis J., Veldhuizen R. The role of surfactant in the pathophysiology of acute lung injury. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 53-55.
80. Clark J.C., Wert S.E., Bachurski C.J., Stahlman M.T., Stripp B.R., Weaver T.E., Whitsett J.A. Targeted disruption of the surfactant protein B gene disrupts surfactant homeostasis, causing respiratory failure in newborn mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92 (17): 7794-7798. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.92.17.7794>. PMID: 7644495
81. Nogue L.M., Garnier G., Dietz H.C., Singer L., Murphy A.M., deMello D.E., Colten H.R. A mutation in the surfactant protein B gene responsible for fatal neonatal respiratory disease in multiple kindreds. *J. Clin. Invest.* 1994; 93 (4): 1860-1863. PMID: 8163685
82. Melton K.R., Nesselin L.L., Ikegami M., Tichelaar J.W., Clark J.C., Whitsett J.A., Weaver T.E. SP-B deficiency causes respiratory failure in adult mice. *Am. J. Physiol.* 2003; 285 (3): 543-549. PMID: 12639841
83. Cochrane C.G. A critical examination of the role of SP-B in alveolar expansion. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 27-29.
84. Weaver T.E., Conkright J.J. Function of surfactant proteins B and C. *Annu. Rev. Physiol.* 2001; 63: 555-578. PMID: 11181967
85. Cogo P.E., Zimmermann L.J., Pesavento R., Sacchetto E., Burighel A., Rosso F., Badon T., Verlato G., Carnielli V.P. Surfactant kinetics in preterm infants on mechanical ventilation who did and did not devel-

85. *Рейнш М.С., Розенберг О.А.* Быстрый метод определения фосфолипидов в амниотической жидкости. *Лабораторное дело.* 1978; 2: 98–100. PMID: 76014
86. *Cogo P.E., Zimmermann L.J., Pesavento R., Sacchetto E., Burighel A., Rosso F., Badoon T., Verlato G., Carnielli V.P.* Surfactant kinetics in preterm infants on mechanical ventilation who did and did not develop bronchopulmonary dysplasia. *Crit. Care Med.* 2003; 1 (5): 1532–1538. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000063043.25167.99>. PMID: 12771629
87. *Awasthi S., Coalson J.J., Crouch E., Yang F., King R.J.* Surfactant proteins A and D in premature baboons with chronic lung injury (Bronchopulmonary dysplasia). Evidence for an inhibition of secretion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (3): 942–949. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9806061>. PMID: 10471623
88. *Ballard P.L., Merrill J.D., Truog W.E., Godinez R.I., Godinez M.H., McDevitt T.M., Ning Y., Golombek S.G., Parton L.A., Luan X., Cnaan A., Ballard R.A.* Surfactant function and composition in premature infants treated with inhaled nitric oxide. *Pediatrics.* 2007; 120 (2): 346–353. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-0095>. PMID: 17671061
89. *Сидорова И.С., Макаров И.О., Эдокова А.Б., Макарова И.И.* О риске развития аспирационного синдрома у новорожденных. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* 2000; 45 (3): 13–16.
90. *Володин Н.Н. (ред.).* Неонатология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР–Медиа; 2007: 848.
91. *Шабалов Н.П.* Неонатология. Учебное пособие. т. 1. 3-е изд. М.: МЕДпресс-Информ; 2004: 608.
92. *Greene K.E., Wright J.R., Steinberg K.P., Ruzinski J.T., Caldwell E., Wong W.B., Hull W., Whitsett J.A., Akino T., Kuroki Y., Nagae H., Hudson L.D., Martin T.R.* Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (6): 843–1850. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.160.6.9901117>. PMID: 10588595
93. *Schmidt R., Markart P., Ruppert C., Wygrecka M., Kuchenbuch T., Walrath D., Seeger W., Guenther A.* Time-dependent changes in pulmonary surfactant function and composition in ARDS due to pneumonia or aspiration. *Respir. Res.* 2007; 8: 55–66. PMID: 17662121
94. *Pison U., Seeger W., Buchhorn R., Joka T., Brand M., Obertacke U., Neuhoef H., Schmit-Neuerburg K.P.* Surfactant abnormalities in patients with respiratory failure after multiple trauma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140 (4): 1033–1039. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/140.4.1033>. PMID: 2802366
95. *Hillman N.H., Kallapur S.G., Pillow J.J., Nitsos I., Polglase G.R., Ikegami M., Jobe A.H.* Inhibitors of inflammation and endogenous surfactant pool size as modulators of lung injury with initiation of ventilation in preterm sheep. *Respir. Res.* 2010; 11: 151–160. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-11-151>. PMID: 21034485
96. *Schmidt R., Meier U., Yabyt-Perez M., Walrath D., Grimminger F., Seeger W., Günther A.* Alteration of fatty acid profiles in different pulmonary surfactant phospholipids in acute respiratory distress syndrome and pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (1): 95–100. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.1.9903029>. PMID: 11208632
97. *Seeger W., Günther A., Thede C.* Differential sensitivity to fibrinogen inhibition of SP-C- vs. SP-B-based surfactants. *Am. J. Physiol.* 1992; 262 (3 Pt 1): L286–L291. PMID: 1550251
98. *Seeger W., Stohr G., Wolf H.R.* Alteration of surfactant function due to protein leakage: special interaction with fibrin monomer. *J. Appl. Physiol.* 1985; 58 (2): 326–338. PMID: 3838543
99. *Günther A., Schmidt R., Harodt J., Schmehl T., Walrath D., Ruppert C., Grimminger F., Seeger W.* Bronchoscopic administration of bovine natural surfactant in ARDS and septic shock: impact of biophysical and biochemical surfactant properties. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (5): 797–804. PMID: 12030716
100. *Hohlfeld J.M.* Potential role of surfactant in asthma. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 44–45.
101. *Cheng G., Ueda T., Sugiyama K., Toda M., Fukuda T.* Compositional and functional changes of pulmonary surfactant in a guinea-pig model of chronic asthma. *Respir. Med.* 2001; 95 (3): 180–186. <http://dx.doi.org/10.1053/rmed.2000.1012>. PMID: 11266234
102. *Cheng G., Ueda T., Numao T., Kuroki Y., Nakajima H., Fukushima Y., Motojima S., Fukuda T.* Increased levels of surfactant protein A and D in bronchoalveolar lavage fluids in patients with bronchial asthma. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (5): 831–835. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00.16583100>. PMID: 11153579
103. *Hohlfeld J.M.* The role of pulmonary surfactant in asthma. Major components of surfactant (functions). *Respir. Res.* 2002; 3: 4–12.
104. *Kudo K., Sano H., Takahashi H., Kuronuma K., Yokota S., Fujii N., Shimada K., Yano I., Kumazawa Y., Voelker D.R., Abe S., Kuroki Y.* Pulmonary collectins enhance phagocytosis of Mycobacterium avium through increased activity of mannose receptor. *J. Immunol.* 2004; 172 (12): 7592–7602. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.172.12.7592>. PMID: 15187139
105. *Spragg R.G., Taut F.J., Lewis J.F., Schenk P., Ruppert C., Dean N., Krell K., Karabis A., Günther A.* Recombinant surfactant protein C-based surfactant for patients with severe direct lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (8): 1055–1061. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201009-1424OC>. PMID: 21148720
106. *Jang C.H., Cho Y.B., Oh S.E., Choi J.U., Park H., Choi C.H.* Effect of nebulized bovine surfactant for experimental otitis media with effusion. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 2010; 3 (1): 13–17. <http://dx.doi.org/10.3342/ceo.2010.3.1.13>. PMID: 20379396
- op bronchopulmonary dysplasia. *Crit. Care Med.* 2003; 1 (5): 1532–1538. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000063043.25167.99>. PMID: 12771629
87. *Awasthi S., Coalson J.J., Crouch E., Yang F., King R.J.* Surfactant proteins A and D in premature baboons with chronic lung injury (Bronchopulmonary dysplasia). Evidence for an inhibition of secretion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (3): 942–949. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.160.3.9806061>. PMID: 10471623
88. *Ballard P.L., Merrill J.D., Truog W.E., Godinez R.I., Godinez M.H., McDevitt T.M., Ning Y., Golombek S.G., Parton L.A., Luan X., Cnaan A., Ballard R.A.* Surfactant function and composition in premature infants treated with inhaled nitric oxide. *Pediatrics.* 2007; 120 (2): 346–353. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-0095>. PMID: 17671061
89. *Sidorova I.S., Makarov I.O., Edokova A.B., Makarova I.I.* O riske razvitiya aspiratsionnogo sindroma u novorozhdennykh. [Risk for neonatal aspiration syndrome]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii.* 2000; 45 (3): 13–16. [In Russ.]
90. *Volodin N.N. (red.).* Neonatologiya. Natsionalnoe rukovodstvo. [Neonatology. National guide]. Moscow: GEOTAR–Media; 2007: 848. [In Russ.]
91. *Shabalov N.P.* Neonatologiya. Uchebnoe posobie. t.1. 3-e izd. [Neonatology. A text-book. v. 1, 3rd ed.]. Moscow: MEDpress-Inform; 2004: 608. [In Russ.]
92. *Greene K.E., Wright J.R., Steinberg K.P., Ruzinski J.T., Caldwell E., Wong W.B., Hull W., Whitsett J.A., Akino T., Kuroki Y., Nagae H., Hudson L.D., Martin T.R.* Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (6): 843–1850. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.160.6.9901117>. PMID: 10588595
93. *Schmidt R., Markart P., Ruppert C., Wygrecka M., Kuchenbuch T., Walrath D., Seeger W., Guenther A.* Time-dependent changes in pulmonary surfactant function and composition in ARDS due to pneumonia or aspiration. *Respir. Res.* 2007; 8: 55–66. PMID: 17662121
94. *Pison U., Seeger W., Buchhorn R., Joka T., Brand M., Obertacke U., Neuhoef H., Schmit-Neuerburg K.P.* Surfactant abnormalities in patients with respiratory failure after multiple trauma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140 (4): 1033–1039. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/140.4.1033>. PMID: 2802366
95. *Hillman N.H., Kallapur S.G., Pillow J.J., Nitsos I., Polglase G.R., Ikegami M., Jobe A.H.* Inhibitors of inflammation and endogenous surfactant pool size as modulators of lung injury with initiation of ventilation in preterm sheep. *Respir. Res.* 2010; 11: 151–160. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-11-151>. PMID: 21034485
96. *Schmidt R., Meier U., Yabyt-Perez M., Walrath D., Grimminger F., Seeger W., Günther A.* Alteration of fatty acid profiles in different pulmonary surfactant phospholipids in acute respiratory distress syndrome and pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (1): 95–100. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.1.9903029>. PMID: 11208632
97. *Seeger W., Günther A., Thede C.* Differential sensitivity to fibrinogen inhibition of SP-C- vs. SP-B-based surfactants. *Am. J. Physiol.* 1992; 262 (3 Pt 1): 286–291. PMID: 1550251
98. *Seeger W., Stohr G., Wolf H.R.* Alteration of surfactant function due to protein leakage: special interaction with fibrin monomer. *J. Appl. Physiol.* 1985; 58 (2): 326–338. PMID: 3838543
99. *Günther A., Schmidt R., Harodt J., Schmehl T., Walrath D., Ruppert C., Grimminger F., Seeger W.* Bronchoscopic administration of bovine natural surfactant in ARDS and septic shock: impact of biophysical and biochemical surfactant properties. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (5): 797–804. PMID: 12030716
100. *Hohlfeld J.M.* Potential role of surfactant in asthma. *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol.* 2004; 13 (1): 44–45.
101. *Cheng G., Ueda T., Sugiyama K., Toda M., Fukuda T.* Compositional and functional changes of pulmonary surfactant in a guinea-pig model of chronic asthma. *Respir. Med.* 2001; 95 (3): 180–186. <http://dx.doi.org/10.1053/rmed.2000.1012>. PMID: 11266234
102. *Cheng G., Ueda T., Numao T., Kuroki Y., Nakajima H., Fukushima Y., Motojima S., Fukuda T.* Increased levels of surfactant protein A and D in bronchoalveolar lavage fluids in patients with bronchial asthma. *Eur. Respir. J.* 2000; 16 (5): 831–835. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00.16583100>. PMID: 11153579
103. *Hohlfeld J.M.* The role of pulmonary surfactant in asthma. Major components of surfactant (functions). *Respir. Res.* 2002; 3: 4–12.
104. *Kudo K., Sano H., Takahashi H., Kuronuma K., Yokota S., Fujii N., Shimada K., Yano I., Kumazawa Y., Voelker D.R., Abe S., Kuroki Y.* Pulmonary collectins enhance phagocytosis of Mycobacterium avium through increased activity of mannose receptor. *J. Immunol.* 2004; 172 (12): 7592–7602. <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.172.12.7592>. PMID: 15187139

Review

105. Spragg R.G., Taut F.J., Lewis J.F., Schenk P., Ruppert C., Dean N., Krell K., Karabinis A., Günther A. Recombinant surfactant protein C-based surfactant for patients with severe direct lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (8): 1055–1061. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201009-1424OC>. PMID: 21148720
106. Jang C.H., Cho Y.B., Oh S.E., Choi J.U., Park H., Choi C.H. Effect of nebulized bovine surfactant for experimental otitis media with effusion. *Clin. Exp. Otorhinolaryngol.* 2010; 3 (1): 13–17. <http://dx.doi.org/10.3342/ceo.2010.3.1.13>. PMID: 20379396
107. Розенберг О.А., Данилов Л.Н., Волчков В.А., Лебедева Е.С., Дубровская В.Ф., Валькович А.А., Клестова О.М., Кириллов Ю.А., Сеилюев А.А., Шалдзыян А.А., Лошакова Л.В., Шульга А.Э. Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов легочного сурфактанта. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 1998; 126 (10): 455–458. PMID: 9825150
108. Taesch H.W., Karen L.U., Ramirez-Schremp D. Improving pulmonary surfactants. *Acta Pharmacol. Sin.* 2002; 11: 15–18.
109. Günther A., Seeger W. Resistance to surfactant inactivation. In: Robertson B., Taesch H.W. (eds.). *Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease.* vol. 84. New York: Marcel Dekker Inc; 1995: 269–279.
110. Ikegami M., Agata Y., Elkady T., Hallman M., Berry D., Jobe A. Comparison of four surfactants: in vitro surface properties and responses of preterm lambs to treatment at birth. *Pediatrics.* 1987; 79 (1): 38–46. PMID: 3642431
111. Seeger W., Stöhr G., Wolf H.R., Neuhofer H. Alteration of surfactant function due to protein leakage: special interaction with fibrin monomer. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1985; 58 (2): 326–338. PMID: 3838543
112. Приказ Минздрава РФ № 318 «О переходе на рекомендованные Всемирной Организацией Здравоохранения критерии живорождения и мертворождения» от 4 декабря 1992 г.
113. Никитина Т. Экстремалы по жизни. *Московский комсомолец.* 18.01.2012. <http://ulan.mk.ru/article/2012/01/18/661578-ekstremalyi-po-zhizni.html>.
114. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада — X; 2001: 640.
115. Шниткова Е.В., Бурцев Е.М., Новиков А.Е., Философова М.С. Нервно-психическое здоровье детей, перенесших перинатальное поражение нервной системы. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2000; 100 (3): 57–59. PMID: 10758651
116. Arnold C. A multicenter, randomized trial comparing synthetic surfactant with modified bovine surfactant extract in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. Vermont-Oxford Neonatal Network. *Pediatrics.* 1996; 97 (1): 1–16. PMID: 8545199
117. Soll R., Ozek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 1: CD000141. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000141.pub2>. PMID: 19160177
118. Guardia C.G., Moya F.R., Sinha S., Simmons P.D., Segal R., Greenspan J.S. A pharmaco-economic analysis of in-hospital costs resulting from reintubation in preterm infants treated with lucinactant, beractant, or poractant alfa. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2012; 17 (3): 220–227. <http://dx.doi.org/10.5863/1551-6776-17.3.220>. PMID: 23258964
119. Guardia C.G., Moya F.R., Sinha S., Gadzinowski J., Donn S.M., Simmons P., Segal R. Reintubation and risk of morbidity and mortality in preterm infants after surfactant replacement therapy. *J. Neonat. Perinat. Med.* 2011; 4 (2): 101–109. <http://dx.doi.org/10.3233/NPM-2011-2736>.
120. Velaphi S. Сравнение эффекта раннего и селективного лечения респираторного дистресс-синдрома (РДС) сурфактантом у новорожденных. Комментарий. Библиотека Репродуктивного Здоровья ВОЗ (последняя редакция: 1 сентября 2010 г.). Женева: ВОЗ; 2010.
121. Русанов С.Ю., Черданцева Г.А., Антонов А.Г., Розенберг О.А. Сравнительная эффективность эндотрахеального ингаляционного и микроструйного введения сурфактанта-BL в комплексном лечении тяжелого РДС у недоношенных новорожденных. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.* 2003; 48 (1): 26–31.
122. Ионов О.В. Высокочастотная осцилляционная вентиляция легких в комплексной терапии тяжелых дыхательных нарушений у новорожденных с болезнью гиалиновых мембран и врожденной пневмонией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2003: 24.
123. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В. Влияние экзогенных сурфактантов на показатели газового состава крови у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Общая реаниматология.* 2007; 3 (3): 59–64.
124. Кривчанская Л.Ф., Ротару Д.И., Иешану В.И., Пынзарь Л.С., Брункь Л.И. Безопасность и эффективность профилактического и терапевтического болюсного введения препарата Сурфактант-БЛ. Мат-лы I Всерос. конгр. «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». Москва, 2–5 декабря 2008 г. М.; 2008: 40.
107. Rozenberg O.A., Danilov L.N., Volchkov V.A., Lebedeva E.S., Dubrovskaya V.F., Valkovich A.A., Klestova O.M., Kirillov Yu.A., Seiliev A.A., Shaldzhyan A.A., Loshakova L.V., Shulga A.E. Farmakologicheskie svoystva i terapevticheskaya aktivnost otechestvennykh preparatov legochnogo surfaktanta. [Pharmacological properties and therapeutic efficacy of the domestic preparations of lung surfactants]. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny.* 1998; 126 (10): 455–458. PMID: 9825150. [In Russ.]
108. Taesch H.W., Karen L.U., Ramirez-Schremp D. Improving pulmonary surfactants. *Acta Pharmacol. Sin.* 2002; 11: 15–18.
109. Günther A., Seeger W. Resistance to surfactant inactivation. In: Robertson B., Taesch H.W. (eds.). *Surfactant therapy for lung disease. Lung biology in health and disease.* vol. 84. New York: Marcel Dekker Inc; 1995: 269–279.
110. Ikegami M., Agata Y., Elkady T., Hallman M., Berry D., Jobe A. Comparison of four surfactants: in vitro surface properties and responses of preterm lambs to treatment at birth. *Pediatrics.* 1987; 79 (1): 38–46. PMID: 3642431
111. Seeger W., Stöhr G., Wolf H.R., Neuhofer H. Alteration of surfactant function due to protein leakage: special interaction with fibrin monomer. *J. Appl. Physiol.* (1985). 1985; 58 (2): 326–338. PMID: 3838543
112. Prikaz Minzdrava RF № 318 «O perekhode na rekomendovannyye Vsemirnoi Organizatsii Zdravookhraneniya kriterii zhivorozhdeniya i mertvorozhdeniya» ot 4 dekabrya 1992 g. [Ministry of Health of the Russian Federation Order No. 318 "On transition to the live and still birth criteria recommended by the World Health Organization" dated December 4, 1992]. [In Russ.]
113. Nikitina T. Ekstremaly po zhizni. [Extreme life babies]. *Moskovskiy Komsomolets.* 18.01.2012. <http://ulan.mk.ru/article/2012/01/18/661578-ekstremalyi-po-zhizni.html>. [In Russ.]
114. Barashnev Yu.I. Perinatalnaya nevrologiya. [Perinatal neurology]. Moscow: Triada — X; 2001: 640. [In Russ.]
115. Shnitkova E.V., Burtsev E.M., Novikov A.E., Filosofova M.S. Nervno-psikhicheskoe zdorovye detei, perenesshikh perinatalnoe porazhenie nervnoi sistemy. [Nervous-mental health of children who had perinatal damage of the nervous system]. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Imeni S.S. Korsakova.* 2000; 100 (3): 57–59. PMID: 10758651. [In Russ.]
116. Arnold C. A multicenter, randomized trial comparing synthetic surfactant with modified bovine surfactant extract in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. Vermont-Oxford Neonatal Network. *Pediatrics.* 1996; 97 (1): 1–16. PMID: 8545199
117. Soll R., Ozek E. Multiple versus single doses of exogenous surfactant for the prevention or treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 1: CD000141. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000141.pub2>. PMID: 19160177
118. Guardia C.G., Moya F.R., Sinha S., Simmons P.D., Segal R., Greenspan J.S. A pharmaco-economic analysis of in-hospital costs resulting from reintubation in preterm infants treated with lucinactant, beractant, or poractant alfa. *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.* 2012; 17 (3): 220–227. <http://dx.doi.org/10.5863/1551-6776-17.3.220>. PMID: 23258964
119. Guardia C.G., Moya F.R., Sinha S., Gadzinowski J., Donn S.M., Simmons P., Segal R. Reintubation and risk of morbidity and mortality in preterm infants after surfactant replacement therapy. *J. Neonat. Perinat. Med.* 2011; 4 (2): 101–109. <http://dx.doi.org/10.3233/NPM-2011-2736>.
120. Velaphi S. Sravnenie efekta rannego i selektivnogo lecheniya respiratornogo distress-sindroma (RDS) surfaktantom u novorozhdennykh. Kommentarii. Biblioteka Reprodukivnogo Zdorovya VOZ (poslednyaya redaktsiya: 1 sentyabrya 2010 g.). [Comparison of the effect of early and selective treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Annotation. The WHO Reproductive Health Library (latest revision, 1 September 2010)]. Geneva: WHO; 2010. [In Russ.]
121. Rusanov S.Yu., Cherdantseva G.A., Antonov A.G., Rozenberg O.A. Sravnitel'naya effektivnost endotrakhealnogo ingalyatsionnogo i mikrostruynogo vvedeniya surfaktanta-BL v kompleksnom lechenii tyazhelogo RDS u nedonoshennykh novorozhdennykh. [Comparative efficiency of the endotracheal inhalation and microjet administrations of surfactant-BL in the combination treatment of severe RDS in premature neonatal infants]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii.* 2003; 48 (1): 26–31. [In Russ.]
122. Ionov O.V. Vysokochastotnaya ostillyatornaya ventilyatsiya legkikh v kompleksnoi terapii tyazhelykh dykhatelnykh narushenii u novorozhdennykh s boleznью gialinovykh membran i vrozhdennoi pnevmonii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. [High-frequency oscillatory mechanical ventilation in the combination therapy of severe respiratory disorders in newborn babies with hyaline membrane disease and congenital pneumonia. Abstract of Cand. Med. Sci. Thesis]. Moscow, 2003: 24. [In Russ.]
123. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V. Vliyaniye ekzogennykh surfaktantov na pokazateli gazovogo sostava krovi u novorozhdennykh s respiratornym distress-sindromom. *Obshchaya Reanimatologiya.* [Effects of exogenous surfactants on the parameters of blood gas composition in neonatal respiratory distress syndrome. *General Reanimatology*]. 2007; 3 (3): 59–64. [In Russ.]
124. Krivchanskaya L.F., Rotaru D.I., Ieshanu V.I., Pynzar L.S., Brunk L.I. Bezopasnost i effektivnost profilakticheskogo i terapevticheskogo bolusnogo vvedeniya preparata Surfaktant-BL. Materialy 1-go Vserossiyskogo kongressa "Anesteziya i reanimatsiya v akusherstve i neonatologii". Moskva, 2–5 dekabrya 2008 g. [The safety and effi-

125. Володин Н.Н. (ред.). Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Методические рекомендации. М.; 2008: 24.
126. Колесниченко А.П., Кузнецова И.В., Александрович Ю.С. Методические рекомендации по ведению новорожденных с РДС. Обсуждены и одобрены на 4-м Междунар. конгр. по респираторной поддержке, Красноярск, 14-17 сентября 2013 г. Красноярск; 2013: 36.
127. Володин Н.Н. (ред.). Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Методические рекомендации. М.; 2014: 72.
128. Нестерова Л.А., Папченко А.С., Басалкевич М.А., Кольчева Е.В., Тихоненко О.А., Роголева Т.Е. Бронхолегочная патология у недоношенных детей с применением экзогенного сурфактанта «Куро-сурф». *Забайкальский мед. вестник*. 2006; 2: 10–12.
129. Немец В.Д., Тимофеева О.А., Коццева А.А., Тюменцева А.А. Болюсное введение Сурфактанта-БЛ для лечения легочной патологии новорожденных, обусловленной вторичным дефицитом сурфактанта. Мат-лы 1-го Всерос. конгр. «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». Москва, 2–5 декабря 2008 г. М.; 2008: 42–43.
130. Виноградова И.В., Никифорова Г.И. Применение Сурфактанта-БЛ у новорожденных с синдромом аспирации мекония. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. 2011; 56 (4): 15–19.
131. Немец В.Д., Коццева А.А., Тюменцева А.А., Котов П.В. Концепция «открытых легких» и сурфактант-терапия респираторного дистресс-синдрома новорожденных. Мат-лы 3-го Всерос. конгр. «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». Москва, 27–30 ноября 2012 г. М.; 2012: 93–95.
132. Романенко В.А., Романенко К.В., Розенберг О.А., Богачев Н.Ю., Аверин А.П. Оценка эффективности отечественного сурфактанта в комплексном лечении дыхательной недостаточности у новорожденных детей. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии* 2001; 46 (1): 22–25.
133. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: ранняя диагностика, профилактика, лечение. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (3): 95–102.
134. Kusuda S., Fujimura M., Sakuma I., Aotani H., Kabe K., Itani Y., Ichiba H., Matsunami K., Nishida H.; Neonatal Research Network, Japan. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics*. 2006; 118 (4): e1130–e1138. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-2724>. PMID: 16950943
135. Laughon M., Bose C., Moya F., Aschner J., Donn S.M., Morabito C., Cummings J.J., Segal R., Guardia C., Liu G.; Surfaxin Study Group. A pilot randomized, controlled trial of later treatment with a peptide-containing, synthetic surfactant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2009; 123 (1): 89–96. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-2680>. PMID: 19117865
136. Рындин А.Ю., Антонов А.Г. Способ профилактики бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Патент РФ на изобретение №2416388.
137. Виноградова И.В., Белова А.Н., Виноградов Д.А., Волчков В.А., Сейлиев А.А., Розенберг О.А. Когда начинать профилактику БЛД у новорожденных с помощью сурфактант-терапии? Мат-лы 3-го Всерос. конгр. «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». Москва, 27–30 ноября 2012 г. М.; 2012: 27–29.
138. Perepelitsa S.A., Luchina A.A. Inhalation surfactant therapy of newborn infants with prolonged artificial lung ventilation. Internationaler Kongress Fachmesse. Hanover, 5-6 June 2014. 124-126.
139. Nesterova L.A., Panchenko A.S., Basalkevich M.A., Kolycheva E.V., Tikhonenko O.A., Rogaleva T.E. Bronkholegocchnaya patologiya u nedonoshennykh detei s primeneniem ekzogenogo surfaktanta "Kurosuf". [Use of the exogenous surfactant Curosurf in premature babies with bronchopulmonary disease]. *Zabaikalsky Meditsinsky Vestnik*. 2006; 2: 10–12. [In Russ.]
140. Nemets V.D., Timofeyeva O.A., Koptseva A.A., Tyumentseva A.A. Bolysnoe vvedenie Surfaktanta-BL dlya lecheniya legochnoi patologii novorozhdennykh, obuslovennoi vtorichnym defitsitom surfaktanta. Materialy 1-go Vserossiiskogo kongressa "Anesteziya i reanimatsiya v akusherstve i neonatologii". Moskva, 2–5 dekabrya 2008 g. [Bolus Surfactant-BL administration for the treatment of neonatal lung disease caused by secondary surfactant deficiency. Proceedings of the 1st All-Russian Congress on Anesthesia and Resuscitation in Obstetrics and Neonatology. Moscow, 2-5 December 2008]. Moscow; 2008: 42–43. [In Russ.]
141. Vinogradova I.V., Nikiforova G.I. Primenenie Surfaktanta BL u novorozhdennykh s sindromom aspiratsii mekoniya. [Use of Surfactant-BL in neonatal infants with meconium aspiration syndrome]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii*. 2011; 56 (4): 15-19. [In Russ.]
142. Nemets V.D., Koptseva A.A., Tyumentseva A.A., Kotov P.V. Kontsepsiya "otkrytykh legkikh" i surfaktant-terapiya rеспираторного distress-sindroma novorozhdennykh. Materialy 3-go Vserossiiskogo kongressa "Anesteziya i reanimatsiya v akusherstve i neonatologii". Moskva, 27–30 noyabrya 2012 g. [The open lung concept and surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome. Proceedings of the 3rd All-Russian Congress on Anesthesia and Resuscitation in Obstetrics and Neonatology. Moscow, 27-30 November 2012]. Moscow; 2012: 93–95. [In Russ.]
143. Romanenko V.A., Romanenko K.V., Rozenberg O.A., Bogachev N.Yu., Averin A.P. Otsenka effektivnosti otechestvennogo surfaktanta v kompleksnom lechenii dykhatelnoi nedostatochnosti u novorozhdennykh detei. [Evaluation of a Russian surfactant in the combination treatment of neonatal respiratory failure]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii*. 2001; 46 (1): 22–25. [In Russ.]
144. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V. Respiratornyi distress-sindrom novorozhdennykh: rannyya diagnostika, profilaktika, lechenie. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Neonatal respiratory distress syndrome: early diagnosis, prevention, and treatment. *General Reanimatology*]. 2012; 8 (3): 95-102. [In Russ.]
145. Kusuda S., Fujimura M., Sakuma I., Aotani H., Kabe K., Itani Y., Ichiba H., Matsunami K., Nishida H.; Neonatal Research Network, Japan. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. *Pediatrics*. 2006; 118 (4): e1130–e1138. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-2724>. PMID: 16950943
146. Laughon M., Bose C., Moya F., Aschner J., Donn S.M., Morabito C., Cummings J.J., Segal R., Guardia C., Liu G.; Surfaxin Study Group. A pilot randomized, controlled trial of later treatment with a peptide-containing, synthetic surfactant for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2009; 123 (1): 89–96. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-2680>. PMID: 19117865
147. Ryndin A.Yu., Antonov A.G. Sposob profilaktiki bronkholegochnoi displazii u novorozhdennykh s ochen nizkoi i ekstremalno nizkoi massoi tela pri rozhdenii. Patent RF na izobretenie №2416388. [A procedure for prevention of bronchopulmonary dysplasia in very low and extremely low birth weight neonatal infants. RF patent for invention No. 2416388]. [In Russ.]
148. Vinogradova I.V., Belova A.N., Vinogradov D.A., Volchkov V.A., Seiliev A.A., Rozenberg O.A. Kogda nachinat profilaktiku BLD u novorozhdennykh s pomoshchyu surfaktant-terapii? Materialy 3-go Vserossiiskogo kongressa «Anesteziya i reanimatsiya v akusherstve i neonatologii». Moskva, 27–30 noyabrya 2012 g. [When should surfactant therapy start for the prevention of BPD in neonates? Proceedings of the 3rd All-Russian Congress on Anesthesia and Resuscitation in Obstetrics and Neonatology. Moscow, 27-30 November 2012]. Moscow; 2012: 27–29. [In Russ.]
149. Perepelitsa S.A., Luchina A.A. Inhalation surfactant therapy of newborn infants with prolonged artificial lung ventilation. Internationaler Kongress Fachmesse. Hanover, 5–6 June 2014. 124-126.

Submitted 29.01.2014