

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЕРФТОРУГЛЕРОДНЫХ ЖИДКОСТЕЙ В ЛЕЧЕНИИ
РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Баринов В.А.^{1,5}, Бонитенко Е.Ю.^{2,3}, Белякова Н.А.¹, Родченкова П.В.², Тоньшин А.А.²,

Панфилов А.В.⁴, Бала А.М.⁴, Головкин А.И.¹, Шилов В.В.⁵

¹ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова
Федерального медико-биологического агентства»

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф.
Измерова»

³ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет»,

⁴Фонд перспективных исследований

⁵ФГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.
Мечникова»

Резюме. Несмотря на совершенствование фармакологических и немедикаментозных методов лечения острого респираторного дистресс-синдрома, смертность при этой патологии остается достаточно высокой. Актуальным направлением терапии острого респираторного дистресс-синдрома является разработка и внедрение в клиническую практику различных вариантов жидкостной вентиляции легких с использованием перфторуглеродных органических соединений. К достоинствам данного направления, во многом обусловленным уникальными физико-химическими и газотранспортными свойствами перфторуглеродных жидкостей, относят улучшение доставки кислорода, повышение эластичности легких, устранение условий для формирования ателектазов, а также противовоспалительное действие. В обзоре представлены основные данные о результатах применения перфторуглеродных жидкостей в качестве средств для лечения острого респираторного дистресс-синдрома путем осуществления различных вариантов медицинской технологии жидкостной вентиляции легких, опубликованные в зарубежной и отечественной литературе в последние 50 лет. Определены перспективные направления экспериментальных исследований по обоснованию использования перфторуглеродных жидкостей в качестве средств для терапии острого респираторного дистресс-синдрома и разработки новых медицинских технологий лечения тяжелой бронхолегочной патологии с помощью жидкостной вентиляции легких.

Ключевые слова: перфторуглеродные жидкости, острый респираторный дистресс-синдром, частичная жидкостная вентиляция легких, полная жидкостная вентиляция легких,

экспериментальная терапия, лечение взрослых пациентов, лечение педиатрических пациентов.

**PERFLUOROCARBON FLUIDS IN THE TREATMENT OF RESPIRATORY DISTRESS
SYNDROME
(LITERATURE REVIEW)**

Barinov V.A.^{1,5}, Bonitenko E.U.^{2,3}, Belyakova N.A.¹, Rodchenkova P.V.², Tonshin A.A.², Panfilov A.V.⁴, Bala A.M.⁴, Golovko A.I.¹, Shilov V.V.⁵

¹*FGBI «Scientific and Clinical Center of Toxicology named after S.N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency»*

²*FGBNU "Scientific Research Institute of Occupational Medicine named after N.F. Izmerov"*

³*FGAOU GU «Sevastopol State University»*

⁴*Foundation for Advanced Study*

⁵*FU GU "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation*

Resume. Despite the improvement of pharmacological and non-drug methods of treating acute respiratory distress syndrome, mortality in this pathology remains quite high. The actual direction of treatment of acute respiratory distress syndrome is the development and introduction into clinical practice of various options of liquid ventilation of the lungs using perfluorocarbon organic compounds. The advantages of this direction, largely due to the unique physicochemical and gas transport properties of perfluorocarbon liquids, include improving of oxygen delivery, increasing the elasticity of the lungs, eliminating conditions for the formation of atelectasis, as well as anti-inflammatory action. The review presents the main data on the results of the use of perfluorocarbon fluids as agents for the treatment of acute respiratory distress syndrome through the introduction of different variants of medical technology of liquid ventilation of the lungs, published in foreign and domestic literature over the past 50 years. Promising directions of experimental research on substantiation of the use of perfluorocarbon fluids as a means for the treatment of acute respiratory distress syndrome and the development of new medical technologies for the treatment of severe bronchopulmonary pathology using liquid ventilation of the lungs have been determined.

Keywords: perfluorocarbon fluids, acute respiratory distress syndrome, partial liquid ventilation of the lungs, full liquid ventilation of the lungs, experimental therapy, treatment of adult patients, treatment of pediatric patients.

Введение

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) – это форма острой дыхательной недостаточности (ОДН), развивающаяся как неспецифическая реакция легких на различные повреждающие факторы. Несмотря на развитие медицинских технологий, до настоящего времени не решены многие вопросы, касающиеся этиологии, патогенеза, классификации, диагностики и лечения ОРДС, продолжает оставаться высокой летальность этих больных [1]. ОРДС является полиэтиологической нозологией, развивающейся вследствие различных заболеваний, травм, ранений, отравлений и действия других факторов. В зависимости от пути поражения легких ОРДС подразделяется на первичный (легочный), при котором легкие поражаются со стороны альвеол, и вторичный (внелегочный), при котором поражение является осложнением других патологических процессов и осуществляется через кровоток.

Число случаев ОРДС только в США описывают свыше 150 000 в год, смертность при этой патологии в среднем оценивают в 50–70%, при тяжелом течении летальность достигает 90%, а при развитии полиорганной недостаточности приближается к 100%. Однако точной статистики заболеваемости и смертности нет, а известные эпидемиологические данные весьма спорны вследствие различий в определениях острого легочного повреждения и ОРДС [2]. Трудности состоят в том, что данный синдром отражает общий ответ легких на различные повреждающие факторы. Однако, при ОРДС, независимо от инициирующего процесса, всегда отмечается нарушение целостности альвеолярно-капиллярного барьера. Повреждение этого барьера между кровью и воздухом приводит к проникновению жидкости и белка в альвеолы, с последующим интерстициальным отеком, артериальной гипоксемией и снижением растяжимости легких. Следовательно, большинство клинических проявлений ОРДС могут быть объяснены снижением функциональной целостности альвеолярно-капиллярной мембраны и последствиями этого. Патофизиологически в течении ОРДС можно выделить 3 фазы: экссудативную, пролиферативную и фиброзную.

Следует также отметить, что этиология, патогенез и методы лечения ОРДС и острых поражений легких у взрослых и у новорожденных, включая недоношенных младенцев, имеют существенные различия. Респираторный дистресс-синдром (РДС) новорожденных обусловлен недостаточностью легочного сурфактанта, чаще всего у тех, кто родился на сроке менее 37 недель беременности. Риск РДС увеличивается со степенью недоношенности. Одним из осложнений РДС новорожденных является развитие бронхолегочной дисплазии.

В последние годы летальность при ОРДС несколько снизилась за счет использования новых методов искусственной вентиляции легких (ИВЛ), стратегии ранней целенаправленной терапии и использования экстракорпоральных методов оксигенации [3]. Разработка эффективных средств и методов лечения ОРДС ведется в следующих направлениях:

уменьшение отека легких, поддержание оксигенации, предотвращение токсического действия кислорода, предупреждение осложнений. Лечение ОРДС включает в себя как немедикаментозные, так и фармакологические методы, однако их количество ограничено. Актуальным направлением терапии ОРДС является разработка и внедрение в клиническую практику новых нетрадиционных методов, среди которых внимание специалистов все больше привлекает жидкостная вентиляция легких (ЖВЛ).

В литературе с 70-х годов прошлого века накапливаются данные о результатах исследований по применению ЖВЛ, основанной на заполнении легких жидкими перфторуглеродными (ПФУ) соединениями, хорошо растворяющими кислород и углекислый газ и способными к эффективной их диффузии. По мнению многих исследователей ЖВЛ имеет два основных потенциальных преимущества. Во-первых, эндотрахеальное введение ПФУ жидкостей раскрывает и стабилизирует альвеолы с дефицитом сурфактанта. За счет высокой плотности ПФУ жидкости способствуют раскрытию ателектазов и поддерживают их открытыми, в том числе и в фазе выдоха, перераспределяя кровь в незадействованные зоны легких и увеличивая тем самым поверхность газообмена [4]. Во-вторых, ПФУ соединения уменьшает действие на альвеолы медиаторов системного воспалительного ответа и предотвращает прогрессирование легочного повреждения.

На сегодняшний день существует два метода ЖВЛ, которые можно применять при ОРДС [5]. Оба они связаны с введением в легкие ПФУ жидкостей, обладающих высокой растворимостью к респираторным газам и рядом других ценных свойств.

Первый метод – полная жидкостная вентиляция легких (ПЖВЛ), представляет собой заполнение легких ПФУ жидкостями до объема, эквивалентного функциональной остаточной емкости легких (ФОЕЛ), и последующего их откачивания из легких с помощью специально сконструированных аппаратов [6]. Самостоятельное ПЖВЛ человеком сколько-нибудь значимой продолжительности невозможно из-за чрезмерных усилий дыхательной мускулатуры [7, 8] поэтому для ее проведения требуются установки с всасывающими насосами или гравитационными дренажами. Первоначально использовался метод прямого введения ПФУ жидкостей в дыхательную трубку у интубированных животных. Затем методика была усовершенствована путем присоединения гидравлического контура к насосам, что позволило нивелировать физическую нагрузку на дыхательные мышцы [8]. Система ПЖВЛ, которая состояла из заполненного ПФУ жидкостью аппарата, была впервые разработана в начале 1970-х годов [9]. С тех пор введено понятие ПЖВЛ, которая в зарубежной литературе называется total liquid ventilation (TLV). При полной жидкостной вентиляции ПФУ жидкость полностью вытесняет свободный газ из легких, снижая силы поверхностного натяжения в альвеолах. Циркуляция жидкости происходит по замкнутому

кругу, в контур которого включены оксигенатор, приборы контроля физических свойств вводимой и выводимой жидкости (скорость, объем, температура, насыщение газами, фильтр для очищения).

К настоящему времени алгоритм проведения ПЖВЛ предусматривает оптимальную частоту (3–8 дыханий/мин), дыхательный объем (около 15 мл/кг), соотношение времени вдоха ко времени выдоха (1 : 2 или 1 : 3). Оптимальный алгоритм обеспечивает требуемый газообмен, минимизацию давления сопротивления и ограничений выдыхаемому потоку. При этом снижается диффузионное мертвое пространство, что обусловлено диффузией газов в ПФУ жидкость. В ходе ПЖВЛ происходит снижение поверхностного натяжения и ограничение колебаний давления в альвеолах, улучшается легочный комплаенс за счет дренажного эффекта, обусловленного удалением отделяемого из альвеол и бронхов (слизи, экссудата, мекония) [10]. Хотя в аппаратурном обеспечении ПЖВЛ достигнуты значительные успехи, она все еще является технически трудновыполнимой процедурой, при проведении которой следует учитывать множество нюансов [6], включая возможность возникновения эффекта Вентури [11, 12]. Несмотря на то, что во многих исследованиях на животных была показана эффективность ПЖВЛ, этот метод до настоящего времени используется преимущественно в области экспериментальной респираторной терапии.

Второй метод – частичная жидкостная вентиляция легких (ЧЖВЛ) или partial liquid ventilation (PLV), при которой легкие заполняются ПФУ жидкостью до объема, эквивалентного ФОЕЛ, то есть 15–30 мл/кг массы тела, а затем вентилируются воздухом или газовой смесью с помощью аппаратов ИВЛ [13, 14]. Адекватность дозы перфторуглерода устанавливают визуально по появлению его уровня (мениска) в эндотрахеальной трубке в конце выдоха. Половина перфторуглерода перфлуброн, наиболее часто используемого при ПЖВЛ, испаряется из легких в среднем через 3,5 суток после его последнего введения. Параметры ИВЛ при ЧЖВЛ в целом сходны с теми, которые применяют при обычной ИВЛ, но имеют некоторые особенности. Основным фактором, определяющим газообмен, является дыхательный объем (ДО), его снижение оказывает большее воздействие на оксигенацию, чем при традиционной ИВЛ. Необходимо строго поддерживать и мониторировать ДО во время введения начальной и последующих доз ПФУ жидкости. Рекомендуется удлинять вдох и уменьшать частоту вентиляции. Этот метод, гораздо более простой и безопасный по сравнению с ПЖВЛ, наиболее широко используется в доклинических исследованиях и имеет довольно большой опыт клинических испытаний.

Кроме перечисленных, разрабатываются и другие методы ЖВЛ, в том числе сочетания ПЖВЛ и ЧЖВЛ [15], а также методы ингаляционного применения парообразных ПФУ соединений [16]. В настоящем обзоре представлены основные результаты доклинических и

клинических исследований разных методов ЖВЛ с использованием ПФУ жидкостей, выполненных за последние 50 лет как на взрослых, так и на педиатрических пациентах.

Цель исследования. Провести анализ результатов применения перфторуглеродных жидкостей в качестве средств для лечения острого респираторного дистресс-синдрома путем осуществления различных вариантов медицинской технологии жидкостной вентиляции легких.

Материалы и методы

В исследовании выполнен обзор зарубежных и отечественных публикаций, посвященных основным тенденциям лечения острого респираторного дистресс-синдрома путем осуществления различных вариантов жидкостной вентиляции легких с использованием перфторуглеродных органических соединений, и изложенных в литературных источниках по проблеме за последние 50 лет.

Результаты и их обсуждение

Современные представления об этиологии, патогенезе и клинике ОРДС. ОРДС является клиническим синдромом, который в настоящее время довольно часто встречается у больных как хирургических, так и терапевтических отделений. В основе развития ОРДС лежит повреждение эпителиального и эндотелиального барьеров легких, острый воспалительный процесс и отек легких, которые приводят к развитию ОДН. Первое подробное описание ОРДС принадлежит D.G. Ashbaugh и соавт., которые в 1967 г. наблюдали 12 больных с острым началом тахипноэ, гипоксемии, снижением комплаенса респираторной системы и диффузными легочными инфильтратами, по данным рентгенографии грудной клетки [17]. Через несколько лет этот синдром получил название респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ) [18]. Синонимом РДСВ (ОРДС) явился термин «некардиогенный отек легких», который подчеркивал, что причиной отека легких в условиях нормального давления наполнения левого желудочка является повышение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны для жидкости и белка. Другими синонимами ОРДС, которые в настоящее время сохраняют лишь историческое значение, являются термины «мокрое легкое», «тяжелое легкое», «шоковое легкое» [19].

Определение острого респираторного дистресс-синдрома. В 1992 году состоялось заседание Американско-Европейской согласительной конференции (АЕСК) по острому респираторному дистресс-синдрому (acute respiratory distress syndrome), где было предложено новое название заболевания: ОРДС вместо РДСВ, т.е. слово «взрослых» в названии было заменено словом «острый», таким образом, подчеркивая основную клиническую

характеристику данного синдрома [20]. Кроме того, было предложено выделять две формы данного заболевания:

- 1) синдром острого повреждения легких (СОПЛ) (acute lung injury), которое включает в себя как начальный, более легкий этап заболевания, так и наиболее тяжелые формы;
- 2) собственно ОРДС, являющийся наиболее тяжелым заболеванием.

Таким образом, любой ОРДС можно отнести к СОПЛ, но не все формы СОПЛ являются ОРДС. Согласно АЕСК, СОПЛ/ОРДС определяется как воспалительный синдром, связанный с повышением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны и ассоциированный с комплексом клинических, рентгенологических и физиологических нарушений, которые не могут быть объяснены наличием левопредсердной или легочной капиллярной гипертензией (но могут с ней сосуществовать). СОПЛ и ОРДС имеют острое начало, могут длиться несколько дней, а иногда и недель, связаны с одним или несколькими факторами риска и характеризуются артериальной гипоксемией, резистентной к оксигенотерапии, и диффузными рентгенологическими инфильтратами. Хронические заболевания легких, такие как интерстициальный легочный фиброз или саркоидоз, которые технически соответствуют критериям определения СОПЛ, кроме хронического течения, исключаются из группы заболеваний СОПЛ и ОРДС. Рекомендованные критерии СОПЛ и ОРДС представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Основные диагностические критерии СОПЛ/ОРДС (по Bernard G.R., et al., 1994) [20]

Вид поражения	Время	Оксигенация	Рентгенография ОГК	Давление в легочной артерии
СОПЛ	Острое начало	$p_aO_2/FiO_2 > 300$ мм рт.ст.	Билатеральные инфильтраты на фронтальной рентгенограмме	≤ 18 мм рт.ст., если измеряли и нет клинических. Признаков гипертензии левого предсердия
ОРДС	Острое начало	$p_aO_2/FiO_2 > 200$ мм рт.ст.	Билатеральные инфильтраты на фронтальной рентгенограмме	≤ 18 мм рт.ст., если измеряли и нет клинических признаков гипертензии левого предсердия
Примечание: p_aO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови; FiO_2 – процент концентрации кислорода во вдыхаемой смеси.				

Следует отметить, что данное определение не является идеальным. Так, предлагается использование значений paO_2/FiO_2 без учета положительного давления в фазу выдоха (ПДКВ), хотя хорошо известно, что ПДКВ оказывает значительное влияние на показатели оксигенации. Наличие двусторонних легочных инфильтратов обязательно для определения ОРДС, однако характеристика инфильтратов плохо очерчена, многие эксперты признают, что данные изменения не являются ни симметричными, ни диффузными [21].

Этиология острого респираторного дистресс-синдрома. ОРДС может быть следствием как «прямого», так и «непрямого» повреждения легких. «Непрямой» механизм ОРДС связан с внелегочными заболеваниями, при которых повреждение легких является результатом системной воспалительной реакции организма, т.е. ассоциировано с повреждающими эффектами цитокинов и других биохимических и клеточных медиаторов. Наиболее часто встречающиеся клинические состояния, ассоциированные с развитием ОРДС, представлены ниже в таблице 2.

Таблица 2 – Клинические состояния, ассоциированные с развитием ОРДС

Оказывающие прямое воздействие на легкие (легочные)	Не оказывающие прямое воздействие на легкие (внелегочные)
1	2
Более частые	
Легочная инфекция (пневмония неаспирационного генеза, цитомегаловирусная инфекция)	Шок любой этиологии
	Инфекция (сепсис, перитонит и т.п.)
	Тяжелая травма
Аспирационная пневмония вследствие аспирации жидкостей (желудочный сок, жидкие углеводороды)	Массивные гемотрансфузии
Менее частые	
Ингаляция токсических веществ (высокие концентрации кислорода, дым, едкие химикалии – двуокись азота, соединения аммония, кадмия, хлора, фосген)	Острый панкреатит
	Искусственное кровообращение
	Острые отравления
	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром)
Ушиб легкого	Ожоги
Жировая эмболия	Острая черепно-мозговая травма (ЧМТ)
Радиационный пневмонит	Уремия
Эмболия легочной артерии	Лимфатический карциноматоз

1	2
Утопление	Эклампсия
Реперфузионный механизм	Состояние после кардиоверсии
	Инфаркт кишечника
	Внутриутробная гибель плода
	Тепловой удар
	Гипотермические повреждения
	Обширные хирургические вмешательства
	Сердечно-легочная реанимация

Определение факторов риска развития ОРДС особенно важно в свете разработки мероприятий, позволяющих предотвратить прогрессирование повреждения легких у больных, имеющих эти факторы риска. В нескольких проспективных исследованиях были изучены состояния, ассоциированные с развитием ОРДС, и определена заболеваемость при данных состояниях [22, 23]. Распространенность факторов риска значительно варьирует в зависимости от региона, популяции и профиля больных, однако сепсис, аспирация желудочного содержимого, тяжелая пневмония и травма, безусловно, являются самыми частыми причинами ОРДС.

Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома. В основе ОРДС лежит воспалительный процесс, что кардинальным способом отличает его от кардиогенного (гидростатического) отека легких [24]. В воспалительном ответе участвуют гуморальные и клеточные элементы. Гуморальное звено включает в себя повышение продукции и активацию различных систем, такие как системы комплемента, коагуляции, кинины, цитокины, активные продукты кислорода, нейропептиды, вазоактивные пептиды, простагландины, оксид азота, тромбоцитарные факторы и др. Клеточное звено воспалительного процесса при ОРДС состоит из процессов адгезии, хемотаксиса и активации нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов [25].

Нейтрофилы являются центральными клетками воспалительного ответа при ОРДС: повышенную аккумуляцию нейтрофилов обнаруживают как в ткани легочной паренхимы, так и в бронхоальвеолярном лаваже [26]. Однако ОРДС может развиваться и у больных с нейтропенией, что говорит в пользу важной роли в генезе ОПЛ/ОРДС и других клеток, например альвеолярных макрофагов. И нейтрофилы, и макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины и свободные радикалы. Персистирующее повышение в плазме крови цитокинов – фактора некроза опухоли (TNF- α), интерлейкинов (IL-1, 6, 8), ассоциировано с низкой выживаемостью больных ОРДС [27].

Основным механизмом гипоксемии при ОПЛ/ОРДС является внутрилегочный шунт

справа налево. Если в норме величина шунта составляет 3–5% от сердечного выброса, то у больных с ОРДС он может превышать 25%. Причиной формирования шунта является перфузия затопленных экссудатом и спавшихся (ателектазированных) альвеол. Нормальной компенсаторной реакцией на альвеолярную гипоксию является гипоксическая легочная вазоконстрикция, однако при ОПЛ/ОРДС данный механизм либо недостаточен, либо отсутствует [28]. Гипоксемия, в основе которой лежит шунт, рефрактерна к оксигенотерапии даже с очень высокой фракцией O_2 во вдыхаемой смеси, поэтому в данной ситуации основным методом улучшения оксигенации является создание положительного дополнительного давления в дыхательных путях, что позволяет восстановить вентиляцию в невентилируемых легочных регионах и уменьшить шунт.

Для больных с ОРДС характерны выраженные изменения механики дыхания, т.е. параметры, описывающие объемы легких, потоки и давления в дыхательных путях. Статический комплаенс (изменение легочного объема на заданное изменение транспульмонального давления) респираторной системы у больных ОРДС практически всегда снижен. В исследованиях, в которых использовались пищеводные катетеры, было показано, что легочный комплаенс (CL) также снижен до 32–72 мл/см H_2O (40–60% от нормы), комплаенс грудной клетки (C_{sw}) составляет 59–147 мл/см H_2O (50–80% от нормы). Снижение C_{sw} вызвано нарушениями эластических свойств грудной клетки и стенок брюшной полости (повышение давления в брюшной полости и ригидности стенок) [29].

К сожалению, статический комплаенс не дает информации о региональных особенностях легких у больных ОРДС, в данной ситуации большое значение приобретает оценка кривой «давление – объем», которая обычно строится во время инсuffляции в дыхательные пути последовательных порций заданных объемов с помощью большого шприца (super-syringe method) [30]. Полученная кривая имеет два «колена»: нижнее «колени» (low inflection point) и верхнее «колени» (upper inflection point). Считается, что при уровне давления менее точки нижнего «колени» альвеолы находятся в спавшемся, коллабированном состоянии, а при давлении больше точки верхнего «колени» альвеолы перерастянуты [31]. В идеале колебания положительного давления в дыхательных путях больного во время респираторной поддержки должны колебаться между точками верхнего и нижнего «колени» [32].

Все компоненты сопротивления в дыхательных путях у больных ОРДС также обычно значительно повышены. Данные изменения связаны с накоплением клеточных элементов и жидкости в дыхательных путях, отеком бронхов, бронхиальной гиперреактивностью, уменьшением легочных объемов, а также количества функционирующих дыхательных путей [33].

Повышение давления в легочной артерии является довольно характерным признаком

ОРДС. Среднее давление в легочной артерии обычно составляет около 30 мм рт.ст. У больных ОРДС легочная гипертензия приводит к нарушению функции правого желудочка, снижению сердечного выброса и снижению транспорта кислорода к тканям и может являться дополнительным фактором развития полиорганной недостаточности. Генез легочной гипертензии при ОРДС обычно мультифакторный: гипоксическая вазоконстрикция; вазоспазм, вызванный такими вазоактивными медиаторами, как тромбоксан, лейкотриены и эндотелин; внутрисосудистая обструкция тромбоцитарными тромбами и периваскулярный отек [18]. На поздних этапах ОРДС большую роль могут играть такие механизмы, как фиброз и облитерация легочных сосудов (ремоделирование).

Клиническая картина острого респираторного дистресс-синдрома. Развитие ОРДС происходит чаще всего в первые 12–48 часов от начала развития основного события (заболевания), хотя в ряде случаев возможно развитие ОРДС и через 5 дней [34]. Пациент с ОРДС часто жалуется на диспноэ, дискомфорт в грудной клетке, сухой кашель, причем данные симптомы могут на несколько часов опережать развитие диффузных инфильтратов легких, по данным рентгенографии грудной клетки. Осмотр больного выявляет цианоз, тахипноэ, тахикардию и признаки повышенной работы дыхания (участие в дыхании вспомогательных мышц). На ранних этапах развития заболевания больной часто возбужден, ажитирован, при прогрессировании нарушений газообмена – заторможен, оглушен, возможно развитие гипоксемической комы. Частой клинической находкой у больных с ОРДС также является гипертермия и артериальная гипотензия. Характерными аускультативными признаками ОРДС являются диффузная крепитация, жесткое, а иногда и бронхиальное «амфорическое» дыхание [19]. Облигатным признаком ОРДС является гипоксемия (сатурация кислорода (SpO_2) ниже 90%, часто $< 75\%$). Больные с ОРДС практически всегда рефрактерны к терапии кислородом, что отражает основной механизм нарушения газообмена при ОРДС – развитие внутрилегочного шунта. Для ранних этапов ОРДС характерно наличие гипокапнии (парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (p_aCO_2) > 45 мм рт.ст.) и респираторного алкалоза ($pH > 7,45$), связанных с высокой минутной вентиляцией, однако по мере прогрессирования заболевания, повышения альвеолярного мертвого пространства, высокой продукции CO_2 и развития усталости дыхательных мышц происходит нарастание p_aCO_2 и алкалоз сменяется ацидозом. Лабораторные признаки мало специфичны для ОРДС, большинство из них связаны с основным заболеванием. Поскольку ОРДС часто сопутствует системной воспалительной реакции организма на инфекцию или другие факторы, лабораторные параметры отражают данные изменения: лейкоцитоз или лейкопения, возможна анемия. Тромбоцитопения также встречается нередко и отражает либо системную воспалительную реакцию, либо повреждение эндотелия [35]. В связи с тем, что ОРДС часто

является проявлением полиорганной недостаточности, лабораторные тесты могут давать информацию о наличии недостаточности функции печени (цитолитиз, холестаза) или почек (повышение креатинина, мочевины). При анализе бронхоальвеолярного лаважа характерной находкой у больных ОРДС в первые дни заболевания является высокое содержание нейтрофилов – более 60% (в норме менее 5%), которое по мере обратного развития заболевания уступает место альвеолярным макрофагам [36].

Характерной рентгенологической находкой ОРДС является появление картины «стекла» и диффузных мультифокальных инфильтратов довольно высокой плотности (консолидации) с хорошо очерченными воздушными бронхограммами, т.е. развитие обширного поражения паренхимы легких. Кроме того, довольно часто может также наблюдаться небольшой плевральный выпот. Рентгенографическую картину ОРДС довольно непросто дифференцировать с кардиогенным отеком легких. В пользу ОРДС свидетельствует более периферическое расположение инфильтративных теней, нормальные размеры сердечной тени и отсутствие или небольшое количество линий Керли В.

Необходимо помнить, что терапевтические вмешательства также могут влиять на рентгенологическую картину ОРДС. Так, избыточное введение растворов может привести к усилению альвеолярного отека и выраженности рентгенологических изменений, в то время как терапия диуретиками может уменьшить их. ИВЛ (особенно при использовании ПДКВ) повышает среднее давление в дыхательных путях, инсуфляцию легких, что также может уменьшить регионарную плотность легких, приводя к ошибочному впечатлению об улучшении патологического процесса. На поздних этапах развития ОРДС очаги консолидации сменяются интерстициальными изменениями, возможно появление кистозных изменений [37].

Компьютерная томография (КТ) позволяет получить дополнительную информацию о степени и протяженности поражения паренхимы легких, а также выявить наличие баротравмы или локализованной инфекции, т.е. те данные, которые не могут быть получены при обычной рентгенографии. Ранние КТ-исследования структуры легких отвергли концепцию гомогенного поражения легких у больных с ОРДС [38]. Было показано, что локализация легочных инфильтратов носит пятнистый, негомогенный характер, причем существует вентрально-дорсальный градиент легочной плотности: нормальная аэрация легочной ткани в вентральных (так называемых независимых) отделах, картина «матового стекла» в промежуточных зонах и плотные очаги консолидации – в дорсальных (зависимых) отделах [39]. Причиной развития плотных очагов в дорсальных отделах является зависимое от силы тяжести распределение отека легких и, в большей степени, развитие «компрессионных ателектазов» зависимых зон вследствие их сдавления вышележащими отеками легкими [35].

Лечение острого респираторного дистресс-синдрома. Лечение ОРДС направлено на устранение патогенетического фактора и поддержание адекватной оксигенации в тканях. В настоящее время для лечения ОРДС наиболее широко используется ИВЛ с повышенным содержанием кислорода в газовой смеси при контролируемом объеме и давлении на выдохе. Недостатками этого метода является риск повреждения легких из-за баротравмы и возможность кислородного отравления. Кроме того, при тяжелых стадиях паренхиматозной дыхательной недостаточности преодолеть опасный для жизни уровень гипоксемии иногда не удается при любых методах и режимах ИВЛ. Из других методов лечения ОРДС используется введение препаратов сурфактанта, ингаляция оксида азота, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). Эндотрахеальное введение препаратов сурфактанта улучшает оксигенацию крови у новорожденных с ОРДС, однако не всегда эффективно у взрослых из-за риска возникновения отека легких [40]. Ингаляция оксида азота, мощного легочного вазодилататора, приводит к релаксации гладких мышц сосудов, улучшению оксигенации крови легочных капилляров, однако отставленные эффекты данного метода лечения недостаточно исследованы [41]. ЭКМО оказалась достаточно эффективной, однако такое вмешательство является инвазивным, требует введения больших доз антикоагулянтов и не может применяться длительно [40]. При всех описанных способах поддержания дыхательной функции при ОРДС отмечено большое количество осложнений, в частности, воспаление и инфицирование дыхательных путей, гемодинамическая нестабильность и механическое повреждение легких [42].

Искусственная жидкостная вентиляция легких как технология лечения ОРДС. ИЖВЛ является перспективной альтернативой существующим методам лечения ОРДС. Значительным преимуществом жидкостной вентиляции над газовой при ОРДС является возможность расширения спавшихся альвеол при значительно более низких давлениях, что достигается благодаря смене в альвеолах границы двух сред «газ – жидкость» на «жидкость – жидкость». Риск баротравмы значительно снижается, альвеолярная вентиляция улучшается, ателектазы устраняются, улучшается вентиляционно-перфузионное отношение. При этом представляется перспективным устранение такого важного механизма коллабироваия альвеол, как поверхностное натяжение в них. Уменьшить поверхностное натяжение в альвеолах можно полностью или частично заполнив их жидкостью.

В качестве такой жидкости было предложено использовать ПФУ жидкости благодаря их уникальным физико-химическим свойствам: они способны растворять в больших объемах кислород и двуокись углерода (50 мл O₂ и 160–200 мл CO₂ на 100 мл вещества). ПФУ жидкости имеют относительно большую плотность (1,7–1,9 г/мл) и относительную летучесть с давлением паров от 11 до 85 мм рт.ст при 37,0°C. ПФУ соединения не метаболизируются и в

неизменном виде выводятся из организма млекопитающих путем испарения через легкие и кожу, а также через желудочно-кишечный тракт. Фармакокинетика ПФУ жидкостей при их использовании для ЖВЛ исследовалась в нескольких работах [43, 44, 45]. В результате проведенных исследований с учетом разных условий проведения экспериментов и клинических наблюдений установлено, что очень небольшие количества ПФУ соединений поступают в кровь после эндотрахеального введения (от 0,25 до 10 мкг/мл). Эти концентрации были значительно ниже тех, которые определяли в крови пациентов после введения эмульсий перфторуглеродов в сосудистое русло в качестве кровезаменителей (40–80 мг/мл). В качестве жидкостей, заполняющих альвеолы и при этом обеспечивающих транспорт респираторных газов, применяли различные перфторуглероды и их смеси (FC 75, FC 77, FC 3280, Rimar 101, перфтордекалин, перфлуброн). Наиболее часто использовали перфлуброн (перфтороктилбромид; ПФБ) [46].

Результаты экспериментальных исследований и клинического применения ПЖВЛ при респираторном дистресс-синдроме. Впервые лечебный эффект ПЖВЛ был отмечен в экспериментальных исследованиях на модели РДС у недоношенных ягнят в 1976 году [47]. В результате проведенных исследований установлено, что в группе с применением ПЖВЛ наблюдалось улучшение газового состава крови, нормализация кислотно-основного баланса, стабилизация показателей деятельности сердечно-сосудистой системы, снижение летальности по сравнению с контрольной группой, где использовалась стандартная ИВЛ. Сходные результаты при оценке эффективности ПЖВЛ в экспериментальных исследованиях на моделях РДС у недоношенных ягнят были получены и в других исследованиях [45, 48, 49].

В научной литературе описан только один случай клинического применения метода, который можно характеризовать как ПЖВЛ, когда в 1989 году по жизненным показаниям эту процедуру с использованием перфторуглерода Rimar 101 провели J.S. Greenspan и соавт. [50]. При этом ПФУ жидкость поступала самотеком в легкие недоношенных новорожденных с тяжелой дыхательной недостаточностью и РДС из емкости, расположенной выше тела, и удалялась также самотеком в емкость, расположенную ниже тела. Подача теплой оксигенированной ПФУ жидкости проводилась в 3 приема с 15 минутными интервалами и 15 секундной задержкой в легких. Все три новорожденных в конечном итоге погибли, однако, после введения перфторуглерода у некоторых из них отмечалось улучшение оксигенации крови и легочного комплаенса. По мнению исследователей, смерть наступила в результате дыхательной недостаточности, связанной с основным заболеванием, а не в результате ЖВЛ.

Отсутствие сертифицированного оборудования для проведения ПЖВЛ определило дальнейшее направление исследований по созданию подобной аппаратуры для педиатрических и взрослых пациентов, отработке безопасных и эффективных режимов ее работы. Параллельно с этим в 90-х годах прошлого века был проведен ряд экспериментальных

исследований, подтверждающих положительную динамику в лечении ОРДС с использованием метода ПЖВЛ [15, 51, 52]. Однако все эти исследования были краткосрочными – с длительностью ПЖВЛ не более 4 часов. Поэтому в 2004 году.

J.R. Pohlmann с соавт. поставили цель сравнить ПЖВЛ и обычную газовую вентиляцию при ОРДС в течение длительного времени (24 часа) [53]. У взрослых овец ОРДС вызывали введением олеиновой кислоты в правое предсердие в дозе 0,07 мл/кг до $p_aO_2/FiO_2 \geq 60$ мм рт.ст. ПЖВЛ осуществляли ПФУ жидкостью FC-77 (Fluorinert™). По результатам исследования, выживаемость животных с ПЖВЛ составила 100%, показатели газообмена у этих животных были лучше, чем в группе с обычной ИВЛ.

Кроме того, требовались точные рекомендации относительно оптимальных значений остаточного (ОО) и дыхательного объемов при проведении ПЖВЛ. В работе [54] на модели острого повреждения легких поросят путем инфузии липополисахарида было проведено сравнение 4-х часового ПЖВЛ с высоким дыхательным объемом (25 мл/кг) и с низким ДО (6 мл/кг). В конце исследования измеряли экспрессию легочной мРНК и концентрацию в плазме IL-6 и IL-8 путем сбора образцов легочной ткани и крови у поросят. Исследования показали, что в группе поросят с низким ДО провоспалительные факторы в легких были менее выражены без ущерба для газообмена.

В то же время в другом исследовании, выполненном на новорожденных ягнятах, не было обнаружено преимуществ использования меньшего ДО при 4-х часовом ПЖВЛ. В частности, не было обнаружено существенных различий в уровнях экспрессии IL-6 и TNF- α . Изменения экспрессии генов в целом показали, что при низких объемах ПЖВЛ профилями экспрессии воспалительных генов качественно отличались по сравнению с высокими, что может указывать на разные клинические эффекты [55].

В 2020 году M. Kohlhauser и соавт. [56] экспериментально обосновали и предложили радикально новый способ ПЖВЛ в критических ситуациях. Он заключается в автоматизированном ПЖВЛ с объемом жидкости ниже ФОЕЛ на протяжении всей процедуры. Используя сложные и современные инженерные методы и методы визуализации, авторы оценили как ближайшие, так и отсроченные эффекты этой процедуры на нескольких моделях животных, включая приматов. По предложенной методике ПЖВЛ можно индуцировать безопасным и эффективным способом, используя точный контроль объема перфторуглерода ниже ФОЕЛ. Этот подход представляет собой новую парадигму ПЖВЛ, поскольку данный метод заключается в жидкостной вентиляции не полностью заполненных легких, что сильно отличается от ранее известного подхода, открывая перспективы для более безопасного клинического применения.

Еще одним направлением экспериментальных исследований ПЖВЛ при ОРДС

является ее сочетанное применение с ЭКМО. Положительная динамика в лечении ОРДС у молодых овец с использованием метода полной жидкостной вентиляцией легких и ЭКМО отмечена в работе [57]. Кроме того, получены интересные данные, свидетельствующие о протективном и противовоспалительном эффекте гипотермической ПЖВЛ у кроликов с ОРДС, индуцированным двухкратным интратрахеальным введением раствора с $\text{pH} = 1$, имитирующего содержимое желудка. Продолжительность ПЖВЛ составляла 120 минут при непрерывном мониторинге показателей дыхания и сердечно-сосудистой системы. Температура тела быстро снизилась в группе ПЖВЛ по сравнению с контрольной группой животных, получавших ИВЛ с защитным газом (lung protective gas ventilation LPV; $\text{DO} = 8$ мл/кг и ПДКВ = 5 см H_2O) в нормотермических условиях ($32,6 \pm 0,6$ против $38,2 \pm 0,4$ °C через 15 мин). Гистологический анализ легких показал значительно более низкое воспаление в группе ПЖВЛ по сравнению с группой которой проводилась LPV [58].

Результаты экспериментальных исследований ЧЖВЛ при моделировании ОРДС. В отличие от полной жидкостной вентиляции метод ЧЖВЛ не требует специального оборудования для введения ПФУ жидкостей пациенту. Для проведения ЧЖВЛ можно использовать стандартные аппараты ИВЛ, имеющиеся в отделениях интенсивной терапии. Исследования на животных, проведенные в течение последних четырех десятилетий, показали, что ЧЖВЛ является эффективным средством лечения тяжелых повреждений легких, по ряду показателей превосходящим эффективность респираторной поддержки при ИВЛ. К основным показателям результативности ЧЖВЛ при экспериментальном моделировании ОРДС, прежде всего, следует отнести такие эффекты, как улучшение газообмена, респираторной поддержки, увеличение равномерности раздувания и податливости легких. Многочисленные экспериментальные исследования, проведенные в 90-х годах прошлого века, продемонстрировали улучшение газообмена в легких в случае применения ЧЖВЛ при остром экспериментальном повреждении легких как первичном, так и вторичном [59, 60, 61, 62, 63]. В таблице 3 представлены данные об эффективности ЧЖВЛ при экспериментальном моделировании первичного, вторичного и комбинированного ОРДС.

В ряде исследований конца прошлого – начала нынешнего веков на различных экспериментальных моделях повреждения легких также продемонстрировано улучшение физиологических функций легких после ЧЖВЛ за счет улучшения рекрутирования альвеол и сохранения нормальной гистологической структуры легких [64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71].

Установлено, что ЖВЛ лучше, чем обычная ИВЛ, восстанавливает вентиляцию коллабированных участков легких при ателектазах в эксперименте на крысах на модели ОРДС, вызванного аспирацией соляной кислоты [72]. При дефиците сурфактанта и ателектазах остаточный объем легких увеличивается в 4 раза по сравнению с обычной ИВЛ.

Таблица 3 – Эффективность ЧЖВЛ при экспериментальном моделировании первичного, вторичного и комбинированного ОРДС

№ п/п	Вид животного	Модель ОРДС	ДЖ, режим применения	Цель исследования	Выводы	Источник
1	2	3	4	5	6	7
Первичный ОРДС, вызванный лаважом легких физиологическим раствором у взрослых животных						
1.	Взрослые новозеландские кролики	Лаваж соляным р- ром	FC 3280	Сравнение эффектов ЧЖВЛ с ГВ	Газообмен и механика легких улучшались с добавочными дозами ПФУ ДЖ дозозависимым образом. По гистологии в группе с ПФУ ДЖ образование ателектазов и отеков меньше на 25% при сравнении с контрольной группой	Kaisers U. et al, 1997 [83, 84]
2.	Свиньи (50±5 кг) Средний переднезадний грудной d 24 см	Лаваж соляным р- ром	ПФБ	Влияние ЧЖВЛ на ОПЛ у свиней	ПФБ приводил к дозозависимому р<0,01) увеличению значений р _а O ₂ от 86,3±22,4 до 342,4±59,4 мм рт.ст в дозе 25 мл/кг; Также ПФБ не оказывает пагубного влияния на пара- метры гемодинамики	Houmes R.J. et al, 1995 [85]
3.	Свиньи (27±5 кг)	Повторный лаваж нагретым соляным р-ром 0,15 моль/л, 37,0°C, 30 мл/кг	FC 3280 (C ₈ F ₁₈) сопоставим с ПФБ	Определить зависимость оксигенацию артериальной	Применение четырех последовательных доз ПФУ приводило к дозозависимому увеличению р _а O ₂ . Кислород,	Max M. et al, 2000 [86]

1	2	3	4	5	6	7
				крови от времени ЧЖВЛ	растворенный в ПФУ в начале ЧЖВЛ, может вызвать кратковременное улучшение оксигенации	
Первичный ОРДС, вызванный лаважом легких физиологическим раствором у недоношенных и новорожденных животных						
4.	Новорожденные поросята	Повторный лаваж соляным р-ром	ПФБ	Сравнение эффективности ЧЖВЛ и ИВЛ при ОРДС	ЧЖВЛ с использованием ИВЛ или ВВ обеспечивала улучшение оксигенации без гемодинамических нарушений. Увеличивает выживаемость	Tutuncu A.S. et al, 1993, [87]
5.	Новорожденные поросята 1,0–2,0 кг)	Лаваж соляным р- ром	ПФБ	Сравнение ВВ с ЧЖВЛ и ГВ	Применение ВВ с ЧЖВЛ не дает четких отличий от ГВ	Smith K. et al, 1997 [88, 89]
6.	Недоношенные ягнята	Повторный лаваж соляным р-ром	ПФУ ДЖ 30 мл/кг в течение 3–4 мин, затем ГВ	Влияние ПФУ ДЖ на газообмен у ягненка с ОРДС	Исследование показало, что ПФУ улучшает оксигенацию, удаление СО ₂ и механику легких	Leach C.L. et al., 1993, [65]
Вторичный ОРДС, вызванный введением олеиновой кислоты (в правое предсердие или внутривенно) взрослым животным						
7.	Взрослые овцы (55 кг)	Введение олеиновой кислоты в ПП 0,2 мл/кг	ПФБ 10 мл/кг с 30-мин интервалами до следующих	Эффективность ЧЖВЛ при ОДН.	ЧЖВЛ улучшает газообмен, но не влияет на эластичность легочной ткани	Overbeck M.C. et al. 1996, [59]

1	2	3	4	5	6	7
			кумулятивных доз: 10, 20, 30, 40 и 50 мл/кг			
Комбинированный ОРДС, вызванный введением олеиновой кислоты в правое предсердие взрослым животным с последующим лаважом легких физраствором						
8.	Молодые овцы 16,4±3,0 кг)	Введение олеиновой кислоты в ПП 0,07 мл/кг после – лаваж соляным р-ром	ПФБ	Сравнение ЧЖВЛ и ГВ при ОРДС. ЧЖВЛ 2,5ч и вено- венозном ЭКМО.	При ОРДС ЧЖВЛ улучшает газообмен, снижает альвеолярный отек, кровоизлияния и воспаление	Hirschl R.B. et al, 1995 [51, 60]
9.	Овцы (12,7–25,0 кг)	Введение олеиновой кислоты в ПП 0,07 мл/кг олеиновой кислоты, после – лаваж соляным р- ром	ПФУ ДЖ, ПЖВЛ – 1 ч, ЧЖВЛ – 2,5 ч.	Сравнение ПЖВЛ с последующей ЧЖВЛ с ГВ при ОРДС.	Улучшение газообмена при сравнении. Эластичность улучшается при ПЖВЛ, не изменяется при ЧЖВЛ. Повышение эластичности снижает альвеолярный отек, кровоизлияния и воспаление	Hirschl R.B. et al, 1996, [15]
10.	Собаки- дворняжки 17,4 кг)	Олеиновая кислота в ПП в дозе 0,08 мл/кг, затем лаваж соляным раствором	FC-5080	Изучить оксигенацию и гемодинамику при ЧЖВЛ в различных	Навзничь с ПФУ ДЖ лучше, чем ИВЛ – paO_2 до 198,1±59,2 мм рт.ст. Ничком – еще лучше – до 288,3 ± 80,9 мм рт.ст., но во второй	Jung H.H. et al, 2004 [90]

1	2	3	4	5	6	7
		60 мл/кг 37,0°C		позах.	час уменьшилось. По гемодинамике не было различий	
Первичный ОРДС, вызванный аспирацией желудочного содержимого (рН = 1,0) и введением в легкие соляной кислоты						
11.	Взрослые овцы	Введение 2 мл/кг 0,05N хлористоводородной кислоты	ПФБ	Улучшает ли легочную функцию ПФУ ДЖ? Мониторирование в течение 4 ч.	Улучшает. Влияет на оксигенацию	Hernan L.J. et al. 1996, [61]
12.	Молодые свиньи	Аспирация желудочного содержимым 1 мл/кг (рН = 1,0)	ПФБ после аспирации каждые 30 мин в течение 6 ч.	Влияние ЧЖВЛ на вентиляцию	ЧЖВЛ улучшает оксигенацию в острой фазе воспаления и может предотвратить развитие ОРДС после аспирации во временном окне до проявления острого воспалительного процесса	Nesti F.D. et al. 1994 [62]
Первичный ОРДС, вызванный введением в легкие 20% мекониевой жидкости						
13.	Кролики	Повреждение легких 20% мекониевой жидкостью в дозе 3 мл/кг, нагретой до 37,0°C	ПФУ ДЖ	Для ОРДС новорожденных	У животных с CMV + ЧЖВЛ и ФОЕЛ + ЧЖВЛ было менее выраженные повреждения легких и дыхательных путей. При сравнении с группами CMV и ФОЕЛ получавшие ЧЖВЛ показали более низкую смертность	Zhu X.D. et al, 2008 [91]

1	2	3	4	5	6	7
					21,4 и 14,3%	
Вторичный ОРДС, вызванный введением яда кобры						
14.	Крысы	Повреждение легких ядом кобры	ПФБ	Накопление нейтрофилов уменьшается при ЧЖВЛ	И ЧЖВЛ, и ПДКВ приводит к сокращению накопления нейтрофилов в условиях ОРДС	Younger J.G. et al, 1997 [92] Colton D.M. et al, 1998 [93]
Примечание: ДЖ – дыхательная жидкость; ВВ – высокочастотная вентиляция; ГВ – газовая вентиляция; ПП – правое предсердие; CMV – режим ИВЛ, при котором все вдохи принудительные и выполняются с заданной частотой.						

Эти данные позволили предполагать, что перфторуглерод может улучшить мобилизацию альвеол при ателектазах с дефицитом сурфактанта или без него и тем самым улучшить газообмен.

Также установлено, что ЖВЛ способствует расправлению ателектазов в зависимых участках легкого при ОРДС. Происходит увеличение ФОЕЛ, возрастает отношение вентиляция/перфузия. Обнаружено снижение $D(A-a)O_2$ с 450 до 20 мм рт.ст. и увеличение статической растяжимости легких после 72 часовой ИЖВЛ [73], улучшение результатов лечения в экспериментах на крысах и овцах ОРДС и пневмонии, в том числе респиратор-индуцированной. Можно предполагать, что происходит перераспределение кровотока из зависимых участков в независимые участки легких. В некоторых случаях газообмен, ДО и гемодинамика были оптимальными при поддержании объема перфторуглерода ниже ФОЕЛ (~ 10 мл/кг) [74]. Кроме того, в экспериментальных исследованиях на моделях ОРДС при сочетании ЧЖВЛ со стандартными и высокочастотными методами ИВЛ наблюдалось улучшение процессов газообмена и легочной механики [14, 15].

Важнейшим параметром ЧЖВЛ является доза вводимого перфторуглерода. Во время ЧЖВЛ при вентилятор-индуцированном повреждении легких у крыс Ricard с соавт. [25] изучали результаты использования различных доз ПФБ. Максимальная доза перфторуглерода (20 мл/кг) повышала порозность капилляров легких, вызванную проведением ИВЛ с высокими значениями ДО – 33 мл/кг. Частично это явление удавалось уменьшить при одновременном применении ПДКВ – 5,0 см H_2O . Меньшие дозы ПФБ (10 мл/кг) приводили к снижению порозности капилляров, вызванных ИВЛ с большими значениями ДО. Величина ПДКВ не оказывала влияния на порозность капилляров при указанной концентрации ПФБ. Применение высокой дозы ПФБ (20 мл/кг) сопровождалось увеличением на 68% ФОЕЛ. Эта задержка воздуха снижалась за счет применения постоянного ПДКВ – 5,0 см H_2O . Авторы делают вывод, что эффект применения перфлуброна при лечении РДСВ может существенно отличаться в зависимости от дозы препарата. Высокие дозы перфлуброна приводят к усилению проявлений вентилятор-индуцированного повреждения легких и повышению порозности капилляров, в то время как более низкие дозы обладают защитным действием и уменьшают порозность легочных сосудов.

Для выяснения вопроса о зависимости эффективности ЧЖВЛ от дозы ПФУ жидкости были проведены исследования газообмена и показателей внешнего дыхания при ЧЖВЛ у взрослых кроликов с ОРДС, индуцированным повторным лаважом теплым физ. раствором [75]. Животные были разделены на группы, каждая из которых получала разную дозу ПФБ – от 3 до 15 мл/кг. После введения ПФБ проводили рутинную ИВЛ в течение 6 часов, в течение которых определяли газы в артериальной крови, параметры гемодинамики, давление в

дыхательных путях. Исследование показало, что парциальное давление кислорода значительно увеличивалось, а пиковое давление в дыхательных путях существенно уменьшалось при введении больших доз (от 9 до 12 мл/кг). Меньшие дозы ПФБ не оказывали существенного влияния на исследуемые показатели. Исследователи пришли к выводу, что эндотрахеальное введение ПФБ при ОРДС в сочетании с традиционной ИВЛ позволяет избежать баротравмы легких и обеспечивает адекватный обмен дыхательных газов при низких пиковых давлениях в дыхательных путях [69].

Определению оптимальной дозы ПФУ жидкости при ЧЖВЛ посвящено также исследование С. Lim с соавт. [76], в котором 12 кроликов с ОРДС, индуцированным повторным лаважом теплым физ. раствором, интубировали и проводили рутинную ИВЛ. ПФУ жидкость вводили через эндотрахеальную трубку с 15-минутными интервалами в дозах от 3 до 18 мл/кг. Пиковое давление в дыхательных путях и давление при вдохе были ниже, чем при рутинной ИВЛ при введении ПФУ жидкости в дозах от 3 до 15 мл/кг, но не отличались от рутинной ИВЛ при увеличении дозы до 18 мл/кг и выше. Авторы пришли к выводу, что оптимальная доза ПФУ жидкости при ЧЖВЛ составляет от 3 до 15 мл/кг. Дальнейшее увеличение количества вводимого перфторуглерода не приводит к улучшению показателей внешнего дыхания.

Экспериментальные исследования на моделях РДС у новорожденных животных показали, что ПФУ жидкость при ЧЖВЛ повышает равномерность раздувания легких, действуя в качестве искусственного сурфактанта, и увеличивает податливость легких [77, 78, 79, 80, 81]. Проведение ЧЖВЛ в сочетании с введением экзогенного сурфактанта в большей степени улучшает газообмен и другие легочные показатели у недоношенных новорожденных ягнят [82].

Также в целом ряде экспериментальных исследований получены результаты, свидетельствующие о противовоспалительном эффекте ЧЖВЛ с использованием ПФБ. В эксперименте на модели ОРДС, вызванного аспирацией соляной кислоты у крыс отмечено, что ЧЖВЛ с применением ПФБ способствовала снижению содержания сывороточного TNF- α [94]. После отмывания сурфактанта теплым физ. раствором и последующего проведения ЧЖВЛ FC-77 у поросят в бронхоальвеолярной лаважной жидкости обнаружено снижение медиаторов воспаления: лейкотриена В₄ и IL-6 [79]. В группах сравнения, где применялась обычная и высокочастотная ИВЛ вместе с экзогенным сурфактантом такого эффекта не наблюдалось. При этом различий в результатах гистологических исследований в контрольной и опытной группах не отмечено.

Испытания ЧЖВЛ на животных с ОРДС показали, что введение в легкие ПФУ жидкости снижает экспрессию известных маркеров воспаления [95, 96] и снижает

инфильтрацию воспалительных клеток в легкие [97, 98], по сравнению с животными, получавшими ИВЛ.

Клинические исследования исследований результативности ЧЖВЛ при лечении ОРДС. В 1995 году ЧЖВЛ была применена у пациентов с ОРДС, подключенных к ЭКМО. Целью клинического исследования R.V. Hirschl с соавт [99] было изучение безопасности и эффективности ЧЖВЛ у взрослых больных. Обследовано 10 больных (средний возраст 32,4 года). У большинства причиной ОРДС явилась пневмония, все пациенты нуждались в ЭКМО. Препарат перфлуброн – бесцветная инертная рентгеноконтрастная жидкость с высокой газотранспортной способностью, имеющая консистенцию воды, высокоспецифичную плотность, низкую вязкость и низкое поверхностное натяжение, вводился в трахею в дозе 2,5–10,0 мл/кг массы тела в течение 5–15 мин, затем осуществлялась вентиляция газовой смесью стандартным аппаратом ИВЛ. Замещение испарившегося препарата осуществлялось ежедневно в течение 1–7 дней в средней кумулятивной дозе 38 мл/кг. Физиологический шунт снижался с 0,72 до 0,46 (средние значения) в течение 72 часов от начала ЧЖВЛ ($p = 0,01$). Статический легочный комплаенс с поправкой на массу тела больного возрос с 0,16 до 0,27 мл/см H_2O /кг (средние значения) за тот же период ($p = 0,04$). Общая выживаемость составила 50% (5 из 10 больных, у которых вероятность выживания составляла от 50 до 60%). Отсутствие улучшения выживаемости может объясняться малым числом больных при максимальной тяжести ОДН. У выживших пациентов отмечались благоприятные отдаленные результаты (в течение 16–21 месяцев) и отсутствие поздних осложнений. Таким образом, в работе показана возможность безопасного введения ПФБ в легкие и поддержания газообмена у больных с тяжелой ОДН, требующей ЭКМО. При этом не развиваются гемодинамические нарушения, не повышается сосудистое сопротивление. Авторы сделали вывод, что ЧЖВЛ способствует увеличению газообмена; уменьшению сил поверхностного натяжения, что приводит к улучшению статического комплаенса и физиологического шунта.

Аналогичное клиническое исследование ЧЖВЛ, проведенное в этот же период на детях [100], свидетельствовало, по мнению авторов, об улучшении показателей дыхательной функции у пациентов с ОРДС, подключенных к ЭКМО при использовании методики частичной жидкостной вентиляции легких. К сожалению, в данном исследовании отсутствовала контрольная группа, поэтому не доказано, что улучшение функции легких было вызвано исключительно ЧЖВЛ.

Эффективность применения ЧЖВЛ при лечении РДС у детей разного возраста показана также в работе L. Toro-Figueroa с соавт. [101]. В данное исследование были включены десять детей в возрасте от 1 до 17 лет с клиническим диагнозом РДС. Во время рутинной ИВЛ ПФБ вводили в эндотрахеальную трубку в дозе 18,6 мл/кг. После ЧЖВЛ, проводимой в течение 96

ч, не было обнаружено значительного улучшения в механике легких, однако у 9 из 10 пациентов улучшились показатели газообмена. Исследователи предположили, что ЧЖВЛ может быть безопасной и эффективной терапией при лечении детей с РДС.

В другом клиническом исследовании эффективности в лечении ОРДС у взрослых ЧЖВЛ проводили пациентам в возрасте от 37 до 64 лет на протяжении течения 96 часов [102]. Введение ПФБ осуществляли в два этапа. Первая доза составляла 2,5–5,0 мл/кг, вводилась в течение 15–30 минут. Показания к повторному назначению ПФБ включали отсутствие мениска в эндотрахеальной трубке, ДО более 70% от исходного и отношение $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ менее 250. Количество препарата для повторного введения составляло от 2,5 до 5 мл/кг. Основной задачей работы было определение динамики разницы напряжения кислорода между воздухом альвеол и артериальной кровью ((A-a) DO_2). После первой дозы ПФБ отмечалось заметное снижение (A-a) DO_2 . Значительное уменьшение FiO_2 наблюдалось после 48 часов ЧЖВЛ. Семь из 9 пациентов выжили.

Сходные результаты клинических исследований были получены в других работах [27, 100]. Так в работе В.Н. Попцова, А.Е. Баландюк [103] представлены результаты применения ЧЖВЛ с болюсным эндобронхиальным введением 90 мл (1 мл/кг) отечественного препарата перфторан (ОАО НПФ «Перфторан», г. Пущино) у больного 54 лет с ОРДС, развившимся на фоне сочетанной травмы. Эндобронхиальное введение перфторана сопровождалось снижением поверхностного натяжения альвеол (сурфактант-заместительный эффект), что способствовало расправлению коллабированных участков лёгких, включению их в процесс газообмена и улучшением оксигенирующей функции лёгких. Так, через 30 мин от начала ЧЖЛВ регистрировали значимое повышение индекса оксигенации $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ с 128 до 189 мм рт.ст., которое сохранялось на протяжении 5 ч. Вместе с тем, непосредственно после введения перфторана отметили нежелательное увеличение paCO_2 с 49 до 64 мм рт.ст.. Положительное влияние ЧЖЛВ с перфтораном на газообмен, биомеханические свойства легких, гемодинамику, транспорт и потребление кислорода, продолжительность респираторной поддержки при лечении ОРДС также рассматривается в работе В.В. Мороза с соавт. [104].

В 1999 году американская фирма «Альянс» провела международные многоцентровые клинические исследования в рамках 3 фазы клинических испытаний препарата LiquiVent (перфлуброн) в двух дозировках (общепринятой и на 50% сниженной) в качестве средства для ЧЖВЛ. Цель исследования состояла в том, чтобы попытаться сократить время пребывания взрослых больных с острым повреждением легких на ИВЛ и снизить 28 – суточную летальность. В контрольную группу входили пациенты, которым проводилась традиционная газовая ИВЛ [46]. В исследовании принял участие 301 пациент (105 – в группе с использованием перфлуброна в обычной (относительно высокой дозе), 99 – в группе с

применением перфлуброна в половинной дозе и 97 – в контрольной группе, где проводилась обычная ИВЛ). По итогам проведенных исследований ожидаемого результата не было получено. Время пребывания больных на ИВЛ было снижено в группе с полноценной ЧЖВЛ на 9,9 суток, в группе с половинной дозировкой ПФБ – на 7,4 сут и – в контрольной группе на 13 сут. Смертность в контрольной группе составила 15%, в группе с общепринятой ЧЖВЛ – 19,1%, в группе с использованием ПФБ в половинной дозе – 26,3%. Осложнение в виде пневмоторакса отмечалось наиболее часто в группах с ЧЖВЛ.

Масштабное клиническое исследование эффективности ЧЖВЛ у взрослых пациентов с острым повреждением легких и ОРДС было проведено в США в 2002 году [105]. В исследование были включены 90 взрослых пациентов в возрасте от 15 до 75 лет. ПФБ вводился через эндотрахеальную трубку из расчета 5 мл/кг в течение 5–15 минут, затем повторяли введение до появления мениска в эндотрахеальной трубке. ЧЖВЛ проводили максимум 5 дней. Оценивали среднее количество дней без ИВЛ через 28 дней после первой дозы ПФБ. Исследование показало существенное снижение прогрессирования симптоматики ОРДС. По сравнению с контролем, пациенты в группе с ЧЖВЛ быстрее прекращали нуждаться в ИВЛ и переходили на спонтанное дыхание. Однако полученные результаты были не однозначными. При сравнении контрольной группы с группой, получавшей ЧЖВЛ, не наблюдалось различий в газообмене, количестве дней без ИВЛ и параметрах легочной функции. Кроме того, в группе с ЧЖВЛ чаще встречались эпизоды острой гипоксии, ухудшения гемодинамики, а также такие осложнения как баротравма и гидроторакс. Исследователи выделили ряд важных направлений в изучении ЧЖВЛ, в том числе определения оптимальных доз перфторуглерода и параметров работы аппарата ИВЛ.

Неблагоприятные оценки соотношения польза/риск вреда приводятся и в других работах, в которых целесообразность ЧЖВЛ в лечении ОРДС ставится под сомнение. Так, в систематизированном обзоре [106] на основе результатов клинических наблюдений, включающих 401 пациента с ОРДС, авторы пришли к выводу, что ЧЖВЛ не снижает риск смертельных исходов и не сокращает продолжительность ИВЛ. Более того, авторы считают, что некоторые данные свидетельствуют о возможности развития осложнений после ее применения таких, как снижение оксигенации крови и артериального давления, вытеснение воздуха из легких, формирование сердечной недостаточности. Осложнения в ходе ЧЖВЛ, потенциально с ней связанные, могут заключаться в образовании слизистой пробки в трахее, что наблюдалось только в одном случае, и развитии пневмоторакса [73, 105].

В работе R.M. Kasparek с соавт. [107] на большой группе больных с ОРДС исследовалась эффективность применения ЧЖВЛ. Одной группе пациентов вводился перфторуглерод в низкой дозе – 10 мл/кг, второй – в высокой дозе – 20 мл/кг. Контрольную

группу составили пациенты, находящиеся на рутинной ИВЛ. Смертность пациентов контрольной группы составила 15%; в группе, получавшей низкую дозу ПФУ – 26,3%; в группе, получавшей высокие дозы ПФУ – 19,1%. У пациентов с ЧЖВЛ наблюдалось большее количество пневмотораксов, гипоксических и гипотензивных эпизодов, чем у пациентов, находящихся на ИВЛ и не получавших ЧЖВЛ. Авторы сделали вывод о том, что применение ЧЖВЛ при высоких и низких дозах не улучшает исход у пациентов с ОРДС и не может быть рекомендовано для применения в лечении ОРДС. Сделан вывод, что рандомизированные исследования применения ЧЖВЛ на человеке не смогли продемонстрировать преимущества использования перфторуглеродов в качестве среды для доставки кислорода в сравнении с традиционными методиками лечения ОРДС. Таким образом, проведенные к настоящему времени клинические исследования не дают однозначного ответа на вопрос о преимуществах ЧЖВЛ при лечении пациентов с ОРДС перед усовершенствованной ИВЛ по влиянию на летальность больных.

В то время как результаты исследований ЧЖВЛ у взрослых были проблематичными, практически ни одно из педиатрических клинических исследований этого метода лечения не продемонстрировало значительных опасений по безопасности, указывая на его эффективность. ЧЖВЛ применялся в неонатологической практике для лечения тяжелых форм РДС у недоношенных. Клинические педиатрические исследования в основном проводились у новорожденных в остром периоде с тяжелым повреждением легких, которые, как правило, относятся к группе высокого риска.

В исследовании C.L. Leach с соавт., 1996 [108] участвовали 10 недоношенных новорожденных с ОРДС, находящихся на ИВЛ, в возрасте 1–5 дней. ПФБ вводился со скоростью 1 мл/кг в минуту до появления мениска в эндотрахеальной трубке. Авторы показали, что после введения ПФБ легочная механика и показатели газообмена существенно улучшились. В течение первого часа ЧЖВЛ напряжение кислорода в артериальной крови увеличилось на 138%, легочный комплаенс – на 61%. Субъективно отмечено снижение тяжести клинического течения РДС у недоношенных детей с неблагоприятным прогнозом на фоне 76-часовой ЧЖВЛ. Восемь младенцев достигли 36-недельного гестационного возраста. Исследователи пришли к выводу, что ЧЖВЛ может привести к клиническому улучшению и выживанию недоношенных новорожденных с тяжелым РДС.

Перфторуглероды позволяют более эффективно использовать функционирующую часть легочной ткани при гипоплазии легкого у новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей, сопровождающейся дефицитом сурфактанта. Введение ПФУ жидкости таким больным обеспечивает также снижение поверхностного натяжения в альвеолах [109]. В работах [110, 111] сообщается о положительных результатах применения

ЧЖВЛ у новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей и тяжелой дыхательной недостаточностью, подключенных к ЭКМО. ЧЖВЛ проводили в течение 6 дней с ежедневным введением ПФУ. Отмечалось улучшение комплаенса легких и показателей газообмена. В аналогичном исследовании J.S. Greenspan и соавт. [112] проводилось лечение шести новорожденных с ОРДС, подключенных к системе экстракорпоральной мембранной оксигенации, у которых не удавалось добиться улучшения состояния. ЧЖВЛ у этих детей, проводимая в течение 96 часов на фоне ЭКМО позволила улучшить показатели газообмена и внешнего дыхания.

Таким образом, проведенные исследования ЧЖВЛ с использованием ПФБ у детей в критическом состоянии с острым респираторным дистресс-синдромом выявили улучшение растяжимости легких, оксигенации и выживаемости.

Основываясь на экспериментальных и клинических данных Fox W. и Dysart K. [113] предложили безопасно использовать перфторуглероды, подобные ПФБ, у младенцев с диагнозом бронхолегочной дисплазии (БЛД). Хотя БЛД является хроническим заболеванием, авторы предполагают, что ПФБ можно безопасно вводить пациентам с БЛД, поскольку последние представляют собой более стабильную популяцию (менее быстро меняющаяся функция легких, требующая менее частых регулировок вентилятора), чем ранее изученные неонатальные популяции. Действительно, у пациентов с острым заболеванием в анамнезе быстро менялись легочные состояния и они были более лабильны, что потенциально подвергалось более высокому риску побочных эффектов, связанных с ЧЖВЛ, которые не ожидаются в популяциях с БЛД.

Использование паров ПФУ для лечения ОРДС. Учитывая результаты, полученные при экспериментальных и клинических исследованиях ЧЖВЛ, внимание исследователей привлекают и альтернативные формы применения ПФУ соединений для лечения ОРДС, включая распыление и парообразование [78, 114]. В последнее время появились сообщения о возможности применения в процессе традиционной ИВЛ паров ПФУ соединений, для чего использовали модифицированный испаритель изофлурана [77, 114, 115]. В основе метода лежит предположение о возможности проникновения в альвеолярную жидкость молекул перфторуглерода, который имеет низкое поверхностное натяжение (15–19 дин/см). В результате может снизиться сила поверхностного натяжения в альвеолах. Авторы показали в эксперименте, что этот метод способствовал достоверному и значительному снижению объема шунтирования крови в легких за счет увеличения числа вентилируемых альвеол и перераспределения кровотока в независимые зоны легких.

ПФУ жидкости с высоким давлением паров, например, перфторгексан, может быть применен в качестве ингаляционного анестетика. Это связано с тем, что его температура

кипения ниже температуры тела, что способствует его испарению без конденсации в легких. На экспериментальной модели ОРДС, вызванной внутривенным введением овцам олеиновой кислоты в дозе 0,1 мл/кг было показано, что применение 4,5 и 18,0% паров перфторгексана уменьшало воспалительный процесс в легочной ткани [116], увеличивало пиковое давление на вдохе и податливость дыхательной мускулатуры без улучшения газообмена [114, 117]. Здоровые животные переносят ингаляцию пара перфторгексана без каких-либо видимых последствий. Аналогичные исследования на свиньях с использованием 2,5%, 5% и 10% паров перфторуглеродов на модели ОРДС, вызванной внутривенным введением олеиновой кислоты, показало, что такое воздействие лучше, чем газовая вентиляция, выправляет структуру легких, но не улучшает газовые параметры [16]. В свою очередь при изучении сравнительной эффективности ЧЖВЛ, ИВЛ и ее сочетания с ингаляцией паров перфторгексана (5% и 10%) при лечении первичного и вторичного ОРДС не было получено убедительных данных о преимуществах применения паров перфторуглеродов [59, 118]. У мышей, инфицированных одним из респираторных вирусов, интраназальная ингаляция ПФБ предотвращала развитие воспалительных явлений в легких и снижала степень активации ядерного фактора каппа В [95]. Однако сведений о применении данного метода в клинической практике пока нет.

Заключение

Анализ литературных данных показывает, что, несмотря на 50-летний период поисковых работ в области использования полной или частичной жидкостной вентиляции легких с использованием ПФУ жидкостей, как метода лечения ОРДС, пока не определено место этих технологий в системе оказания медицинской помощи при этой патологии.

К основным достоинствам жидкостного дыхания относят улучшение доставки кислорода, повышение эластичности легких, устранение условий для формирования ателектазов, а также противовоспалительное действие. В то время как исследования на животных показали очевидную эффективность и безопасность ЧЖВЛ с использованием ПФБ, клинические исследования у взрослых дали неоднозначные результаты. В частности, не было показано явных преимуществ жидкостной вентиляции при лечении взрослых пациентов с ОРДС перед современными методами ИВЛ по влиянию на летальность, несмотря на улучшение газообмена, стабилизацию гемодинамических показателей и улучшение эластичности легочной ткани в ходе и в ранние сроки после проведения жидкостной вентиляции.

Большей частью положительные результаты экспериментальных исследований по ЧЖВЛ были получены на моделях острого повреждения легких у новорожденных и недоношенных животных. Эти данные позволили перейти к этапу систематизированных

клинических исследований эффективности и безопасности метода ЧЖВЛ при легочной патологии у новорожденных. С 2018 года в США проводятся клинические исследования ЧЖВЛ с использованием ПФОБ у младенцев с диагнозом бронхолегочной дисплазии.

Вместе с тем, представляется, что проведенные доклинические исследования эффективности и безопасности методики жидкостного дыхания на различных экспериментальных моделях острого повреждения легких недостаточно охватывают спектр возможностей этой технологии.

Так в настоящее время ПЖВЛ используется только в экспериментах на животных в связи с технической сложностью и недостаточной проработкой методики. Однако перспективы ПЖВЛ остаются привлекательными для лечения тяжелых поражений легких. В частности, использование новой парадигмы автоматизированной ПЖВЛ с объемом жидкости ниже функциональной остаточной емкости может возобновить клинические исследования этой технологии.

Кроме того, перспективным, по нашему мнению, может оказаться многократный перевод с газовой ИВЛ на жидкостную вентиляцию легких и обратно, что, с одной стороны позволит в полном объеме использовать преимущества каждого из методов, а с другой нивелировать неблагоприятные последствия от их применения.

Таким образом, результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о перспективности научных работ как в направлении всесторонней доклинической оценки эффективности и безопасности перфторуглеродных дыхательных жидкостей, так и по использованию ПФУ средств в качестве основы для разработки новой медицинской технологии лечения тяжелой бронхолегочной патологии с помощью жидкостной вентиляции легких.

Список использованной литературы

1. Мороз В.В., Власенко А.В., Голубев А.М. и др. Патогенез и дифференциальная диагностика острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми и непрямыми этиологическими факторами // *Общая реаниматология*. – 2011. – Т.7, №3. – С. 5–13.
2. Мороз В.В., Голубев А.М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома // *Общая реаниматология*. – 2007. – Т.3, №5–6. – С. 7–9.
3. Гельфанд Б.Р. Острый респираторный дистресс-синдром: Практическое руководство / Под ред. Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля – М.: Литтерра, 2007. – 232 с.
4. Tooley R., Hirschl R.B., Parent A., Bartlett R.H. Total liquid ventilation with

perfluorocarbons increases pulmonary end-expiratory volume and compliance in the setting of lung atelectasis // *Crit. Care Med.* – 1996. – Vol.24, №2. – P. 268–273.

5. Shaffer T.H., Wolfson M.R., Clark Jr.L. State of the art review: liquid ventilation // *Pediatr. Pulmonol.* – 1992. – Vol.14, №2. – P. 102–109.

6. Hirschl R.B., Merz S.I., Parent A. et al. Development of a simplified liquid ventilator // *Crit. Care Med.* – 1995. – Vol.23, №1. – P. 157–163.

7. Kilstra J.A., Tissing M.O. Fluid breathing / Clinical application of hyperbaric oxygen Ed W.H. Brummelkamp, N.G. Meyne. – Amsterdam: Elsevier, 1964. – P. 371–379.

8. Shaffer T.H., Moscovitz G.D. An electromechanical demand regulated liquid breathing system // *IEEE Trans. Biomed. Eng.* – 1975. – Vol.22, №5. – P. 24–28.

9. Moskowicz G.D., Shaffer T.H., Dubin S.E. Liquid breathing trials and animal studies with a demand-regulated liquid breathing system // *Medical instrumentation.* – 1975. – Vol.9, №1. – C. 28–33.

10. Koen P.A. Wolfson M.R., Shaffer T.H. Fluorocarbon ventilation: Maximal expiratory flows and CO₂ elimination // *Pediatr. Res.* – 1988. – Vol.24, №3. – P. 291–296.

11. Bagnoli P., Tredici S., Seetharamaiah R. et al. Effect of repeated induced airway collapse during total liquid ventilation // *ASAIO J.* – 2007. – Vol.53, №5. – P. 549–555.

12. Bagnoli P et al. Finite element analysis of the mechanical behavior of preterm lamb tracheal bifurcation during total liquid ventilation // *J. Biomech.* – 2013. – Vol.46, №3. – P. 462–469.

13. Fuhrman B.P., Paczan P.R., DeFrancis M. Perfluorocarbon associated gas exchange // *Crit. Care Med.* – 1991. – Vol.19, №5. – P. 712–722.

14. Кассиль В.Л., Выжигина М.А., Лескин Г.С. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких. – М.: Медицина, 2004. – 480 с.

15. Hirschl R.B., Tooley R., Parent A. et al: Evaluation of gas exchange, pulmonary compliance, and lung injury during total and partial liquid ventilation in the acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care Med.* – 1996. – Vol.24, №6. – P. 1001–1008.

16. De Abreu M.G., Queihas A.D., Spieth P. et al. Comparative effects of vaporized perfluorohexane and partial liquid ventilation in oleic acid – induced lung injury // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol.104, №2. – P. 278–89.

17. Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L. et al. Acute respiratory distress in adults // *Lancet.* – 1967. – Vol.12, №7511. – P. 319–323.

18. Moloney E.D., Evans T.W. Pathophysiology and pharmacological treatment of pulmonary hypertension in acute respiratory distress syndrome // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol.21,

№4. – P. 720–727.

19. Кассиль В.Л., Золотокрылина Е.С. Острый респираторный дистресс-синдром. – М.: Медицина, 2003. – 233 с.
20. Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L. et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1994. – Vol.149, №3. – P. 818–824.
21. Gattinoni L., Pesenti A., Torresin A. et al. Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography // J. Thorac. Imag. – 1986. – Vol.1, №3. – P. 25–30.
22. Fowler A.A., Hamman R.F., Good J.T. et al. Adult respiratory distress syndrome: Risk with common predispositions // Ann. Intern. Med. – 1983. – Vol.98, №5. – P. 593–597.
23. Hudson L.D., Milberg J.A., Anardi D. et al. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1995. – Vol.151, №2. – P. 293–301.
24. Авдеев С.Н. Острый респираторный дистресс-синдром // Consilium medicum. – 2005. – Т.7, №4. – С. 330–338.
25. Ricard J.D., Dreyfuss D., Laissy J.P., Saumon G. Dose–response effect of perfluorocarbon administration on lung microvascular permeability in rats // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol.168, №11. – P. 1378–1382.
26. Weiland J.E., Davis W.B., Holter J.F. et al. Lung neutrophils in the adult respiratory distress syndrome. Clinical and pathophysiologic significance // Am. Rev. Respir. Dis. – 1986. – Vol.133, №2. – P. 218–225.
27. Lozano J.A., Castro J.A., Rodrigo L. Partial liquid ventilation with perfluorocarbons for treatment of ARDS in burns // Burns. – 2001. – Vol.27, №6. – P. 635–642.
28. Dantzker D.R., Brook C.J., Dehart P. et al. Ventilation–perfusion distributions in the adult respiratory distress syndrome // Am. Rev. Respir. Dis. – 1979. – Vol.120, №5. – P. 1039–1052.
29. Kallet R.H., Katz J.A., Pittet J-F et al. Measuring intra-esophageal pressure to assess transmural pulmonary arterial occlusion pressure in patients with acute lung injury: a case series and review // Respir. Care. – 2000. – Vol.45, №9. – P. 1072–1084.
30. Amato M.B., Barbas C.S., Medeiros D.M. et al. Effect of a protective-ventilatory strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol.338, №6. – P. 347–354.
31. Suter P.M., Fairley H.B., Isenberg M.D. Effect of tidal volume and end-expiratory pressure on compliance during mechanical ventilation // Chest. – 1978. – Vol.73, №2. – P. 158–162.
32. Tobin M.J. Advances in mechanical ventilation // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol.344,

№26. – P. 1986–1996.

33. Kallet R.H., Katz J.A. Respiratory system mechanics in acute respiratory distress syndrome // *Respir. Care Clin. North. Amer.* – 2003. – Vol.9, №3. – P. 165–175.

34. Iribarren C., Jacobs D.R., Sidney S. et al. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of ARDS: A 15-year cohort study in a managed care setting // *Chest.* – 2000. – Vol.117, №1. – P. 163–168.

35. Goodman L.R. Congestive heart failure and adult respiratory distress syndrome. New insights using computed tomography // *Radiol. Clin. North Am.* – 1996. – Vol. 34, №1. – P. 33–46.

36. Baughman R.P., Gunther K.L., Rashkin M.C. et al. Changes in the inflammatory response of the lung during acute respiratory distress syndrome – prognostic indicators // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1996. – Vol.154, №1. – P. 76–81.

37. Aberle D.R., Brown K. Radiologic consideration in the adult respiratory distress syndrome // *Clin. Chest. Med.* – 1990. – Vol.11, №4. – P. 737–754.

38. Aird W.C. The hematologic system as a marker of organ dysfunction in sepsis. // *Mayo Clin. Proc.* – 2003. – Vol.78, №7. – P. 869–881.

39. Murray J.F., Matthay M.A., Luce J.M., Flick M.R. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1988. – Vol.138, №3. – P. 720–723.

40. Dirkes S. Liquid ventilation: new frontiers in the treatment of ARDS // *Crit. Care Nurse.* – 1996. – Vol.16, №3. – P. 53–58.

41. Hancock J.B., Davidson S., Guinn C., Zachary R. Using liquid ventilation to improve lung function in patients with respiratory distress syndrome: A comprehensive review of the literature // *AANA J.* – 2004. – Vol.72, №3. – P. 218–224.

42. Deatherage L., Biddle C. Liquid ventilation innovations in ventilator management // *AANA J.* – 1998. – Vol.66, №2. – P. 161–168.

43. Calderwood H.W., Rniz B.C., Tham M.K. et al: Residual levels and biochemical changes after ventilation with perfluorinated liquid // *J. Appl. Physiol.* – 1975. – Vol.39, №4. – P. 603–607.

44. Shaffer T.H., Wolfson M.R., Greenspan J.S. et al: Liquid ventilation in premature lambs: Uptake, biodistribution and elimination of perfluorodecalin liquid // *Reprod Fertil. Dev.* – 1996. – Vol.8, №3. – P. 409–416.

45. Modeli J.H., Tham M.K., Modell J.G. et al: Distribution and retention of fluorocarbon in mice and dogs after injection or liquid ventilation // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1973. – Vol.26, №1. – P. 86–92.

46. Kaisers I.U., Kelly K.P., Busch T. Liquid ventilation // *Br. J. Anaesth.* – 2003. – Vol.91,

№1. – P.143–151.

47. Shaffer T.H., Rubenstein D., Moskowitz D. et al. Gaseous change and acid-base balance in premature lambs during liquid ventilation since birth // *Pediatr. Res.* – 1976. – Vol.10, №4. – P. 227–231.

48. Stavits R.L., Wolfson M.R., Cox C.A. et al. Prolonged total liquid ventilation in premature lambs // *Ped. Res.* – 1997. – Vol.41, №4. – P. 180.

49. Greenspan J.S., Wolfson M.R., Rubenstein D.S., Shaffer T.H. Liquid ventilation of preterm baby // *Lancet*. – 1989. – Vol.4, №2. – P. 1095.

50. Greenspan J.S., Wolfson M.R., Rubenstein D., Shaffer T.H. Liquid ventilation of human preterm neonates // *J. Pediatr.* – 1990. – Vol.117, №1. – P. 106–111.

51. Hirschl R.B., Parent A., Tooley R., et al: Liquid ventilation improves pulmonary function, gas exchange, and lung injury in a model of respiratory failure // *Ann. Surg.* – 1995. – Vol.221, №1. – P. 79–88.

52. Wolfson M.R., Hirschl R.B., Jackson J.C., et al. Multicenter comparative study of conventional mechanical gas ventilation to tidal liquid ventilation in oleic acid injured sheep // *ASAIO J.* – 2008. – Vol.54, №3. – P. 256–269.

53. Pohlmann J.R., Brant D.O., Daul M.A. et al. Total liquid ventilation provides superior respiratory support to conventional mechanical ventilation in a large animal model of severe respiratory failure // *ASAIO J.* – 2011. – Vol.57, №1. – P. 1–8.

54. Jiang L., Feng H., Chen X. Low tidal volume reduces lung inflammation induced by liquid ventilation in piglets with severe lung injury // *Artif. Organs.* – 2017. – Vol.41, №5. – C. 440–445.

55. Sage M., See W., Nault S. et al. Effect of low versus high tidal-volume total liquid ventilation on pulmonary inflammation. *Front Physiol.* – 2020. – Vol.11. – P. 603.

56. Kohlhauer M., Boissady E., Lidouren F. et al. A new paradigm for lung-conservative total liquid ventilation // *EBioMedicine.* – 2020. – Vol.52, 102365.

57. Hirschl R.B., Parent A., Tooley R. et al. Lung management with perfluorocarbon liquid ventilation improves pulmonary function and gas exchange during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) // *Artif. Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol.* – 1994. – Vol.22, №4. – P. 1389–1396.

58. Rambaud J., Lidouren F., Sage M. et al. Hypothermic total liquid ventilation after experimental aspiration-associated acute respiratory distress syndrome // *Ann. Intensive Care.* – 2018. – Vol.8, №1. – P. 2–9.

59. Overbeck M.C., Pranikoff T., Yadao C.M. et al. The efficacy of perfluorocarbon liquid ventilation in a large animal model of acute respiratory failure // *Crit. Care. Med.* – 1996. – Vol.24, №7. – P. 1208–1214.
60. Hirschl R.B., Tooley R., Parent A.C. et al. Improvement of gas exchange, pulmonary function, and lung injury with partial liquid ventilation. A study model in a setting of severe respiratory failure // *Chest.* – 1995. – Vol.108, №2. – P.500–508.
61. Hernan L.J., Fuhrman B.P., Kaiser R.E. et al. Perfluorocarbon associated gas exchange in normal and acid-injured large sheep // *Crit. Care Med.* – 1996. – Vol.24, №3. – P. 475–481.
62. Nesti F.D., Fuhrman B.P., Steinhorn D.M. et al. Perfluorocarbon-associated gas exchange in gastric aspiration // *Crit. Care Med.* – 1994. – Vol.22, №9. – P. 1445–1452.
63. Tutuncu A.S., Faithfull N.S., Lachmann B. Intratracheal perfluorocarbon administration combined with mechanical ventilation in experimental respiratory distress syndrome: dose- dependent improvement of gas exchange // *Crit. Care Med.* – 1993. – Vol.21, №7. – P. 962–969.
64. Al-Rahmani A., Awad K., Miller T.F. et al. Effects of partial liquid ventilation with perfluorodecalin in the juvenile rabbit lung after saline injury // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol.28, №5. – P. 1459–1464.
65. Leach C.L., Fuhrman B.P., Morin F.C., 3rd, Rath M.G. Perfluorocarbon-associated gas exchange (partial liquid ventilation) in respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study // *Crit. Care Med.* – 1993. – Vol.21, №9. – P. 1270–1278.
66. Richman P.S., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Lung lavage with oxygenated perfluorochemical liquid in acute lung injury // *Crit. Care Med.* – 1993. – Vol.21, №5. – P. 768– 774.
67. Sekins K.M., Coalson J.J., de Lemos R.A. et al. Long-term partial liquid ventilation (PLV) with perflubron in the near-term baboon neonate. Artificial cells, blood substitutes, and immobilization biotechnology. – 1994. – Vol.22, №4. – P. 1381–1387.
68. Shaffer T.H., Lowe C.A., Bhutani V.K., Douglas P.R. Liquid ventilation: effects on pulmonary function in distressed meconium- stained lambs // *Pediatr. Res.* – 1984. – Vol.18, №1. – P. 47–52.
69. Shaffer T.H., Tran N., Bhutani V.K., Sivieri E.M. Cardiopulmonary function in very preterm lambs during liquid ventilation // *Pediatr. Res.* – 1983. – Vol.17, №8. – P. 680–684.
70. Wolfson M.R., Greenspan J.S., Deoras K.S. et al. Comparison of gas and liquid ventilation: clinical, physiological, and histological correlates // *J. Appl. Physiol.* – 1992. – Vol.72, №3. – P. 1024–1031.
71. Cox C., Stavis R.L., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Long-term tidal liquid ventilation in

premature lambs: physiologic, biochemical and histological correlates // *Biol. Neonate.* – 2003. – Vol.84, №3. – P. 232–242.

72. Endo S., Sohara Y., Murayama F. et al. Real-time visualization of partial liquid ventilation in a model of acute lung injury // *Surgery.* – 2003. – Vol.133, №2. – P. 207–215.

73. Kaisers U., Kuhlen R., Sommerer A. et al. Superimposing positive end-expiratory pressure during partial liquid ventilation in experimental lung injury // *Eur. Respir. J.* – 1998. – Vol.11, №5. – P. 1035–1042.

74. Dickinson E., Heard S.O., Tarara T.E. et al. Liquid ventilation with perflubron in treatment of rats with pneumococcal pneumonia // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol.30, №2. – P. 393–395.

75. Tutuncu A.S., Akpir K., Mulder P. et al. Intratracheal perfluorocarbon administration as an aid in the ventilatory management of respiratory distress syndrome // *Anesthesiology.* – 1993. – Vol.79, №5. – P. 1083–1093.

76. Lim C., Koh Y., Jung B.O. et al. An optimal dose of perfluorocarbon for respiratory mechanics in partial liquid ventilation for dependent lung-dominant acute lung injury // *Chest.* – 2000. – Vol.117, №1. – P. 199–204.

77. Hubler M., Souders J.E., Shade E.D. et al. Effects of perfluorohexane vapor on relative blood flow distribution in an animal model of surfactant-depleted lung injury // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol.30, №2. – P. 422–427.

78. Kandler M.A., von der Hardt K., Schoof E. et al. Persistent improvement of gas exchange and lung mechanics by aerosolized perfluorocarbon // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol.164, №1. – P. 31–35.

79. Merz U., Klosterhalfen B., Hausler M. et al. Partial liquid ventilation reduces release of leukotriene B4 and interleukin-6 in bronchoalveolar lavage in surfactant-depleted newborn pigs // *Pediatr. Res.* 2002. – Vol.51, №2. – P. 183–189.

80. Weis C.M., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Liquid-assisted ventilation: physiology and clinical application // *Annals of medicine.* – 1997. – Vol.29, №6. – P. 509–517.

81. Wolfson M.R., Kechner N.E., Roache R.F., et al. Perfluorochemical rescue after surfactant treatment: effect of perflubron dose and ventilatory frequency // *J. Appl. Physiol.* – 1998. – Vol.84, №2. – P. 624–640.

82. Leach C.L., Holm B., Morin 3rd F.C. et al. Partial liquid ventilation in premature lambs with respiratory distress syndrome: efficacy and compatibility with exogenous surfactant // *J. Pediatr.* – 1995. – Vol.126, №3. – P.412–420.

83. Kaisers U., Max M., Schnabel R. et al. Partial liquid ventilation with FC 3280 in experimental lung injury: dose-dependent improvement of gas exchange and lung mechanics // Appl. Cardiopulm. Pathophysiol. – 1996. – Vol.7. – P. 1–8.
84. Kaisers U., Max V., Walter J. et al. Partial liquid ventilation with small volumes of FC 3280 increases survival time in experimental ARDS // Eur. Respir. J. – 1997. – Vol.10, №9. – P. 1237–1242.
85. Houmes R.J., Verbrugge S.J., Hendrik E.R., Lachmann B. Hemodynamic effects of partial liquid ventilation with perfluorocarbon in acute lung injury // Intens. Care Med. – 1995. – Vol.21, №12. – P. 966–972.
86. Max M., Kuhlen R., Dembinski R., Rossaint R. Time-dependency of improvements in arterial oxygenation during partial liquid ventilation in experimental acute respiratory distress syndrome // Crit. Care. – 2000. – Vol.4, №2. – P. 114–119.
87. Tutuncu A.S., Faithfull N.S., Lachmann B. Comparison of ventilatory support with intratracheal perfluorocarbon administration and conventional ventilation in animals with acute respiratory failure // Am. Rev. Respir. Dis. – 1993. – Vol.148. – P. 785–792.
88. Smith K., Mrozek J.D., Simonton S.C. et al. Prolonged partial liquid ventilation using conventional and high-frequency ventilatory techniques: gas exchange and lung pathology in an animal model of respiratory distress syndrome // Crit. Care Med. – 1997. – Vol.25, №11. – P. 1888–1897.
89. Smith K., Bing D.R., Meyers P.A. et al. Partial liquid ventilation: a comparison using conventional and high-frequency techniques in an animal model of acute respiratory failure // Crit. Care Med. – 1997. – Vol.25, №7. – P. 1179–1186.
90. Jung H.H., Yong S.K., Eun H.K. et al. Prone positioning improves oxygenation without adverse hemodynamic effects during partial liquid ventilation in a canine model of acute lung injury // J. Intern. Med. – 2004. – Vol.19, №4. – P. 237–242.
91. Zhu X.D., Chen F., Ji R.X. et al. Pathological change of partial liquid ventilation in a rabbit meconium aspiration lung injury model // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2008. – Vol.46, №10. – P. 774–778.
92. Younger J.G., Taqi A.S., Till G.O., Hirschl R.B. Partial liquid ventilation protects lung during resuscitation from hemorrhagic shock // J. Appl. Physiol. – 1997. – Vol.83, №5. – P. 1666–1670.
93. Colton D.M., Till G.O., Johnson K.J. et al. Neutrophil accumulation is reduced during partial liquid ventilation // Crit. Care Med. – 1998. – Vol.26, №10. – P. 1716–1724.

94. Yamanouchi K., Murashima R., Yokoyama K. Determination of perfluorochemicals in organ and body fluids by gas chromatography // Chem. Pharm. Bull. – 1975. – Vol.23, №6. – P. 1363–1367.
95. Haeberle H.A, Nesti F., Dieterich H.J., et al. Perflubron reduces lung inflammation in respiratory syncytial virus infection by inhibiting chemokine expression and nuclear factor-kappa B activation // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol.165, №10. – P. 1433–1438.
96. Kavamae K., Pristine G., Chiumello D. et al. Partial liquid ventilation decreases serum tumor necrosis factor-alpha concentrations in a rat acid aspiration lung injury model // Crit. Care Med. – 2000. – Vol.28, №2. – P. 479–483.
97. Nakstad B., Wolfson M.R., Shaffer T.H. et al. Perfluorochemical liquids modulate cell-mediated inflammatory responses // Crit. Care Med. – 2001. – Vol.29, №9. – P. 1731 – 1737.
98. Smith T.M., Steinhom D.M., Thusu K. et al. A liquid perfluorochemical decreases the in vitro production of reactive oxygen species by alveolar macrophages // Crit. Care Med. – 1995. – Vol.23, №9. – P. 1533–1539.
99. Hirschl R.B., Pranikoff T., Wise C. et al. Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome // JAMA. – 1996. – Vol.275, №5. – P. 383–389.
100. Hirschl R.B., Pranikoff T., Gauger P. et al. Liquid ventilation in adults, children, and full-term neonates // Lancet. – 1995. – Vol.346, №8984. – P. 1201–1202.
101. Toro-Figueroa L.O., Meliones J.N., Curtis S.E. et al. Perflubron partial liquid ventilation (PLV) in children with ARDS: a safety and efficacy pilot study // Crit. Care Med. – 1996. – Vol.24. – P.150.
102. Hirschl R.B., Conrad S., Kaiser R. et al. Partial liquid ventilation in adult patients with ARDS: a multicenter phase I-II trial. Adult PLV Study Group // Ann. Surg. – 1998. – Vol.228. – P. 692–700.
103. Попцов В.Н., Баландюк А.Е. Первый клинический опыт использования частичной жидкостной вентиляции на основе эндобронхиального введения перфторана в комплексной терапии респираторного дистресс-синдрома // Биомедицинский журнал Medline.ru. – 2004. – Т.5. – С. 173–174.
104. Мороз В.В., Остапченко Д.А., Власенко А.В. и др. Эндотрахеальное применение перфторана в условиях ИВЛ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом // Общая реаниматология. – 2005. – Вып.1. – Т.2. – С. 5–11.
105. Hirschl R.B., Croce M., Gore D. et al. Prospective, randomized, controlled pilot study

of partial liquid ventilation in adult acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol.165, №6. – P. 781–787.

106. Galvin I.M., Steel A., Pinto R. et al. Partial liquid ventilation for preventing death and morbidity in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2013. – Issue 7. – Art. No.: CD003707.

107. Kacmarek R.M., Wiedemann H.P., Lavin P.T. et al. Partial liquid ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol.173, №8. – P. 882–889.

108. Leach C.L., Greenspan J.S., Rubenstein S.D. et al. Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol.335, №11. – P. 761–767.

109. Thomas H.S., Wolfson M.R. Greenspan J.S. Liquid ventilation: Current status. // *Pediatr. Rev.* – 1999. – Vol.20, №12. – E. 134–142.

110. Pranikoff T., Gauger P.G., Hirschl R.B. Partial liquid ventilation in newborn patients with congenital diaphragmatic hernia // *J. Pediatr. Surg.* – 1996. – Vol.31, №5. – P. 613–618.

111. Gauger P.G., Pranikoff T., Schreiner R.J. et al. Initial experience with partial liquid ventilation in pediatric patients with the acute respiratory distress syndrome // *Crit. Care Med.* – 1996. – Vol.24, №1. – P. 16–22.

112. Greenspan J.S., Fox W.W., Rubenstein S.D. et al. Philadelphia Liquid Ventilation Consortium. Partial liquid ventilation in critically ill infants receiving extracorporeal life support // *Pediatrics.* – 1997. – Vol.99, №1. – E2.

113. Fox W., Dysart K. Liquid ventilation for bronchopulmonary dysplasia. WO2020223315A1. 2020-11-05

114. Bleyl J.U., Ragaller M., Tscho U. et al. Vaporized perfluorocarbon improves oxygenation and pulmonary function in an ovine model of acute respiratory distress syndrome // *Anesthesiology* – 1999. – Vol.91, №2. – P. 461–469.

115. Kandler M.A., von der Hardt K., Schoof E. et al. Persistent improvement of gas exchange and lung mechanics by aerosolized perfluorocarbon // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol.164, №1. – P. 31–35.

116. Bleyl J.U., Heller A.R., Heintz M. et al. Effects of perfluorohexane vapor in the treatment of experimental lung injury // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol.23, №5. – P. 450–455.

117. Bleyl J.U., Ragaller M., Tscho U. et al. Changes in pulmonary function and oxygenation during application of perfluorocarbon vapor in healthy and oleic acid-injured animals // *Crit. Care*

Med. – 2002. – Vol.30, №6. – P. 1340–1347.

118. De Abreu M.G., Flondor M., Hanser A. et al. Effects of perfluorohexan vapor on gas exchange, respiratory mechanics, and lung histology in pigs with lung injury after endotoxin infusion // Anesthesiology. – 2005. – Vol.103, №3. – P.585–594.