

**ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ
БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ. ЧАСТЬ II: ЧАСТИЧНАЯ ЖИДКОСТНАЯ
ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ
(аналитический обзор)**

Бонитенко Е.Ю.,^{1,2,4} Баринов В.А.,² Белякова Н.А.,² Буров А.А.³

¹ФГБУН «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика
Н.Ф. Измерова»

105275, Москва, пр. Буденного, д.31

eu_bonitenko@mail.ru

²ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова
Федерального медико-биологического агентства»,

192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и
перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России,

117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

⁴ФГАОУ ВО «Севастопольский государственный университет»,

299053. г. Севастополь, ул. Университетская, д. 33

РЕЗЮМЕ

Введение. В настоящее время основным методом, предназначенным как для профилактики ателектазирования, так и расправления уже спавшихся участков, является поддержание газового объема альвеол во время искусственной вентиляции легких (ИВЛ) за счет создания положительного давления в конце выдоха (ПДКВ). Однако, опыт практического использования ПДКВ свидетельствует о том, что данный метод не всегда может гарантировать благоприятный исход при тяжелом течении заболевания. В связи с чем специалистами велся и ведется активный поиск новых методов, способных повысить эффективность или заменить газовый–ПДКВ. Одним из таких методов и стала частичная жидкостная вентиляция (partial liquid ventilation – PLV). Проведенные в начале 90-х годов XX века исследования на животных имели явно обнадеживающие результаты и показали, что PLV может рассматриваться в качестве средства лечения тяжелой бронхолегочной патологии, которая по ряду показателей превосходит респираторную терапию, в том числе и с использованием ПДКВ. Однако проведенные клинические исследования не позволили перейти к быстрому внедрению метода PLV в клиническую практику как у взрослых, так и у детей, включая новорожденных.

Цель исследования – на основании анализа литературных данных определить основные

перспективы разработки и внедрения технологии PLV для лечения тяжелой бронхолегочной патологии у взрослых, детей и новорожденных.

Материалы и методы. В качестве материалов были использованы зарубежные научные публикации выявленные в результате поиска в научных электронных библиотеках PubMed, SCOPUS и EMBASE с 01 января 1950 года по 01 ноября 2023 года на основании следующих поисковых запросов: «perfluorocarbon» (перфторуглерод), «perfluorodecalin» (перфтордекалин – ПФД), «perflubron» (перфлуброн – ПФБ), «liquid ventilation» (жидкостная вентиляция), «total liquid ventilation» (полная жидкостная вентиляция – TLV) и «partial liquid ventilation» (частичная жидкостная вентиляция – PLV). Основным методом исследований было обобщение и анализ имеющихся литературных данных.

Результаты. В процессе исследования были проанализированы имеющиеся в литературе данные, посвященные физико-химическим и биологическим свойствам перфторуглеродов, механизмам действия PLV при лечении тяжелой бронхолегочной патологии взрослых, детей и новорожденных, а также результаты доклинических и клинических исследований. По мнению большинства исследователей PLV с использованием перфторуглеродов должна была расширить возможности существующих методов респираторной терапии, и в первую очередь при лечении острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС). Большое количество проведенных экспериментальных исследований, посвященных изучению терапевтической эффективности PLV на моделях острого поражения легких – ОРДС имели явно обнадеживающие результаты. Однако, несмотря на большое количество проведенных клинических исследований вопрос о применении PLV в клинической практике так и остается до сих пор открытым. Обращает на себя внимание, что большинство из проведенных клинических исследований (как у взрослых, новорожденных, так и недоношенных детей) во время которых изучалась возможность применения PLV при различных видах тяжелой бронхолегочной патологии, либо не были завершены по тем или иным причинам, либо полученные результаты не дали однозначного ответа об эффективности и безопасности метода. Это может быть связано с тем, что как техника введения перфторуглеродов и их количество, так и используемые параметры ИВЛ при PLV значительно варьировали в разных исследованиях. Это может свидетельствовать о том, что до настоящего времени не только не в полной мере отработана сама методика PLV, но, что самое важное, не определены показания и противопоказания для ее применения. Однако, учитывая результаты исследований, а также существующие тенденции, скорее всего показаниями для применения PLV будут те состояния, при которых противопоказаниями и возможными осложнениями можно будет пренебречь. К подобным состояниям могут быть отнесены те, при которых существующие методы респираторной терапии, в том числе и сочетаемые с экстракорпоральной мембранной

оксигенацией (ЭКМО), не могут гарантировать получения положительного результата. Все выше сказанное позволяет говорить о том, что продолжение разработки PLV сопряжено с рядом объективных сложностей, которые в ближайшее время не позволят внедрить этот метод в клиническую практику.

Заключение. По нашему мнению, наиболее обоснованным является применение PLV не как самостоятельного метода лечения тяжелой бронхолегочной патологии, а в качестве элемента других разрабатываемых медицинских технологий, основанных на использовании перфторуглеродов. Так, например, PLV может быть использована для инициации TLV. Однако, наиболее обоснованным применение PLV будет именно в фазе завершения TLV, то есть при переходе с жидкостного дыхания на газовое. Особенно учитывая то обстоятельство, что завершение TLV как раз и осуществляется через фазу PLV, когда после аппаратной аспирации из легких еще остается достаточное количество ПФУ жидкости, а пациенту продолжает проводиться ИВЛ. Соответственно наиболее вероятным сценарием использования PLV будет следующая последовательность применения методов респираторной поддержки: ИВЛ $\Rightarrow$ (PLV) $\Rightarrow$ TLV $\Rightarrow$ PLV $\Rightarrow$ ИВЛ $\Rightarrow$ спонтанное дыхание.

Ключевые слова: перфторуглерод, перфтордекалин, перфлуброн, жидкостная вентиляция, частичная жидкостная вентиляция, ПФУ–индуцированный рост легких, бронхолегочная патология

**PERFLUOROCARBONS IN THE TREATMENT OF SEVERE BRONCHOPULMONARY
PATHOLOGY. PART II: PARTIAL LIQUID VENTILATION
(analytical review)**

Bonitenko E.U.,^{1,2,4} Barinov V.A.,² Belyakova N.A.,² Burov A.A.³

¹Federal State Budgetary Science Institution «Scientific institute of occupational medicine named after academician N.F. Izmerova»

105275, Moskva, pr. Budennogo, 31

²Federal State Budgetary Institution «Scientific and Clinical Center of Toxicology named after academician S.N. Golikov of the Federal Medical and Biological Agency

192019, Sankt-Peterburg, str. Behtereva, 1

³Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov" of the Ministry of Health of Russia

117997, Moscow, st. Academician Oparin, 4

⁴Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Sevastopol State University»

299053. Sevastopol, Universitetskaya str, 33

ABSTRACT

Introduction. At present, the main method intended both for the prevention of atelectasis and the straightening of already collapsed areas is the maintenance of the alveoli gas volume during mechanical ventilation by creating positive end-expiratory pressure (PEEP). However, the experience of practical use of PEEP shows that this method cannot always guarantee a favorable outcome in the severe course of the disease. In this regard, specialists have been and are actively searching for new methods that can either increase the efficiency or replace the gas-PEEP. One of these methods is partial liquid ventilation (PLV). Experimental studies in the animals conducted in the early 1990s had clearly encouraging results and showed that PLV can be considered as a treatment for severe bronchopulmonary pathology, which is superior to respiratory therapy in a number of respects, including the use of PEEP. However, the conducted clinical trials did not allow to proceed to the rapid introduction of the PLV method into clinical practice in adults, children and newborns.

The aim of the study is to determine the main prospects for the development and implementation of PLV technology for the treatment of severe bronchopulmonary pathology in adults, children and newborns based on the analysis of literature data.

Materials and methods. Foreign scientific publications identified as a result of a search in the

scientific electronic libraries PubMed, SCOPUS and EMBASE from January 01, 1950 to November 01, 2023 based on the following search queries were used as materials: "perfluorocarbon", "perfluorodecalin", "perflubron", "liquid ventilation", "total liquid ventilation" (TLV) and "partial liquid ventilation". The main research method was the generalization and analysis of literature data.

Outcomes. In the study the data available in the literature on the physicochemical and biological properties of perfluorocarbons, the mechanisms of action of PLV in the treatment of severe bronchopulmonary pathology in adults, children and newborns, as well as the results of preclinical and clinical studies were analyzed. In the opinion of most researchers, PLV using perfluorocarbons should expand the possibilities of existing respiratory therapies, primarily in the treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS). A large number of experimental studies on the therapeutic efficacy of PLV in models of acute lung injury – ARDS have had clearly encouraging results. However, despite the large number of clinical trials, the question of the use of PLV in clinical practice is still open. It is noteworthy that most of the clinical trials conducted (both in adults, newborns and premature infants), during which the possibility of using of PLV in various types of severe bronchopulmonary pathology was studied, either were not completed for one reason or another, or the results obtained did not give an unambiguous answer about the effectiveness and safety of the method. This may be due to the fact that both the technique and quantity of perfluorocarbons, as well as the mechanical ventilation parameters used for PLV, varied significantly between studies. This may indicate that not only the PLV method has not been fully developed to date, but most importantly that the indications and contraindications for its use have not been determined. However, taking into account the results of the studies, as well as the current trends, it is likely that the indications for the use of PLV will be those conditions in which contraindications and possible complications can be neglected. Such conditions may include those in which existing methods of respiratory therapy, including those combined with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), cannot guarantee a positive result. All of the above allows us to say that the continuation of the development of PLV is associated with a number of objective difficulties that will not allow this method to be introduced in clinical practice in the near future.

Conclusion. In our opinion, the most reasonable use of PLV is not as an independent method of treatment of severe bronchopulmonary pathology, but as an element of other medical technologies under development based on the use of perfluorocarbons. For example, PLV can be used to initiate TLV. However, the most reasonable use of PLV will be in the TLV completion phase, that is when switching from liquid to gas breathing. Especially considering the fact that the completion of TLV is precisely carried out through the PLV phase, when after mechanical aspiration from the lungs there is still a sufficient amount of PFC fluid remaining, and the patient continues to undergo mechanical ventilation. Accordingly, the most likely scenario for the use of PLV would be the following sequence

of respiratory support methods: Mechanical ventilation $\Rightarrow$ (PLV) $\Rightarrow$ TLV $\Rightarrow$ PLV $\Rightarrow$ Mechanical ventilation $\Rightarrow$ Spontaneous breathing.

Keywords: perfluorocarbon, perfluorodecalin, perflubron, liquid ventilation, partial liquid ventilation, PFC-induced lung growth, bronchopulmonary pathology

ВВЕДЕНИЕ

Одной из основных задач современной респираторной терапии является разработка методов, позволяющих как предотвращать развитие ателектазов, так и расправлять уже спавшиеся участки легких. В плане профилактики ателектазирования основной акцент делается на методах, предотвращающих открытие и закрытие альвеол с дефицитом сурфактанта в процессе дыхательного цикла, что является основной причиной развития серьезных функциональных и морфологических нарушений в легочной ткани.

В настоящее время основным методом, предназначенным как для профилактики ателектазирования, так и расправления уже спавшихся участков, является поддержание газового объема альвеол во время проведения ИВЛ за счет создания положительного давления в конце выдоха, то есть газового–ПДКВ. Однако, опыт практического использования ПДКВ свидетельствует о том, что данный метод не всегда может гарантировать благоприятный исход при тяжелом течении заболевания. В связи, с чем специалистами велся и ведется активный поиск новых методов способных либо повысить эффективность или заменить газовый–ПДКВ. Именно поэтому с момента появления полная жидкостная вентиляция (total liquid ventilation – TLV) и рассматривалась как возможная альтернатива газовому–ПДКВ.

В этой связи все имеющиеся в литературе перспективные показания для использованию TLV в клинической практике, основанные на данных, полученных как на неонатальных и педиатрических (болезни гиалиновых мембран [1], синдрома аспирации мекония [1], врожденной диафрагмальной грыжи [2], ОРДС [3, 4] и муковисцидоза), так и взрослых моделях экспериментальной патологии человека (первичного, вторичного и сочетанного ОРДС [1, 5, 6]) объединяет то, что в основе патогенеза всех представленных выше патологических состояний лежит развитие ателектазов, приводящее к уменьшению дыхательной поверхности и, как следствие этого к острой дыхательной недостаточности (ОДН) [7, 8, 9].

В 1991 году Fuhrman В.Р. с соавт. под названием ПФУ–ассоциированный газовый обмен (PFC–associated gas exchange – PAGE) была впервые описана частичная жидкостная вентиляция [10, 11]. Основанием для разработки PLV послужили результаты экспериментальных исследований, при которых благоприятные эффекты TLV сохранялись в течении какого-то времени после ее прекращения и перевода животных на газовую вентиляцию. По мнению авторов разработка метода жидкостной вентиляции легких, не обремененного технически сложными и дорогостоящими аппаратами, как этого требуется для TLV, в случае ее эффективности при лечении тяжелой бронхолегочной патологии имела бы наилучшие перспективы для быстрого внедрения в клиническую практику [12, 13].

Проведенные в начале 90-х годов XX века исследования на животных имели явно

обнадеживающие результаты и показали, что PLV может рассматриваться в качестве средства лечения тяжелой бронхолегочной патологии, которая по ряду показателей превосходит респираторную терапию, в том числе и с использованием ПДКВ. К таким показателям можно отнести улучшение газообмена и респираторной механики, а также равномерности наполнения и податливости легких [14, 15, 16, 17, 18, 19]. Однако проведенные клинические исследования не позволили перейти к быстрому внедрению метода PLV в клиническую практику как у взрослых, так и у детей и новорожденных. Все выше сказанное позволяет сформулировать цель настоящего исследования.

Цель исследования – на основании анализа литературных данных определить основные перспективы разработки и внедрения технологии PLV для лечения тяжелой бронхолегочной патологии у взрослых, детей и новорожденных.

Для достижения указанной цели в рамках настоящего исследования проведен анализ физико-химических свойств ПФУ жидкостей, механизмов действия частичной жидкостной вентиляции, а также результатов экспериментальных и клинических исследований по использованию PLV для лечения тяжелой бронхолегочной патологии взрослых и новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материалов были использованы зарубежные научные публикации выявленные в результате поиска в научных электронных библиотеках PubMed, SCOPUS и EMBASE с 01 января 1950 года по 01 ноября 2023 года на основании следующих поисковых запросов: «perfluorocarbon» (перфторуглерод), «perfluorodecalin» (перфтордекали – ПФД), «perflubron» (перфлуброн – ПФБ), «liquid ventilation» (жидкостная вентиляция), «total liquid ventilation» (полная жидкостная вентиляция – TLV) и «partial liquid ventilation» (частичная жидкостная вентиляция – PLV). Нами были преимущественно отработаны статьи за последние 40 лет, хотя не были исключены и более ранние публикации, особенно если это были высоко цитируемые, уникальные исследования или высококачественные клинические испытания. Также нами был проанализированы наиболее релевантные публикации из списков литературы статей, определенных выше указанной стратегией.

Основным методом исследований было обобщение и анализ имеющихся литературных данных, посвященных физико-химическим и биологическим свойствам перфторуглеродов, механизмам действия PLV при лечении тяжелой бронхолегочной патологии взрослых, детей и новорожденных, а также доклиническим и клиническим исследованиям.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведенного поиска было установлено, что в последние годы

наблюдается устойчивый рост количества научных публикаций, посвященных использованию перфторуглеродов в медицине (рисунок 1), в то время как интерес к отдельным представителям этой группы химических соединений, таким как перфтордекалин (рисунок 2) и перфлуброн (рисунок 3), существенно снизился.

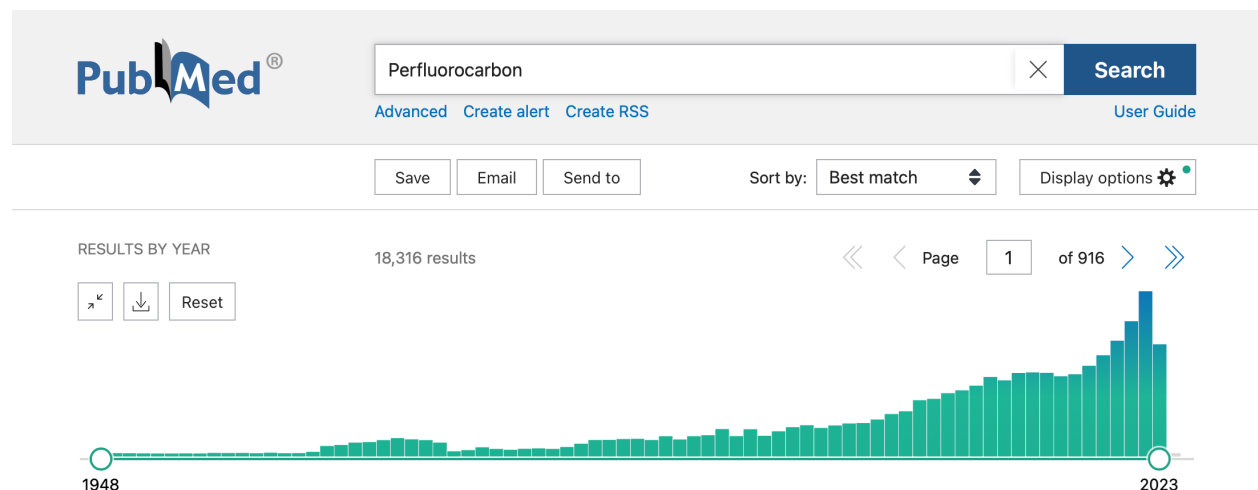


Рисунок 1 – Результаты поискового запроса по ключевому слову «Perfluorocarbon» в National Library of Medicine, USA (PubMed)

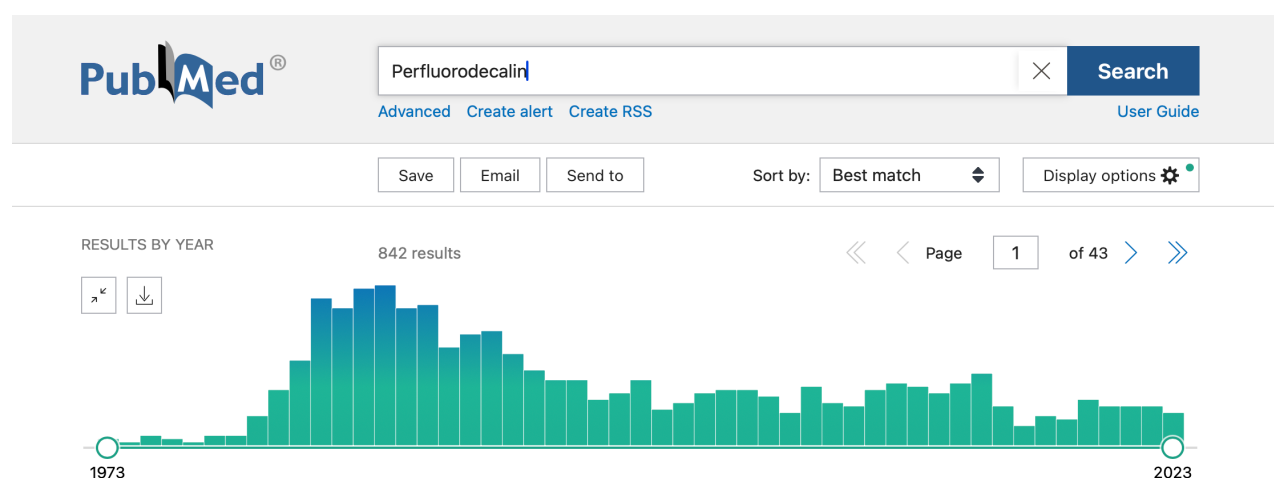


Рисунок 2 – Результаты поискового запроса по ключевому слову «Perfluorodecalin» в National Library of Medicine, USA (PubMed)

Также было установлено, что все поисковые системы не находят различий между такими ключевым словам как «жидкостная вентиляция», «полная жидкостная вентиляция» и «частичная жидкостная вентиляция» предоставляя идентичные выборки по результатам поиска (рисунок 4), не воспринимают эти словосочетания как устойчивые, что привело к существенному завышению количества найденных литературных источников. Однако, несмотря на это, можно говорить о стойком увеличении в последние нескольких лет

количества публикаций, посвященных изучению различных аспектов использования жидкостного дыхания в целом и PLV в частности.

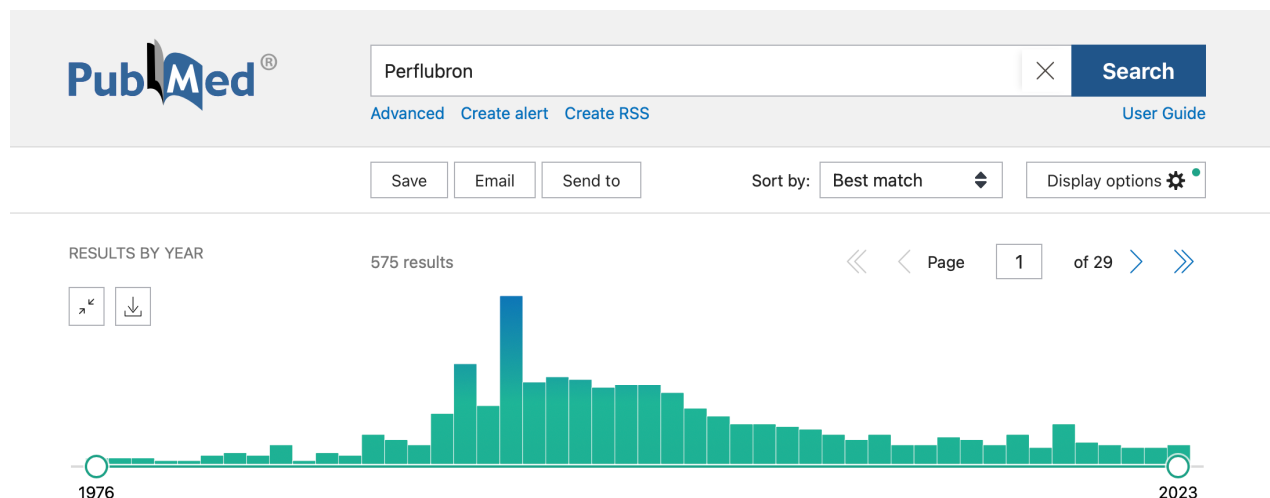


Рисунок 3 – Результаты поискового запроса по ключевому слову «Perflubron» в National Library of Medicine, USA (PubMed)

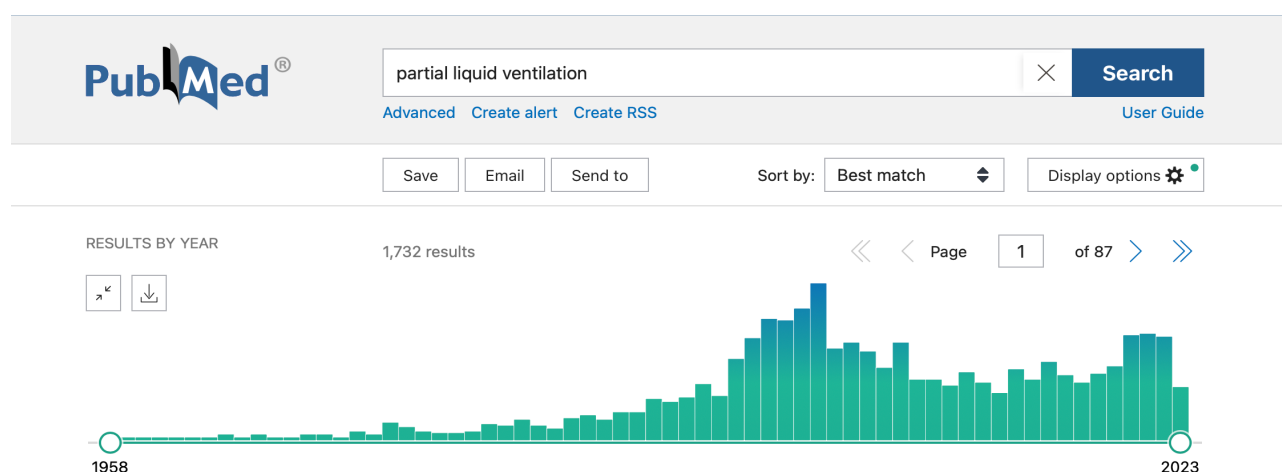


Рисунок 4 – Результаты поискового запроса по ключевому слову сочетанию «Partial liquid ventilation» в National Library of Medicine, USA (PubMed)

Физико-химические свойства перфторуглеродных жидкостей

Именно сочетание физико-химических и биологических свойств ПФУ жидкостей и послужило основанием для их широкого использования при разработке новых медицинских технологий, таких как бронхоальвеолярный лаваж [20, 21], частичная [1, 2, 5] и полная жидкостная вентиляция [15, 17], а также методов адресной доставки препаратов непосредственно в пораженные участки легких [22, 23, 24].

Первоначально интерес исследователей к жидкостному дыханию (ЖД) был связан с

одной стороны с теоретическими преимуществами использования ПФУ жидкостей, вместо азота, в качестве инертного носителя O_2 и CO_2 , а с другой с тем, что перфторуглероды обладают своеобразными физико-химическими свойствами, благодаря которым:

- уменьшают поверхностное натяжение за счет гидравлического давления, чем способствуют открытию спавшихся альвеол [25];
- позволяют использовать легкие, заполненные ими (за счет своей высокой теплоемкости) в качестве внутреннего теплообменника как для увеличения температуры ядра тела (органов грудной клетки), так и для его охлаждения [26];
- создают механический барьер для интраальвеолярной экссудации, транслокации лейкоцитов и форменных элементов крови, а также за счет снижения выраженности воспалительной реакции уменьшают вторичное повреждение легких [27, 28].

Перфторуглероды – это группа синтетических полностью фторированных органических соединений, у которых все атомы водорода замещены на фтор [29, 30, 31, 32]. Химически чистые вещества не имеют запаха и цвета, почти нерастворимы в полярных и не полярных растворителях и воде, обладают большей плотностью, чем вода, и низким поверхностным напряжением (таблица 1) [33, 34, 35]. Перфторуглероды химически инертны и обладают устойчивостью к любым воздействиям, в том числе и метаболическим превращениям в организме [36, 37].

Таблица 1

Основные физико-химические свойства ПФУ жидкостей, наиболее часто используемые при разработке медицинских технологий с использованием методов жидкостного дыхания

№ п/п	Показатели	Перфторуглероды		
		ПФО	ПФД	ПФБ
1	2	3	4	5
1.	Молекулярная масса (Да)	438	462	498
2.	Температура кипения ($^{\circ}C$)	104	142	143
3.	Температура плавления ($^{\circ}C$)	-25	-10	6
4.	Плотность при 25,0 $^{\circ}C$ (г/мл)	1,78	1,95	1,93
5.	Кинематическая вязкость (сСт при 25,0 $^{\circ}C$)	0,79	2,90	1,10
6.	Давление насыщенного пара (кПа при 37,0 $^{\circ}C$)	–	1,867	1,467
7.	Поверхностное натяжение (дин/см при 25,0 $^{\circ}C$)	13,8	15,0	18,0
8.	Растворимость O_2 при 25,0 $^{\circ}C$ (мл газа/ 100 мл жидкости)	48	49	53
9.	Растворимость CO_2 при 37,0 $^{\circ}C$ (мл газа/ 100 мл жидкости)	176	140	210
10.	Термическая устойчивость ($^{\circ}C$)	–	400	–
11.	Теплопроводность (Вт/м·К)	–	–	–

1	2	3	4	5
12.	Диэлектрическая проницаемость жидкости при 20,0°C	1,79	–	–
13.	Гидрофобно-липофильный индекс (log P)	7,578	7,974	7,865
Примечание: ПФО – перфтороктан; ПФД – перфтордекалин; ПФБ – перфлуброн.				

Однако, наиболее важными физико-химическими свойствами перфторуглеродов, лежащими в основе их использования при большинстве из указанных выше медицинских технологий, являются их газотранспортные характеристики в отношении респираторных газов, и в первую очередь O₂ и CO₂. Так, по данным ряда авторов при 25,0 °C перфторуглероды могут растворять 50–70 мл кислорода и 160–255 мл углекислого газа в 100 мл ПФУ жидкости, что в 3 и 4 раза больше, чем может раствориться в аналогичном объеме крови [35, 38, 39].

Кроме того, ПФУ жидкости имеют по сравнению с водой низкое поверхностное натяжение (10–18 дин/см при 25,0 °C) [33, 40], сочетающееся с высокой плотностью (1,67–1,95 мг/мл) и кинематической вязкостью (0,38–2,90 сСт при 25,0 °C) [41]. При этом перфторуглероды являются относительно летучими соединениями с давлением насыщенных паров 1,5–11,3 кПа при 37,0 °C. В соответствии с представленными выше физико-химическими свойствами, ПФУ жидкости могут удаляться из легких с выдыхаемым воздухом за счет испарения [35, 42].

Следует также отметить, что перфторуглероды частично растворимы в липидах и при попадании в организм ведут себя как наносоединения, о чем косвенно свидетельствуют результаты экспериментальных и клинических исследований, в том числе фармакокинетических. Так, при обследовании пациентов, которым проводилась PLV с использованием перфлуброна, было обнаружено незначительное количество последнего в легких, средостении и забрюшинном пространстве спустя годы после введения, однако при этом не было зарегистрировано никаких побочных эффектов, связанных с его применением [41].

Обращает на себя внимание, что в экспериментальных исследованиях могут использоваться как чистые перфторуглеродные соединения, так и их смеси. В тоже время в клинических испытаниях используются исключительно монопрепараты. Наиболее часто в научных исследованиях и клинических испытаниях используется ограниченная номенклатура перфторуглеродов, таких как перфтороктан (ПФО), перфтордекалин (ПФД) и перфтороктилбромид или перфлуброн (ПФБ). В настоящее время ПФБ является единственной ПФУ жидкостью, разрешенной для медицинского применения в странах Европы, показанием для ее применения является обструкция дыхательных путей, а технологией применения – бронхоальвеолярный лаваж [30, 43]. В настоящее время в Российской Федерации проводятся

клинические испытания препарата перфтордекалин, предназначенного также для лечения бронхообструктивного синдрома с помощью бронхоальвеолярного лаважа.

Общая характеристика частичной жидкостной вентиляции

Частичная жидкостная вентиляция легких – это метод ИВЛ (обычной или высокочастотной), сочетающийся с заполнением легких ПФУ жидкостью в объеме, не превышающем функциональную остаточную емкость легких ($\text{ФОЕЛ} < 30 \text{ мл/кг массы тела}$) [10, 31, 41, 44].

В описании метода сказано, что переход на PLV осуществляется медленным введением (в течение 10–20 мин) в интубационную трубку (с помощью шприца через боковой патрубок) ПФУ жидкости во время газовой ИВЛ (рисунок 5). В случае использования доз сопоставимых с ФОЕЛ перфторуглерод вводится до установления в главных бронхах в конце выдоха мениска жидкости. В связи со снижением уровня ПФУ жидкости в легких за счет испарения, а также увеличения ФОЕЛ по мере расправления коллабированных альвеол используется введение поддерживающих доз перфторуглерода, как правило, из расчета 1–2 мл/кг/час. В свою очередь испарение непосредственно зависит от температуры кипения конкретного вещества или компонентов рецептуры, температуры биообъекта, используемого объема ПФУ жидкости, а также характеристик проводимой ИВЛ. Параметры ИВЛ используемые при PLV определяются выраженностью дыхательной недостаточности у каждого конкретного пациента, а также используемым объемом ПФУ жидкости. Завершение PLV осуществляется прекращением введения поддерживающих доз перфторуглерода в легкие с последующей адаптацией проводимой ИВЛ под потребности пациента [11].

На основе имеющихся в литературе данных можно сформулировать ряд закономерностей использования PLV при лечении тяжелой бронхолегочной патологии:

1. Механика легких и выведение CO_2 дозозависимо улучшается при введении ПФУ жидкости до определенного уровня, что связано с изменением раздела сред газ/жидкость в альвеолах.

2. При использовании низких доз перфторуглерода при PLV наблюдается увеличение легочного комплаенса и выделение CO_2 , что обусловлено с одной стороны низким коэффициентом поверхностного натяжения, а с другой покрытием испаряющейся ПФУ жидкости всей поверхностью легких. Однако при высоких дозах перфторуглерода дальнейшего улучшения не наблюдается.

3. Высокие дозы приводят к более высоким показателям оксигенации крови за счет дозо-зависимого рекрутмента коллабированных альвеол перфторуглеродом и «жидкостного–ПДКВ», а также продолжающегося газообмена в фазе выдоха.

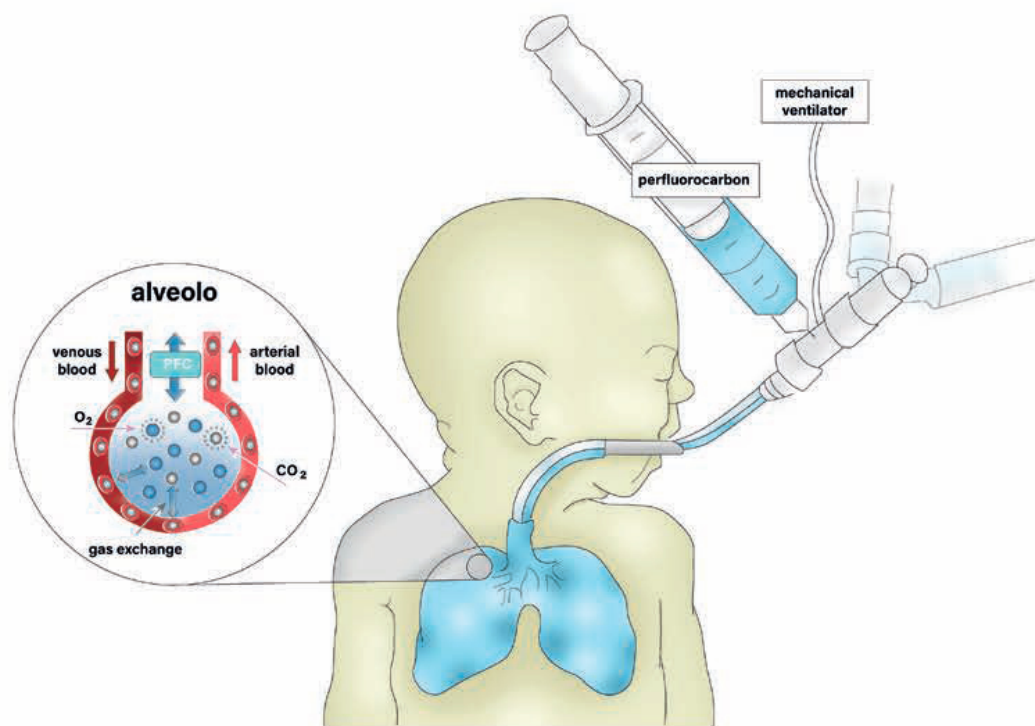


Рисунок 5 – Общая схема проведения частичной жидкостной вентиляции у новорожденного [45]

4. Оксигенация уменьшается в случае снижения объема ПФУ жидкости, вызванного испарением, что приводит к коллапсу поврежденных альвеол и соответственно требует поддержания постоянного ее объема в легких.

5. «Газовый–ПДКВ» должен применяться во время проведения PLV для предотвращения объемного перемещения перфторуглерода из альвеол в дыхательные пути и опасно высокого давления в дыхательных путях в начале фазы вдоха с целью профилактики баротравмы легких.

6. Потери перфторуглерода при PLV за счет испарения возрастают по мере увеличения внутрилегочного объема жидкости, частоты дыхания и дыхательного объема, и уменьшаются прямо пропорционально повышению уровня «газового–ПДКВ» [46].

7. Применение ПФУ жидкости предотвращает прогрессирование гистологических изменений в поврежденных легких [47].

8. Основным фактором, определяющим газообмен в легких при PLV, является дыхательный объем (ДО), уменьшение которого сопровождается более выраженным снижением оксигенации, чем при традиционной ИВЛ, что требует строгого контроля особенно во время введения начальной и поддерживающих доз ПФУ жидкости. При этом оптимальным при проведении ИВЛ во время PLV является соотношение вдох/выдох равное 1 : 3 и больше при частоте дыхания > 16 дых/мин.

9. По мнению ряда авторов, использование высокочастотной ИВЛ обладает рядом существенных преимуществ перед обычной PLV при лечении острого респираторного дистресс синдрома как у взрослых, так и детей и особенно новорожденных. [48].

Механизмы действия перфторуглеродов при частичной жидкостной вентиляции

Факторы, определяющие эффективность PLV при лечении тяжелой бронхолегочной патологии, могут быть разделены на связанные с тактикой применения ПФУ жидкостей и связанные с характеристиками проводимой искусственной вентиляции легких (таблица 2). Следует также обратить внимание на имеющуюся тесную связь между тактикой применения ПФУ жидкостей и характеристиками ИВЛ, когда изменение одного из их параметров может вызывать разно направленные изменения других.

Таблица 2

Факторы, определяющие эффективность PLV при лечении тяжелой бронхолегочной патологии

№ п/п	Фактор	Параметры
1.	Тактика применения ПФУ жидкостей	– форма применения – иницирующая доза – поддерживающая доза
2.	Характеристики искусственной вентиляции легких	2.1. Традиционной ИВЛ a. положение пациента b. режим вентиляции (по давлению (PCV) или по объему (VCV)) c. параметры вентиляции: – частота дыхания – дыхательный объем – соотношение вдох : выдох – содержание кислорода в дыхательной смеси – уровень ПДКВ 2.2. Высокочастотной (ВЧИВЛ) a. положение пациента b. типом вентиляции – высокочастотная осцилляторная вентиляция (high-frequency oscillatory ventilation – HFOV) – высокочастотная струйная вентиляция (high-frequency jet ventilation – HFJV) – высокочастотная перкуссионная вентиляция (high-frequency percussive ventilation – HFPV) c. параметры вентиляции: – частота (число циклов в секунду) – соотношение фаз вдоха и выдоха – амплитуда давления – среднее давление в дыхательных путях – содержание кислорода в дыхательной смеси

Для понимания процессов, происходящих в легких, Uchida T. с соавт. предложили разделить альвеолы по степени заполнения их ПФУ жидкостью во время PLV на четыре типа [49]: I тип – альвеолы, заполненные газом на протяжении всего дыхательного цикла (газонаполненные альвеолы); II тип – альвеолы, где может находиться как газ, так и ПФУ жидкость (газо-жидкостные альвеолы); III тип – альвеолы, затопленные ПФУ жидкостью на протяжении всего дыхательного цикла (залитые жидкостью альвеолы); IV тип – коллапсированные альвеолы. В принципе сходное деление на типы альвеол при PLV было предложено и в работе Мороза В.В. с соавт. [50].

Наибольший интерес с позиций понимания механизмов действия PLV при патологии легких представляют исследования посвященные диффузии респираторных газов во время частичной жидкостной вентиляции. Основные работы в этом направлении приходятся на конец XX – начало XXI века. Причем в эти сроки были проведены как расчетные эксперименты на математических моделях, так и исследования на моделях экспериментальной патологии человека.

Во время проведения PLV механизм обмена газов в легких является сложным, поскольку в нем принимают участие как газы, так и ПФУ жидкость. Кроме того, как насыщение O_2 , так и удаление CO_2 осуществляется в легких *in situ*. При этом на эффективность газообмена оказывает влияние как диффузия газов в жидкости, так и на поверхности раздела сред газ/жидкость. Однако, van Lobensels M.E. с соавт. в расчетных экспериментах на математических моделях пришли к выводу, что диффузионные ограничения в ПФУ жидкости были менее важным для оксигенации, чем заполненные перфторуглеродом газообменные единицы, которых вдыхаемые газы не могли достичь на протяжении всего респираторного цикла, вызывая тем самым внутрилегочное шунтирование. Также на основании проведенных расчетов был сделан вывод, что во время PLV градиенты диффузии для газов, как правило, не значительны, за исключением CO_2 [51].

При PLV перфторуглероды действуют как диффузионный барьер для переноса газов в альвеолярном пространстве, поскольку диффузии O_2 и CO_2 в этой среде на четыре порядка ниже, чем в воздухе. Поэтому конвекция в слое ПФУ жидкости, возникающая в результате дыхательных движений во время вентиляции, может существенно влиять на транспорт газов. Так, Suresh V. с соавт. на математической модели было установлено, что существуют значительные градиенты парциального давления в слое ПФУ жидкости и различия парциального давления между капиллярным и газовым компартментами. При этом скорость массопереноса почти постоянна на протяжении всего дыхательного цикла, однако 100 % его приходится непосредственно на фазу вдоха. На основании проведенных исследований авторами был сделан вывод, что при заданной скорости вентиляции комбинация низкой

частоты дыхания (ЧД) и высокого дыхательного объема (ДО) приводит к более высокому парциальному давлению кислорода в артериальной крови (p_aO_2), и более низкому углекислого газа (p_aCO_2) и различию парциального давления между капиллярным и газовым компартментами, чем сочетание высокой ЧД и низкого ДО [52].

Наиболее интересным исследованием, посвященными изучению газообмена при PLV, является комплексная работа, выполненная группой сотрудников Токийского медицинского университета под руководством Uchida T. Исследователями было показано, что давление в дыхательных путях выше нижней точки перегиба на кривой давление – объем устанавливает границу раздела газ/жидкость дозозависимую от независимой области легких во время PLV [53]. Кроме того, тяжелое повреждение легких с низким уровнем комплаенса затрудняет установление границы раздела газ/жидкость в зависимой области легких даже во время проведения PLV.

На основании выше сказанного авторами был сделан ряд предположений, что:

- парциальное давление кислорода в ПФБ ($P_{PFB}O_2$) было неоднородным в легких *in situ* причем в дистальных отделах (в зависимой области легких) оно было ниже, чем в проксимальных дыхательных путях;
- $P_{PFB}O_2$ определяется не только концентрацией кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2), но и такими параметрами газовой вентиляции как ДО и ПДКВ во время PLV [49].

Подтверждение высказанных предположений было проведено на модифицированной модели Lachmann В.С. с соавт. [54] острого поражения легких (ОПЛ) у кроликов, вызванного повторным лаважом физраствором. После стабилизации состояния животному PLV инициировали эндобронхиальным введением 15 мл/кг ПФБ на фоне проводимой искусственной вентиляции легких [51]. Во время PLV ИВЛ проводилась со следующими характеристиками: ЧД – 30 дых/мин, FiO_2 – 1,0 и ДО – 30 мл. Отбор проб ПФБ осуществлялся из двух катетеров (дистального и проксимального) которые через резиновые диафрагмы были вставлены в дыхательный контур. Дистальный катетер был установлен в левый нижний лопастной бронх (на 5–6 см дистальнее киля), проксимальный – прикреплен на кончик эндотрахеальной трубки. Пробы ПФД для измерения парциального O_2 и CO_2 забирали из катетеров в конце фазы выдоха.

Протокол состоял из трех режимов газовой вентиляции: первый – ДО – 30 мл, ПДКВ – 0 см H_2O ; второй – ДО – 50 мл, ПДКВ – 0 см H_2O ; третий – ДО – 30 мл, ПДКВ – 10 см H_2O . Результаты измерений парциального давления газов в ПФБ и артериальной крови представлены в таблице 3.

Проведенное исследование показало, что:

- существует разница в напряжении газов в ПФБ между центральными

дыхательными путями и зависимой областью легких;

- более высокий ДО увеличивает $P_{\text{ПФБ}}\text{O}_2$ и уменьшает $P_{\text{ПФБ}}\text{CO}_2$ во время PLV, при значительном градиенте напряжения газов между проксимальными и дистальными отделами;
- ПДКВ – 10 см H_2O увеличивает $P_{\text{ПФБ}}\text{O}_2$ и уменьшает $P_{\text{ПФБ}}\text{CO}_2$ в зависимых областях легких;
- как более высокий ДО, так и ПДКВ еще больше увеличивают $p_a\text{O}_2$ по сравнению с $P_{\text{ПФБ}}\text{O}_2$ в зависимых областях легких.

Таблица 3

Парциальное давление кислорода и углекислого газа в ПФБ и артериальной крови в зависимости от режима проводимой ИВЛ [49]

№	Режимы ИВЛ	Парциальное давление (мм Hg)					
		Кислорода			Углекислого газа		
		ПФБ		Кровь	ПФБ		Кровь
		ПК	ДК		ПК	ДК	
1.	ДО – 30 мл, ПДКВ – 0 мм H_2O	386 ± 47	$265 \pm 72^*$	252 ± 103	$42,4 \pm 11,8$	$51,1 \pm 14,4^{**}$	$66,1 \pm 15,1$
2.	ДО – 50 мл, ПДКВ – 0 мм H_2O	$451 \pm 39^*$	$347 \pm 68^*$	$521 \pm 69^*$	$20,8 \pm 3,8^*$	$26,4 \pm 4,4^*$	$31,8 \pm 5,7$
3.	ДО – 30 мл, ПДКВ – 10 мм H_2O	#	$331 \pm 67^{**}$	$516 \pm 69^*$	#	$37,5 \pm 11,1$	$57,6 \pm 15,3$
Примечание: ПК – проксимальный катетер; ДК – дистальный катетер; # – пробы из проксимального катетера были исключены из анализа, поскольку дыхательные пути в это время были заполнены дыхательной смесью,* – различие достоверно $p < 0,0001$; ** – различие достоверно $p < 0,001$							

Полученные авторами данные наводят на ряд размышлений по поводу газообмена O_2 и CO_2 как в ДЖ, так и в артериальной крови. Так, для понимания судьбы O_2 в ПФБ при PLV следует рассмотреть процессы массопереноса в 2-х типах альвеол, газо-жидкостных и жидкостных. В газо-жидкостные альвеолы O_2 подается из вдыхаемой газовой смеси, в то время как для жидкостных альвеол источник поступления O_2 ограничен исключительно диффузией его в жидкости. Рассматривая альвеолярный газо-капиллярный градиент $p_a\text{O}_2$ во время PLV, van Lobensels M.E. с соавт. на математической модели пришли к выводу, что ограничение диффузии не вносит существенного вклада в альвеолярно-артериальный градиент O_2 в газо-жидкостных альвеолах. В этой ситуации $P_{\text{ПФБ}}\text{O}_2$ может быть уравновешен как $p_a\text{O}_2$, так и альвеолярным капиллярным парциальным давлением кислорода.

Кроме того, расчеты показали, что залитый перфторуглеродом газообменный ацинус действует как шунт, когда радиус газа составляет < 50 мм в легком с ПФБ (30 мл/кг) [51]. В этом случае $P_{\text{ПФБ}}\text{O}_2$ может быть уравновешено смешанным венозным давлением кислорода. В свою очередь в соответствии с данными, полученными Uchida T. с соавт., O_2

преимущественно распределяется в независимые области, в то время как заполненные жидкостью альвеолы преимущественно представлены в зависимых областях поврежденного легкого [53].

Следует также отметить, что повышение давления в дыхательных путях приводит к установлению границы раздела фаз воздух/жидкость (в зависимости от дозы ПФД), но как правило в независимой области. Поэтому можно говорить о том, что количество заполненных жидкостью альвеол влияет на $P_{\text{ПФБ}}\text{O}_2$. Об этом свидетельствует, во-первых, тот факт, что $P_{\text{ПФБ}}\text{O}_2$ в дистальных образцах было значительно ниже, чем в проксимальных. Что в свою очередь подтверждает существование заполненных жидкостью альвеол в дистальной области зависимого легкого (В9 и/или В10), независимо от ДО. Во-вторых, $P_{\text{ПФБ}}\text{O}_2$ возрастало при увеличении ДО (с 30 до 50 мл) и/или ПДКВ (с 0 до 10 см H_2O), что отражало увеличение количества газо-жидкостных альвеол при увеличении ДО и/или ПДКВ и приводило к улучшению смешивания инспирированного газа с ПФБ. Кроме того, в ряде работ было показано, что увеличение ДО [55] или ПДКВ [56] приводит к повышению $p_{\text{a}}\text{O}_2$. Такое увеличение $p_{\text{a}}\text{O}_2$ может быть также частично объяснено уменьшением количества залитых жидкостью альвеол, вызванных более высоким ДО и/или ПДКВ.

Что касается газообмена CO_2 в ПФУ жидкости при PLV, то в проведенном исследовании было показано, что:

- региональная разница в $P_{\text{ПФБ}}\text{CO}_2$ между проксимальными и дистальными образцами, и $p_{\text{a}}\text{CO}_2$ была выше, чем дистальное $P_{\text{ПФБ}}\text{CO}_2$;
- ПДКВ (без каких-либо изменений в ДО и ЧД) уменьшал дистальное $P_{\text{ПФБ}}\text{CO}_2$.

Парциальное давление углекислого газа в ПФУ жидкости определяется соотношением между альвеолярной капиллярной перфузией, газовой вентиляцией и диффузией CO_2 внутри жидкости. В свою очередь разница между $p_{\text{a}}\text{CO}_2$ и $P_{\text{ПФБ}}\text{CO}_2$ может быть объяснена существованием вентиляционного мертвого пространства и альвеолярно-капиллярным ограничением диффузии углекислого газа. На уровне альвеолярно-капиллярной мембраны диффузия CO_2 ограничена между кровью и ПФУ жидкостью из-за относительной нерастворимости углекислого газа в ПФБ ($0,256 \text{ мл} \times 100 \text{ мл ПФУ}^{-1} \times 100 \text{ мм Hg}^{-1}$) по сравнению с кровью ($0,779 \text{ мл} \times 100 \text{ мл крови}^{-1} \times 100 \text{ мм Hg}^{-1}$) [51].

В соответствии с расчетами van Lobensels М.Е. с соавт. при использовании 30 мл/кг ПФБ альвеолярный капиллярно-газовый градиент p_{CO_2} составляет в средней 10 mm Hg в газообменном ацинусе [51]. Это ограничение диффузии может приводить к разнице между $p_{\text{a}}\text{CO}_2$ и $P_{\text{ПФБ}}\text{CO}_2$, а также появлению вентиляционного мертвого пространства. В свою очередь региональные различия $P_{\text{ПФБ}}\text{CO}_2$ могут быть объяснены балансом между удалением CO_2 при проведении газовой искусственной вентиляции легких и его поступлением из

альвеолярно-капиллярной крови. В проксимальной области контакт между ПФБ и альвеолярно-капиллярной кровью был более длительным и CO_2 эффективно удалялся газовой вентиляцией. Напротив, в дистальной области граница раздела сред газ/жидкость была меньше, в связи с чем удаление CO_2 было менее эффективным. В то время как влияние на дистальное $P_{\text{ПФБ}}\text{CO}_2$ ПДКВ можно объяснить тем, что последний увеличивает границу раздела газ/жидкость, что соответственно приводит к увеличению удаления CO_2 .

Однако ключевым моментом в газообмене между окружающей средой и организмом является соотношение парциального давления кислорода в ПФУ жидкости и артериальной крови. Результаты проведенного исследования показали, что как более высокий ДО, так и ПДКВ дополнительно увеличивают p_{aO_2} по сравнению с $P_{\text{ПФБ}}\text{O}_2$ в периферической зависимой области легких, что проявляется значительной разницей между p_{aO_2} и $P_{\text{ПФБ}}\text{O}_2$. Кроме того, p_{aO_2} был значительно выше, чем $P_{\text{ПФБ}}\text{O}_2$ в проксимальных образцах при более высоких настройках ДО. В этой ситуации p_{O_2} в альвеолярном газе, а не $P_{\text{ПФБ}}\text{O}_2$, может быть доминирующим фактором при определении p_{aO_2} . Другими словами, улучшение соответствия газовой вентиляции и перфузии увеличивает парциальное давление кислорода в артериальной крови. В свою очередь инстиляция ПФБ помогает альвеолярному рекрутменту за счет более низкого поверхностного натяжения жидкости и индуцирует поступление вдыхаемого газа в газо-жидкостные альвеолы.

С другой стороны, при низком ДО с ПДКВ равном 0 мм H_2O не было зарегистрировано существенных различий между p_{aO_2} и дистальным $P_{\text{ПФБ}}\text{O}_2$. Это косвенно свидетельствует о том, что в данной ситуации ПФБ может действовать как резервуар O_2 и играть важную роль в определении p_{aO_2} . Кроме того, следует отметить, что истинная альвеолярно-артериальная разница p_{O_2} не может быть оценена с помощью уравнения альвеолярного газа, поскольку периферическое $P_{\text{ПФБ}}\text{O}_2$ может быть намного ниже, чем p_{O_2} инспираторного газа. В заключение следует отметить, что наблюдалась разница в напряжении газов в ПФБ ($P_{\text{ПФБ}}\text{O}_2$ и $P_{\text{ПФБ}}\text{CO}_2$) между центральными дыхательными путями и зависимой областью легких, на которые оказывали влияние уровни ДО и ПДКВ.

Следует отметить и механическое воздействие PLV на дыхательную функцию особенно в поврежденных легких. Когда ПФУ жидкость попадает в легкие, альвеолярная граница раздела сред воздух/жидкость (которая при дефиците сурфактанта имеет поверхностное натяжение менее 50 мН/м [57]) изменяется, вследствие чего поверхностное натяжение уменьшается (рисунок 6). Это повышает комплаенс и, следовательно, улучшает альвеолярный рекрутмент, что позволяет использовать при ИВЛ более низкое пиковое давление и меньший ДО, что в свою очередь уменьшает вероятность развития баро- и волюмотравмы, соответственно. ПФУ жидкости не нарушают естественного образования

сурфактанта [58] и не вымывают его из легких [59, 60] в случае применения в рамках PLV в то время как при TLV происходит его механическое удаление. По сравнению с водой и мягкими тканями организма ПФУ жидкости имеют высокую плотность и поэтому механически расправляют коллабированные альвеолы, находящиеся в гравитационно-зависимых, как правило, более поврежденных зонах легких [8], что в свою очередь уменьшает внутрилегочное шунтирование за счет улучшения соотношения вентиляция/перфузия [61].

Следовательно, применение PLV направлено в том числе и на поддержание альвеол в расправленном виде в конце фазы выдоха за счет особенностей физико-химических и биологических свойств перфторуглеродов, что позволяет создать так называемое «жидкостное–ПДКВ» в альвеолах.

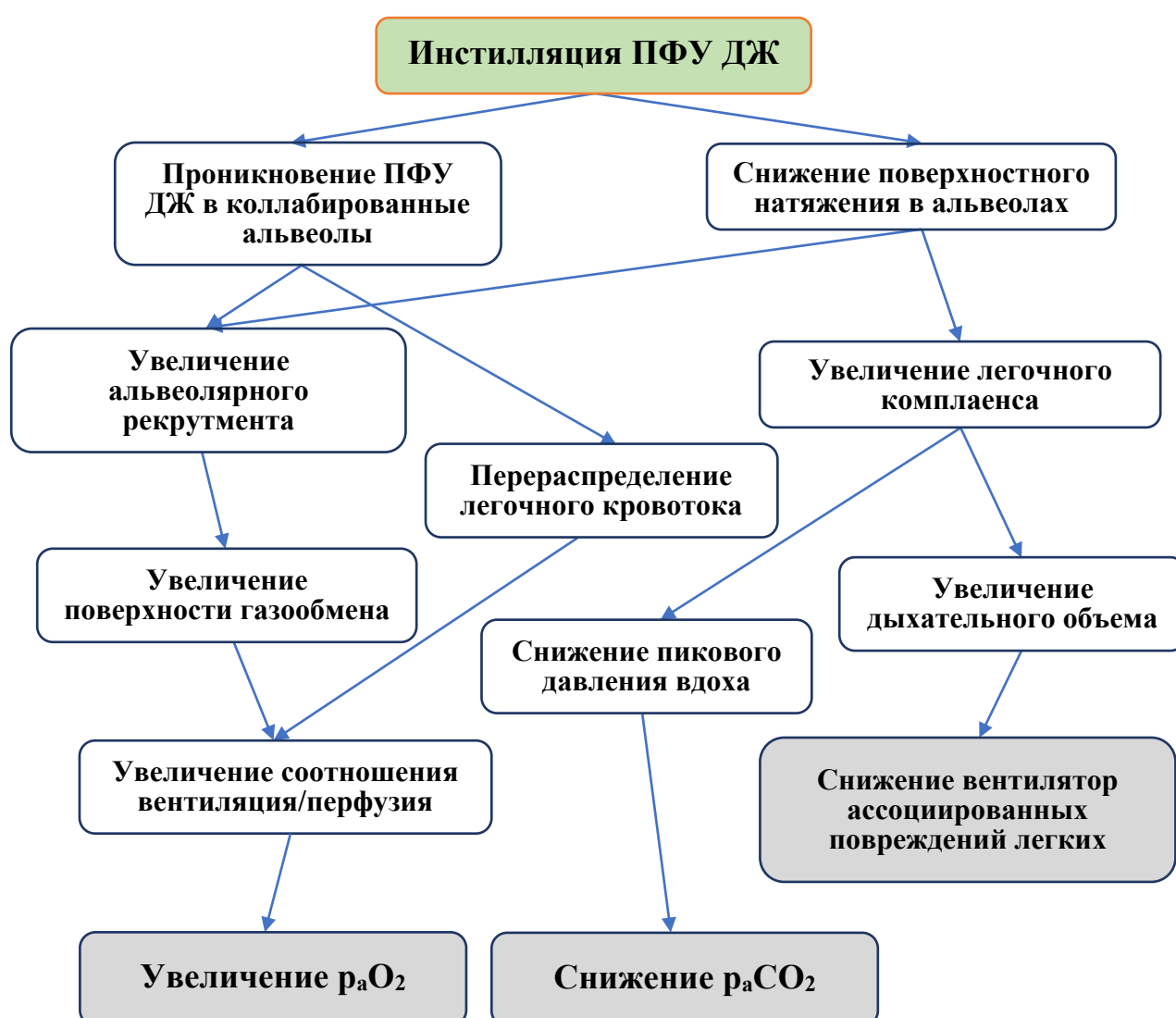


Рисунок 6 – Механическое воздействие частичной жидкостной вентиляции на дыхательную функцию легких по Davies M.W. с изменениями и дополнениями [62]

Среди *факторов, связанных с тактикой применения ПФУ жидкостей*, наиболее изученными являются иницирующая и поддерживающая доза. Важнейшим фактором, непосредственно определяющим эффективность PLV является иницирующая доза перфторуглерода. Для определения зависимости эффективности PLV от иницирующей дозы Tutuncu A.S. с соавт. [63] были проведены исследования на модели ОРДС, индуцированного повторным лаважом теплым физраствором у взрослых кроликов. Было установлено, что p_aO_2 значительно увеличивалось, а пиковое давление (ПД) существенно уменьшалось при использовании ПФБ в дозах 9–12 мл/кг ($1/2$ – $2/3$ ФОЕЛ). В то время как меньшие дозы ПФБ не оказывали существенного влияния на исследуемые показатели. Был сделан вывод, что PLV с ПФБ при ОРДС позволяет избежать баротравмы легких и обеспечивает адекватный газообмен при низких ПД в дыхательных путях.

Определению оптимальной дозы ПФУ жидкости при PLV посвящен и ряд других работ, в том числе и исследование С. Lim с соавт., выполненное также на модели ОРДС у кроликов, разработанной ранее Lachmann B.C. [54]. Авторами было показано, что при введении ПФУ жидкости в дозах 3–15 мл/кг ПД в дыхательных путях и давление при вдохе было ниже, чем при ИВЛ, в то время как при увеличении дозы > 18 мл/кг изучаемые показатели не отличались от последней. Исследователи пришли к выводу, что оптимальная доза ПФУ ДЖ при PLV составляет от 3 до 15 мл/кг [64].

Интересные данные были получены Ricard J.D. с соавт. [65] при изучении вентилятор-индуцированных повреждений легких у крыс в зависимости от дозы ПФБ при PLV. Так, PLV с ПФБ в дозе 20 мл/кг повышал порозность капилляров легких, вызванную ИВЛ с высоким ДО – 33 мл/кг. Частично эти явления уменьшались при одновременном применении ПДКВ – 5,0 см H_2O . Следует также отметить, что 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 . В свою очередь PLV с ПФБ в дозе 10 мл/кг приводила к снижению порозности капилляров, вызванных ИВЛ с большими ДО, причем величина ПДКВ не оказывала влияния на этот показатель. Был сделан вывод, что эффект применения ПФБ может существенно отличаться в зависимости от дозы препарата. В то время как высокие дозы ПФБ приводят к усилению вентилятор-индуцированного повреждения легких и повышению порозности капилляров, низкие дозы – обладают защитным действием и уменьшают порозность легочных сосудов. Подтверждение этому было получено в более поздних исследованиях, проведенных авторами на модели отека легких у крыс, вызванного введением альфа-нафтилтиомочевина [66].

Jeng M.J. с соавт. [67] на модели ОРДС предложенной Lachmann B.C. [54] было изучено влияние иницирующей и поддерживающих дозы ПФБ при проведении PLV на показатели

газообмена и респираторной механики. Животные были рандомизированы в пять групп: 1-ой и 2-ой ПФБ вводился однократно в дозе 12 и 18 мл/кг соответственно, 3-ей и 4-ой в дозе 12 и 18 мл/кг с дальнейшим введением поддерживающей дозы 1,3 мл/кг/ч, 5-я контрольная группа получала только ИВЛ. Все животные в опытных группах продемонстрировали улучшение газообмена и комплаенса ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Тем не менее, в 1-ой группе после первоначального улучшения наблюдалось прогрессирующее ухудшение изучаемых показателей. Было установлено, что скорость испарения ПФБ не различалась в групп с PLV и составляла в среднем $1,17 \pm 0,03$ мл/кг/ч, однако остаточный объем последнего в легких уменьшался прогрессивно и значительно в 1-ой и 2-ой группах в зависимости от времени ($p < 0,05$). Авторы пришли к выводу, что низкая начальная доза ПФБ равная $2/3$ ФОЕЛ требовала повторных введений для поддержания эффектов PLV. В то время как при высокой начальной дозе ПФБ равной ФОЕЛ ответ как на иницирующую, так и поддерживающие дозы потенцировался.

Следующим фактором, определяющим эффективность PLV является *величина поддерживающей дозы*, которая непосредственно зависит от скорости испарения перфторуглерода из легких. Для определения поддерживающей дозы ПФБ было проведено исследование на кроликах, находившихся на ИВЛ со следующими характеристиками: ЧД – 30 дых/мин, ДО – $10,7 \pm 0,13$ мл/кг, МОД – $325 \pm 4,2$ мл/кг/мин. ПФБ вводился эндотрахеально в дозах 2, 6 и 17 мл/кг (группы 1, 2 и 3 соответственно) с транслокацией для оптимизации распределения. Изменение содержания ПФБ в выдыхаемой газовой смеси осуществлялось с помощью теплового детектирующего устройства для расчета профиля испарения (ПИ). Было установлено, что ПИ непосредственно зависел от исходной дозы ПФБ и времени после его введения. Так, общая потеря ПФБ в течение 4 часов составила 0,96, 3,1 и 4,6 мл/кг для групп 1, 2 и 3 при ПИ равном $52,0 \pm 2,6$, $45,0 \pm 6,7$ и $74,0 \pm 2,4$ % соответственно. Авторами был сделан вывод, что ПИ непосредственно зависит от начальной дозы ПФБ и времени после ее введения [67]. На основании чего можно говорить о том, что в дополнение к стратегии ИВЛ и позиционированию, ПИ следует учитывать для определения величины используемой поддерживающей дозы перфторуглеродов.

Кроме того, Jeng M.J. с соавт. [68] в экспериментах на кроликах на модели ОПЛ было изучено влияние испарения ПФУ жидкостей при проведении PLV в зависимости от давления насыщенных паров. Тестированию были подвергнуты три жидкости перфтор-1,3,5-триметилциклогексан (PP4), ПФД и ПФБ с давлением пара при $37,0^{\circ}\text{C}$ равном 28,8, 13,6 и 10,4 мм Hg соответственно, которые использовались для PLV в течение 4 ч. Было установлено, что средняя скорость потерь испарением была достоверно ($p < 0,05$) выше в группе с PP4, чем в группах с ПФД и ПФБ и составляла $4,75 \pm 0,24$, $1,43 \pm 0,11$ и

$1,18 \pm 0,05$ мл/кг/час соответственно. При этом в группах с ПФД и ПФБ оксигенация практически не изменялась в течение всего периода наблюдения, в то время как в случае использования РР4 начиная с 2 ч наблюдалось ее быстрое снижение. Был сделан вывод, что на эффективность PLV непосредственно влияет скорость испарения ПФУ жидкости. Причем перфторуглероды с высоким давлением насыщенных паров имеет высокую скорость испарения и как следствие этого низкий остаточный объем, что в свою очередь приводит к быстрому снижению оксигенации во время проведения PLV.

Из *факторов, определяющих эффективность PLV, обусловленных ИВЛ*, наибольший интерес представляют режим вентиляции, соотношение вдох : выдох, уровень ПДКВ и положение в котором проводится искусственная вентиляция. Изучению ряда указанных факторов посвящено исследование Fujino Y. с соавт. [69] в котором на модели ОПЛ у овец, было изучено влияние режима вентиляции, соотношения вдох : выдох и ПДКВ на газообмен и легочную механику при PLV. Животные после инициации ОПЛ и заполнения легких ПФБ были разделены на 2 группы: 1-ой проводилась ИВЛ с высоким ПДКВ – 12 см H₂O, (соответствующим нижней точки перегиба кривой давление – объем); 2-ой – ИВЛ с низким ПДКВ – 5,0 см H₂O. Пиковое давление вдоха и ДО были скорректированы в обеих группах таким образом, чтобы обеспечить постоянное давления плато в конце вдоха на уровне ~ 25 см H₂O.

Было установлено, что в группе с высоким ПДКВ различий в оксигенации при ИВЛ по давлению (PCV) и по объему (VCV) выявлено не было. В группе с низким ПДКВ и дыханием по объему вне зависимости от соотношения вдох : выдох наблюдались более низкие значения p_{aO_2} по сравнению с VCV с соотношением 1 : 1 ($p < 0,05$). В свою очередь p_{aCO_2} и VD/VT существенно отличались ($p < 0,05$) в зависимости от используемого режима. Так, VD/VT было самым высоким во время PCV с соотношением 1 : 2 и ПДКВ – 5 см H₂O ($p < 0,05$). Кроме того, квазистатическое соответствие в группе с высоким ПДКВ было достоверно ($p < 0,05$) выше, чем в группе с низким. Авторами был сделан ряд выводов:

а) при низком ПДКВ газообмен в легких ухудшается при использовании VCV с длительным временем вдоха, также, как и при VCV;

б) наилучшие показатели оксигенации наблюдаются при VCV с соотношением вдох : выдох равном 1 : 1 по сравнению с более длинными соотношениями или при PCV вне зависимости от соотношения;

в) с помощью ПДКВ, установленного на уровне нижней точки перегиба кривой давление – объем, адекватный газообмен и улучшенная респираторная механика могут быть получены во всех использованных режимах.

В ряде исследований также было изучена зависимость эффективности PLV от объема

используемой ПФУ жидкости и величины ПДКВ. Так, в работе Mikawa K. с соавт. [70] на модели ОПЛ, вызванного эндотрахеальным введением подкисленной детской смеси на кроликах было показано, что комбинация ПФУ жидкости и ПДКВ уменьшает физиологическое, биохимическое и гистологическое повреждение легких. Так же было отмечено, что благотворное влияние PLV обусловлено, в том числе и ингибированием накопления легочных нейтрофилов перфторуглеродами. Оптимальная доза ПФУ жидкости и уровень ПДКВ в настоящей модели составил 15 мл/кг и 10 см H₂O, соответственно. Следует отметить, что применение высоких доз перфторуглерода (20 мл/кг) и ПДКВ > 12,5 см H₂O могли вызывать пневмоторакс, также как и нестабильность гемодинамики. Кроме того, другими авторами было показано, что как высокий ПДКВ и большие дозы ПФУ жидкости, так и их сочетание может существенно снизить комплаенс [71, 72].

Также важным фактором, определяющим эффективность PLV, является положение биообъекта. В исследовании Мах М. с соавт. [73], проведенном на солевой модели ОПЛ у свиней, было изучено влияние положения животного (лежа на спине и животе (в проно позиции)) на показатели газообмена и гемодинамики. Животные после проведения солевого лаважа были переведены на ИВЛ, при этом в проно положении у них наблюдалось увеличение p_{aO_2} . После чего животные были рандомизированы на 2 группы: 1-ая (контрольная) получала только ИВЛ; 2-ой (опытной) кроме ИВЛ проводилось 2-х кратное введение ПФУ жидкости в дозе 15 мл/кг. Было установлено, что в контрольной группе p_{aO_2} воспроизводимо увеличивался только в проно позиции. В то же время в группе с PLV расположение животных в проно положении сопровождалось достоверным ($p < 0,05$) по сравнению с контролем повышением p_{aO_2} при использовании обеих доз перфторуглерода. В свою очередь при PLV в положении лежа на спине была эффективна только при применении максимальной из доз перфторуглерода (30 мл/кг). Авторами был сделан вывод, что сочетание PLV с проно позицией оказывает аддитивное влияние на легочный газообмен в модели ОПЛ у свиней. К сходным выводам пришли и López-Aguilar J. с соавт. [74] на модели острого поражения легких у свиней.

PLV также используется с высокочастотной вентиляцией легких. Исследования на животных, посвященные изучению влияния PLV в сочетании с высокочастотной вентиляцией показали, что комбинированный метод обеспечивает хороший газообмен [75], [76, 77]. Smith K.M. и соавт. [78], сравнивая различные методы высокочастотной PLV, показал, что те формы, которые позволяют выполнять рекрутмент объема, такой как прерывистое дыхание, обеспечивает превосходный газообмен. Однако, по мнению авторов использование стратегий, направленных на максимальный альвеолярный рекрутмент, высокочастотная PLV может не давать никаких дополнительных преимуществ по сравнению только с высокочастотной

вентиляцией. Такое заключение, по нашему мнению, является весьма обоснованным так как при сочетании PLV с высокочастотной вентиляцией, в отличие от традиционной ИВЛ, отсутствует подвижная фаза между инспирируемым газом и ПФУ жидкостью следствием чего является отсутствие или слабая выраженность основного компонента, обуславливающего ее эффективность – это диффузии газов непосредственно в жидкости. Однако, работ, посвященных этому аспекту PLV в доступной литературе нам обнаружить не удалось.

Биологические свойства ПФУ жидкостей

К основным биологическим свойствам ПФУ жидкостей могут быть отнесены низкое всасывание при эндотрахеальном введении, а также относительная биологическая инертность [79]. В настоящее время в литературе представлено ограниченное количество исследований посвященных изучению концентрации перфторуглеродов в крови и тканях во время и после PLV. Наибольший интерес представляет исследование Сох С.А. с соавт. [80] в котором было проведен сравнительный анализ физиологических, биохимических, гистологических и фармакокинетических исследований при частичной и полной жидкостной вентиляции в течении 4-х часов у новорожденных ягнят с ОПЛ, вызванным солевым лаважем. Было установлено, что концентрация перфторуглерода в крови животных после PLV составляла $2,3 \pm 0,32$ мкг/мл, что было достоверно ниже ($p < 0,01$), чем в группе с TLV, в которой содержание последнего составляла $7,8 \pm 0,71$ мкг/мл. Кроме того, не было выявлено различий в концентрациях перфторуглерода в тканях в зависимости от вида жидкостного дыхания. Также были установлены значительные различия в концентрациях перфторуглерода в зависимости от ткани ($p < 0,001$). Был сделан вывод, что концентрация перфторуглерода в крови и тканях является низкой во время частичной и полной жидкостной вентиляции по сравнению с внутривенным введением эмульсии ПФУ жидкости.

В исследовании Reickert С.А. с соавт. [81] были обследованы 18 пациентов с выраженной дыхательной недостаточностью, которым PLV проводилась на протяжении 7 суток с ежедневным дополнительным введением в дыхательный контур ПФБ (средняя доза за неделю составила 31 мл/кг). Клиренс ПФБ из легких оценивали по концентрациям препарата в выдыхаемом воздухе и сыворотке крови методом газовой хроматографии. Сывороточная концентраций ПФБ через 24 ч после начала и по завершению PLV составила 0,16 и 0,26 мг/100 мл. В течение последующих 8 суток отмечалось медленное снижение содержания ПФБ в сыворотке до 0,18 мг/100 мл. Элиминация препарата с выдыхаемым воздухом в процессе PLV составляла 9,4 мл/ч, а на протяжении 2 суток последующих суток – 1,0 мл/ч.

Несмотря на разрозненность экспериментальных и клинических данных, во многих

исследованиях авторы приходят к выводу, что как перфторуглероды характеризуются длительными периодами циркуляции в организме после окончания процедуры PLV [32]. Вероятно, по этой причине в литературе отсутствует классическое описание процессов абсорбции (всасывания), распределения, метаболизма и элиминирования этих соединений в процессе и по окончании PLV с привлечением стандартного набора кинетических параметров. В настоящее время в отношении ПФУ жидкостей с определенностью можно лишь отметить следующие общие закономерности отдельных фармакокинетических стадий:

1. Абсорбция. В процессе PLV поступление перфторуглеродов в кровь происходит за счет их растворения в липидах, содержание которых в цельной крови составляет около 0,6%. При этом достаточно быстро достигается состояние «steady-state».

2. Распределение. Степень депонирования перфторуглеродов в тканях органов характеризуется соответствующими коэффициентами распределения, которые зависят от содержания липидов в крови и в различных органах.

3. Метаболизм. Отрицательные результаты анализа мочи на присутствие ПФУ и фторид-иона, полученные в опытах *in vivo*, свидетельствуют об их устойчивости к биотрансформациям и отсутствию каких-либо метаболических процессов.

4. Элиминация. Основной механизм экскреции перфторуглеродов из организма реализуется через легкие в процессе дыхания независимо от способа введения. Соответствующие хроноконцентрационные кривые, как правило, имеют экспоненциальный вид. Указанные особенности свидетельствуют о том, что поведение ПФУ в опытах *in vivo* описывается нелинейной фармакокинетикой и для ее исследования требуются нестандартные математические подходы [82, 83].

Многочисленные исследования ПФУ жидкостей проведенные как *in vivo*, так и *in vitro* свидетельствуют об относительной биологической инертности указанных веществ. В целом ряде экспериментальных исследований были получены результаты, свидетельствующие о противовоспалительном эффекте PLV с использованием ПФУ жидкостей. Так, Merz U. с соавт. [84] после отмывания сурфактанта теплым физ. раствором и последующего проведения PLV с FC-77 у поросят в бронхоальвеолярной лаважной жидкости было обнаружено снижение медиаторов воспаления лейкотриена B₄ и IL-6. В то время как в группах сравнения, где применялась обычная и высокочастотная ИВЛ вместе с введением экзогенного сурфактанта такого эффекта не наблюдалось. При этом различий в результатах гистологических исследований в контрольной и опытной группах выявлено не было.

В свою очередь в эксперименте на модели ОРДС, вызванного аспирацией соляной кислоты у крыс отмечено, что PLV с применением ПФБ способствовала снижению содержания сывороточного TNF-α [85].

Испытания PLV на животных с ОРДС показали, что введение в легкие ПФУ жидкости снижает как экспрессию известных маркеров воспаления [86, 87], так и инфильтрацию воспалительных клеток в легкие [88, 89], по сравнению с контрольной группой, животным которой проводилась только ИВЛ. Это свидетельствует о том, что ПФУ жидкости обладают некоторым прямым противовоспалительным действием на альвеолярные макрофаги [89, 90]. Кроме того, прямой противовоспалительный эффект не связан с барьерной функцией перфторуглеродов [91]. Данных о других видах биологической активности ПФУ жидкостей при PLV в доступной литературе нам обнаружить не удалось.

Представленные выше данные свидетельствуют о том, что в основе лечебного действия PLV при тяжелой бронхолегочной патологии лежат механизмы, непосредственно связанные с физико-химическими свойствами ПФУ жидкостей, которые в конечном счете и определяют их влияние на функцию внешнего дыхания, оптимальные режимы проводимой искусственной вентиляции легких, а также вызываемые ими биологические эффекты.

Экспериментальные исследования по использованию частичной жидкостной вентиляции для лечения тяжелой бронхолегочной патологии

Лечение тяжелой бронхолегочной патологии, и в первую очередь респираторного дистресс синдрома, направлено на устранение патогенетического фактора и поддержание адекватной оксигенации в тканях. В настоящее время основу терапии ОРДС составляет ИВЛ с ПДКВ, экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) и лекарственная терапия, включающая использование препаратов сурфактанта. Однако все указанные выше методы имеют свои ограничения и противопоказания. Так ИВЛ с ПДКВ является классическим методом лечения ОРДС, тем не менее ее эффективность в ряде случаев оказывается явно недостаточной. ЭКМО, являющаяся золотым стандартом в терапии ОДН вообще и ОРДС в частности, также имеет ряд ограничений, основным из которых является развитие необратимого фиброза легких при длительном применении, даже в сочетании с ИВЛ. В свою очередь, терапия сурфактантом улучшает оксигенацию крови у новорожденных с ОРДС и недоношенных детей с РДС, однако не всегда показана у взрослых из-за риска возникновения отека легких [25].

Многочисленные исследования конца XX – начала XXI веков, проведенные на различных экспериментальных моделях респираторного дистресс синдрома как взрослых, так и новорожденных, в том числе недоношенных (таблица 4), продемонстрировано улучшение физиологических функций легких после PLV за счет рекрутирования альвеол и сохранения их нормальной гистологической структуры [92, 93, 94, 95, 96]. Что позволяет считать PLV перспективной альтернативой существующим методам лечения ОРДС. Значительным преимуществом PLV над газовой при ОРДС является возможность расширения спавшихся

Таблица 4

Эффективность PLV при экспериментальном моделировании первичного, вторичного и комбинированного ОРДС на средних и крупных лабораторных животных (по Баринову В.А и др. с изменениями и дополнениями [97])

№ п/п	Вид животного	Модель ОРДС	ПФУ жидкость	Цель исследования	Выводы	Источник
1	2	3	4	5	6	7
Первичный ОРДС, вызванный лаважом легких солевым раствором у взрослых животных						
1.	Взрослые новозеландские кролики	Лаваж солевым р-ром	ФС 3280	Сравнение эффектов PLV с ИВЛ	Газообмен и респираторная механика улучшались с добавочными дозами ПФУ жидкости дозо-зависимым образом. По гистологическом исследовании в группе с ПФУ жидкостью количество ателектазов и выраженность отека была на 25% меньше при сравнении с контролем	Kaisers U. et al, 1997 [98, 99]
2.	Молодые кролики	Лаваж солевым р-ром	ПФД	Оценить целесообразность использования ПФД для PLV при ОРДС	PLV с ПФД улучшает оксигенацию и повышает дыхательный комплаенс в пораженном легком кролика.	Al-Rahmani A. et al, 2000 [100]
3.	Свиньи (50 ± 5 кг)	Лаваж солевым р-ром	ПФБ	Оценит влияние PLV на ОПЛ у свиней	ПФБ приводил к дозо-зависимому (p < 0,01) увеличению значений p _a O ₂ от 86,3 ± 22,4 до 342,4 ± 59,4 мм Hg в дозе 25 мл/кг; Также ПФБ не оказывает пагубного влияния на параметры гемодинамики	Houmes R.J. et al, 1995 [101]
4.	Свиньи (27 ± 5 кг)	Лаваж солевым р-ром, 30 мл/кг	ФС 3280 (C ₈ F ₁₈)	Определить зависимость оксигенации артериальной крови от времени PLV	Применение четырех последовательных доз ПФУ жидкости приводило к дозо-зависимому увеличению p _a O ₂ . Кислород, растворенный в ПФУ в начале PLV, может вызвать кратковременное улучшение оксигенации	Max M. et al, 2000 [102]
5.	Ягнята	Лаваж солевым р-ром	ПФБ	Сравнить физиологические, гистологические и	При ОПЛ физиологический газообмен может поддерживаться как с помощью TLV, так и PLV. Физиологический шунт	Cox C.A. et al, 2002 [80]

1	2	3	4	5	6	7
				биохимические результаты TLV и PLV с ИВЛ у ягнят с ОПЛ.	был меньше в группе с TLV по сравнению с PLV и ИВЛ. Содержание ПФБ в крови и тканях является низкой во время TLV и PLV по сравнению с в/в введением ПФУ эмульсии	
Первичный ОРДС, вызванный лаважом легких физ. раствором у недоношенных и новорожденных животных						
6.	Новорожденные поросята (1,0–2,0 кг) возрастом < 2 дней	Лаваж солевым р-ром	ПФБ	Сравнение эффективности PLV и ИВЛ при ОРДС	PLV с использованием ИВЛ или ВЧИВЛ обеспечивала улучшение оксигенации без гемодинамических нарушений. PLV увеличивает выживаемость животных	Tutuncu A.S. et al, 1993, [7]
7.	Новорожденные поросята (1,0–2,0 кг) возрастом < 2 дней	Лаваж солевым р-ром	ПФБ	Сравнение ВЧИВЛ с PLV и ИВЛ с PLV	Применение ВЧИВЛ с PLV не дает четких отличий и преимуществ от применения ИВЛ с PLV	Smith K. et al, 1997 [19, 103]
8.	Недоношенные ягнята	Лаваж солевым р-ром	ПФБ 30 мл/кг, затем ГВ	Оценить влияние ПФБ на газообмен у ягненка с ОРДС	Исследование показало, что ПФБ улучшает оксигенацию, удаление CO ₂ и механику легких	Leach C.L. et al., 1993, [104]
Вторичный ОРДС, вызванный введением олеиновой кислоты (в правое предсердие или внутривенно) взрослым животным						
9.	Взрослые овцы (55 кг)	Введение олеиновой кислоты в ПП 0,2 мл/кг	ПФБ по 10 мл/кг до кумулятивных доз: 10, 20, 30, 40 и 50 мл/кг	Оценить эффективность PLV при ОДН.	PLV улучшает газообмен, но не влияет на эластичность легочной ткани	Overbeck M.C. et al. 1996, [105]
10.	Собаки (10,2 ± 0,9 кг)	Введение олеиновой кислоты в правую яремную вену в дозе 0,07–0,12 мл/кг	ПФБ 10–15 мл/кг, затем ГВ	Изучить влияние PLV в сочетании с легкой гипотермией на воспалительные факторы и легочную гистопатологию при ОРДС.	Вызванная PLV мягкая гипотермия ослабила повреждение легких и улучшила функцию легких во время ОРДС у собак. В этом защитном эффекте могут участвовать увеличение ИЛ-10, снижение уровня миелопероксидазы, экспрессии NF-κB p65 и модуляция	Wei F. et al [106]

1	2	3	4	5	6	7
					воспалительной реакции.	
Комбинированный ОРДС, вызванный введением олеиновой кислоты в правое предсердие взрослым животным с последующим лаважом легких физ. раствором						
11.	Молодые овцы (16,4 ± 3,0 кг)	Олеиновая кислота в ПП 0,07 мл/кг + лаваж солевым р-ром	ПФБ	Сравнение PLV и ИВЛ при ОРДС. PLV 2,5 ч и вено-венозном ЭКМО.	При ОРДС PLV улучшает газообмен, снижает альвеолярный отек, кровоизлияния и воспаление	Hirschl R.B. et al, 1995 [107, 108]
12.	Овцы (12,7–25,0 кг)	Олеиновая кислота в ПП 0,07 мл/кг затем лаваж солевым р-ром	ПФУ ДЖ, TLV – 1 ч, PLV – 2,5 ч.	Сравнение TLV с последующей PLV с ИВЛ при ОРДС.	Улучшение газообмена при сравнении. Эластичность улучшается при TLV и не изменяется при PLV. Повышение эластичности снижает альвеолярный отек, кровоизлияния и воспаление	Hirschl R.B. et al, 1996, [109]
13.	Собаки-дворняжки (17,4 кг)	Олеиновая кислота в ПП в дозе 0,08 мл/кг, затем лаваж солевым р-ром 60 мл/кг	FC-5080	Изучить оксигенацию и гемодинамику при PLV в зависимости от положения пациента.	В положении на спине с ПФУ жидкостью лучше, чем ИВЛ – p_aO_2 до $198,1 \pm 59,2$ мм Hg. В положение на животе (пронопозиция) – еще лучше – до $288,3 \pm 80,9$ мм Hg, но во второй час уменьшилось. По гемодинамике не было различий	Hwang J.H. et al. [110]
Первичный ОРДС, вызванный аспирацией желудочного содержимого (pH = 1,0) и введением в легкие соляной кислоты						
14.	Взрослые овцы	Введение 2 мл/кг 0,05N хлористоводор одной кислоты	ПФБ	Оценить влияние ПФБ на легочную функцию.	Было установлено положительное влияние как на легочную функцию, так и на оксигенацию	Hernan L.J. et al. 1996, [111]
15.	Молодые свиньи	Аспирация желудочного содержимым 1 мл/кг (pH = 1,0)	ПФБ после аспирации каждые 30 мин в течение 6 ч.	Оценить влияние PLV на легочную вентиляцию.	PLV 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 [112]
Первичный ОРДС, вызванный аспирацией мекония (АМ)						
16.	Кролики	Повреждение легких 20 %	ПФБ	Оценить влияние PLV на выраженность	У животных с ИВЛ + PLV и ВЧИВЛ + PLV было менее выраженные	Zhu X.D. et al, 2008 [113]

1	2	3	4	5	6	7
		меконияльной жидкостью в дозе 3 мл/кг		поражения легких	повреждения легких и дыхательных путей. При сравнении с группами ИВЛ и ВЧИВЛ получавшие PLV показали более низкую смертность 21,4 % и 14,3 %	
17.	Новорожденные поросята (1,0–2,0 кг) возрастом < 2 дней	30 % человеческий меконий 8 мл/кг	ПФД – 30 мл/кг, ингаляция NO – 40 ppm, ГВ с FiO ₂ – 0,9,	Определить влияния PLV с или без ингаляции NO на механику легких, газообмен и гемодинамику на модели АМ	Ингаляция NO сопровождалась резким улучшением оксигенации, в то время как PLV приводила к значительному прогрессирующему улучшению податливости легких с последующим улучшением оксигенации. Комбинация ингаляции NO и PLV продемонстрировала потенцирование эффектов	Barrington K.J. et al. [114]
18.	Новорожденные поросята (1,0–2,0 кг) возрастом < 2 дней	35 % человеческий меконий 5 мл/кг	ПФД	Изучить эффекты БАЛ с разбавленным сурфактантом или ПФУ жидкостью ПФУБАЛ с последующей обычной ИВЛ или PLV на повреждение легких при АМ	В группе с ИВЛ были получены наихудшие результаты, в том числе зарегистрирована гибель животных. В то время как при ПФУБАЛ-PLV отмечались наилучшие показатели газообмена, податливости легких и наименьшее их повреждение. При этом концентрация сывороточного и тканевого ИЛ-1В в группы ИВЛ была значительно выше, чем во всех других группах, также как и тканевого ИЛ-6. В то время как содержание тканевого ИЛ-1В и ИЛ-6 были самым низким в группе ПФУБАЛ-PLV.	Jeng M.J. et al. [115]
Примечание: АМ – аспирация мекония; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж; ВЧИВЛ – высокочастотная искусственная вентиляция легких; ДЖ – дыхательная жидкость; ИЛ – интерлейкин; ПП – правое предсердие.						

альвеол при значительно более низких давлениях, что достигается благодаря смене в альвеолах границы двух сред газ/жидкость на жидкость/жидкость. Кроме того, отмечается значительное снижение риска развития баротравмы, а также улучшение альвеолярной вентиляции и вентиляционно-перфузионного отношения на фоне уменьшения ателектазирования. Эти преимущества PLV были отмечены во всех исследованиях, проведенных на различных моделях ОРДС на животных (таблица 4).

Установлено, что PLV лучше, чем обычная ИВЛ, восстанавливает вентиляцию коллабированных участков легких при ателектазах в эксперименте на крысах на модели ОРДС, вызванного аспирацией соляной кислоты. При дефиците сурфактанта и ателектазах остаточный объем легких увеличивается в 4 раза по сравнению с обычной ИВЛ. Эти данные позволили предполагать, что ПФОС может улучшить мобилизацию альвеол при ателектазах с дефицитом сурфактанта или без него и тем самым улучшить газообмен [5].

Кроме того, PLV способствует расправлению ателектазов в зависимых участках легкого при ОРДС, о чем свидетельствует увеличение ФОЕЛ, статической растяжимости легких и отношения вентиляция/перфузия, сочетающееся со снижением $D(A-a)O_2$ [6], что положительно сказывается положительно на результатах лечения ОРДС и пневмонии, в том числе респиратор-индуцированной. Можно предполагать, что при PLV происходит перераспределение кровотока из зависимых участков легких в независимые, что приводит к уменьшению внутрилегочного шунтирования [116]. В некоторых случаях газообмен, ДО и гемодинамика были оптимальными при объеме ПФУ жидкости ниже ФОЕЛ (~ 10 мл/кг) [117]. Кроме того, в исследованиях на моделях ОРДС при сочетании PLV со стандартными и высокочастотными методами ИВЛ наблюдалось улучшение процессов газообмена и легочной механики [103, 118].

Экспериментальные исследования на моделях РДС у новорожденных животных показали, что ПФУ жидкость при PLV повышает равномерность наполнения легких, действуя в качестве искусственного сурфактанта, и увеличивает их податливость [38, 84, 119, 120, 121]. Проведение PLV в сочетании с введением экзогенного сурфактанта в большей степени улучшает газообмен и другие легочные показатели у недоношенных новорожденных ягнят [17].

Подводя итог, можно говорить о том, что многочисленные исследования, проведенные на разнообразных биологических моделях тяжелой бронхолегочной патологии как взрослых, так и новорожденных свидетельствуют об эффективности и безопасности экспериментальной терапии с использованием PLV. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты экспериментальных исследований, до настоящего времени PLV не внедрена в клиническую практику. Для того чтобы разобраться в сложившейся ситуации необходимо обратиться к

результатам проведенных клинических исследований.

Клинические исследования по применению частичной жидкостной вентиляции при лечении тяжелой бронхолегочной патологии

В таблице 5 в хронологическом порядке представлены данные, имеющиеся в открытой литературе, по проведенным клиническим испытаниям PLV при лечении тяжелой бронхолегочной патологии у взрослых, детей и новорожденных.

Первое пилотное клиническое исследование, посвященное изучению безопасности и эффективности PLV при лечении ОРДС у взрослых пациентов, было проведено Hirschl R.B. с соавт. [122] в 1996 году. В исследовании приняли участие 10 больных, находившихся на ЭКМО по жизненным показаниям. По его результатам исследования авторами был сделан вывод, что PLV способствует увеличению газообмена и уменьшению сил поверхностного натяжения, что приводит к улучшению статического комплаенса и физиологического шунта.

Учитывая в принципе положительный опыт первого исследования, Hirschl R.B. с соавт. [123] в рамках I-ой фазы клинических испытаний была изучена эффективность и безопасность PLV при лечении ОРДС у взрослых, не находившихся на ЭКМО. ПФБ в общей дозе $30,1 \pm 7,1$ мл/кг вводили в течение 45 ± 9 ч. девяти пациентам с p_aO_2/FiO_2 равном 128 ± 7 , находившихся на ИВЛ. У пациентов с PLV через 48 часов наблюдалось значительное снижение среднего значения $(A-a)DO_2$ с 430 ± 47 до 229 ± 17 , FiO_2 с $0,82 \pm 0,08$ до $0,54 \pm 0,06$ и увеличение среднего SvO_2 с 75 ± 3 до 85 ± 2 . Существенных изменений легочного комплаенса и гемодинамических переменных отмечено не было. Семь из девяти пациентов выжили более 28 дней после начала PLV, тогда как 5 пациентов выжили до выписки. Три нежелательных явления (гипоксия – 2 и гипербилирубинемия – 1) были определены как тяжелые по своему характеру. На основании чего авторы пришли к мнению, что PLV в принципе может быть выполнен безопасно, а также, что использование последней приводило к улучшению газообмена у пациентов в течение 48 ч после ее начала.

Однако следует отметить, что выше представленные клинические исследования по применению PLV не продемонстрировали существенных преимуществ использования перфторуглеродов для доставки O_2 у взрослых пациентов с ОРДС по сравнению с традиционными методами лечения, особенно учитывая неблагоприятные оценки, данные специалистами по соотношению польза/риск вреда [31]. В связи с этим в 2002 году Hirschl R.B. с соавт. [36] было проведено многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование с участием взрослых пациентов с ОПЛ или ОРДС для оценки эффективности PLV с ПФБ по сравнению с обычной ИВЛ.

В исследовании приняли участие 90 пациентов с ОРДС, развившимся в течение не более 24 ч, и с соотношением p_aO_2/FiO_2 в диапазоне от 60 до 300. Больные были разделены на

две группы: контрольной ($n = 25$) проводилась только ИВЛ (CMV), опытной которой кроме ИВЛ проводилась PLV ($n = 65$) с введением ПФБ до появления мениска в главных бронхах. Хотя у всех пациентов отмечено значительное снижение прогрессирования ОРДС, не наблюдалось существенных различий между группами в количестве дней, проведенных без ИВЛ через 28 дней (CMV – $6,7 \pm 1,8$, PLV – $6,3 \pm 1,0$ дня), частоте летальных исходов (CMV – 36 %, PLV – 42 %) и любых легочных параметров. Наилучшие результаты были зарегистрированы у пациентов в возрасте до 55 лет, которым проводилась PLV. Эпизоды гипоксии, респираторного ацидоза и брадикардии, а также такие осложнения как баротравма и гидроторакс встречались чаще в группе PLV. Авторами было высказано мнение, что дальнейшее изучение PLV оправдана для определения положительных эффектов в конкретных возрастных группах пациентов, а также для получения дополнительной информации.

Davies M.W. и Fraser J.F. [124] в 2004 году был проведен метаанализ рандомизированных контролируемых клинических испытаний, в которых сравнивали PLV с другими формами вентиляции у взрослых (старше 16 лет) с ОПЛ или ОРДС. Было установлено, что в проведенных клинических исследованиях не было получено доказательств в поддержку или опровержение использования PLV у взрослых с ОПЛ или ОРДС.

Результаты метанализа послужили поводом для проведения в 2006 году Kacmarek R.M. с соавт. [125] многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования, в рамках которого пациенты с ОРДС получали либо низкую (10 мл/кг, $n = 99$), либо высокую дозу перфлуброна (20 мл/кг, $n = 105$) или обычную ИВЛ ($n = 107$). В этом исследовании наблюдалось больше дней без ИВЛ в контрольной группе, по сравнению с группами с PLV. В группах с ПФБ наблюдалась тенденция к более высокой 28-дневной смертности и большему количеству нежелательных явлений, таких как гипоксемия, пневмоторакс и гипотония. По результатам исследования авторы пришли к заключению, что PLV как в высоких, так и в низких дозах не улучшала исхода при ОРДС по сравнению с CMV и не может быть рекомендована пациентам с ОРДС. Тем не менее, важно учитывать, что эти результаты могли быть объяснены методологическими расхождениями, в том числе в дозировке ПФБ, вариациями в стратегиях ИВЛ, а также критериями включения в исследование [126].

Основываясь на этих данных, проведенный в 2013 году повторный метаанализ [127] пришел к выводу, что PLV с ПФБ не улучшает исходов как ОПЛ, так и рефрактерного ОРДС, однако повышают риски нежелательных явлений, связанных с его применением таких как гипоксия, пневмоторакс, гипотензия и остановка сердца. Основываясь на этом заключении, дальнейшие клинические испытания по оценке эффективности в отдаленном периоде PLV с ПФБ не проводились. В настоящее время PLV иногда используется на сострадательной основе

Результаты клинических исследований применения частичной жидкостной вентиляции

№ п/п	Название исследования (вид исследования)	Результат	Источник
1	2	3	4
1. Взрослые			
1.	Начальный опыт PLV у взрослых пациентов с ОРДС (пилотное не контролируемое не рандомизированное исследование)	Цель исследования – изучение безопасности и эффективности PLV при лечении ОРДС у взрослых пациентов, находившихся на ЭКМО по жизненным показаниям. Обследовано 10 больных (средний возраст 32,4 года). У большинства причиной ОРДС явилась пневмония. ПФБ вводился в трахею в дозе 2,5–10,0 мл/кг в течение 5–15 мин, затем осуществлялась газовая вентиляция аппаратом ИВЛ. Восполнение 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 PLV ($p = 0,01$). Статический легочный комплаенс возрос с 0,16 до 0,27 мл/см H_2O/кг за тот же период ($p = 0,04$). Общая выживаемость составила 50 % (вероятность выживания составляла от 50–60 %). У выживших пациентов отмечались благоприятные отдаленные результаты и отсутствие поздних осложнений. 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. Вывод: PLV способствует увеличению газообмена; уменьшению сил поверхностного натяжения, что приводит к улучшению статического комплаенса и физиологического шунта.	Hirschl R.B. et al. 1996 [122]
2.	Применение PLV при лечении легочной патологии (пилотное не контролируемое не рандомизированное исследование)	Цель исследования – изучить патоморфологические изменения в легких после PLV с ПФБ. Выполнено 9 некропсий (7 – взрослых и 2 – новорожденных), у пациентов, получавших PLV на фоне ЭКМО. У пациентов были диагностированы: пневмония с ОРДС (6), синдромом травмы/капиллярной утечки (1), врожденная диафрагмальная грыжа (1) и первичной легочной гипертензией (1). Контрольная группа – 9 взрослых (37 ± 5 лет) с ОРДС, требующего ЭКМО. Масса легких у взрослых пациентов обеих групп были повышены (правого легкого и левого легкого после PLV – 1401 ± 186 (1018 ± 91 г) и 1131 ± 177 г (988 ± 80 г)). Наиболее часто выявлялись фокальные уплотнения и точечные кровоизлияния. Гистологическая картина была схожа в обеих группах. Диффузное альвеолярное повреждение (пролиферативная либо смешанная пролиферативная и экссудативная фазы) наблюдалось у всех девяти исследуемых пациентов. Восемь из девяти контрольных пациентов имели диффузное альвеолярное повреждение (у 5 – пролиферативная фаза, у 1 – смешанная пролиферативно-экссудативная фаза, у 2 была	Bruch L.A. et al. 1997 [128]

1	2	3	4
		только экссудативная фаза). У одного пациента был обширный некроз. Другими частыми находками были внутри альвеолярные кровоизлияния, многочисленные внутри альвеолярные макрофаги и из экссудата и пробки.	
3.	PLV у взрослых пациентов с ОРДС: многоцентровое исследование I-II фазы (проспективное многоцентровое неконтролируемое исследование I-II фазы)	Цель исследования – изучение эффективности и безопасности PLV при лечении ОРДС у взрослых в течение 96 ч. ПФБ в общей дозе $30,1 \pm 7,1$ мл/кг вводили в течение 45 ± 9 ч. девяти взрослым пациентам средним возрастом 49 ± 4 лет и средним соотношением $p_aO_2/FiO_2 - 128 \pm 7$. Наблюдалось значительное снижение среднего значения (A-a)DO ₂ (фон – 430 ± 47 , 48 часов – 229 ± 17 , $p = 0,0127$) и FiO ₂ (фон – $0,82 \pm 0,08$, 48 часа – $0,54 \pm 0,06$, $p = 0,025$), наряду с увеличением среднего SvO ₂ (фон – 75 ± 3 , 48 часа – 85 ± 2 , $p = 0,018$). Существенных изменений легочного комплаенса и гемодинамических переменных отмечено не было. Семь из девяти пациентов выжили более 28 дней после начала PLV, тогда как 5 пациентов выжили до выписки. Три нежелательных явления (гипоксия – 2 и гипербилирубинемия – 1) были определены как тяжелые по своему характеру. Вывод: PLV может быть выполнен безопасно с несколькими связанными серьезными побочными эффектами. Улучшение газообмена наблюдалось у этой серии взрослых пациентов в течение 48 ч. после начала PLV	Hirschl R.B. et al. 1998 [123]
4.	PLV уменьшает воспалительную реакцию в альвеолярной среде травмированных больных (многоцентровое, проспективное исследование) пилотное	Исследование выполнено на пациентах с двусторонним повреждением легких и $p_aO_2/FiO_2 < 300$ находящихся на ИВЛ. ПФБ вводили в эндотрахеальную трубку в объеме равном ФОЕЛ (30 мл/кг) с последующим введением дополнительных доз в течение 96 ч. Исследовали лаважную жидкость на количество лейкоцитов, белка, интерлейкина (IL)-1, IL-6, IL-8 и IL-10. Клинический ответ определялся как устойчивое увеличение p_aO_2/FiO_2 на 10% через 48 ч. В исследование было включено 16 пациентов: 12 – PLV и 4 – CMV. Не было различий между группами по полу, тяжести травмы и исходному p_aO_2/FiO_2 , а также в исходах: развития пневмонии (PLV – 50 % и CMV – 75 %), смертей (по 1 летальному исходу в группе, вследствие полиорганной недостаточности). Количество лейкоцитов, белка и нейтрофилов было выше в группе с CMV, чем с PLV, несмотря на равные уровни IL-8, что свидетельствует о более выраженной воспалительной реакции. Воспалительные цитокины IL-1 и IL-6 были больше в группе с CMV, а противовоспалительный IL-10 был ниже в PLV. Вывод: Раннее применение PLV эффективно уменьшает альвеолярную воспалительную реакцию. ПФБ проявляет противовоспалительное действие в альвеолярной среде с уменьшением про воспалительного IL-1 и IL-6 (возможно, за счет снятия стимула для IL-10), количества лейкоцитов и потери белка капиллярами. PLV также уменьшает альвеолярные нейтрофилы независимо от IL-8.	Croce M.A. et al. 1998 [129]
5.	Проспективное, рандомизированное, контролируемое пилотное	Цель исследования – оценка безопасности и эффективности PLV с ПФБ у взрослых пациентов с ОПЛ и ОРДС. 90 пациентов с соотношением $p_aO_2/FiO_2 > 60$ и < 300 с ОРДС в	Hirschl R.B. et al. 2002 [36]

1	2	3	4
	исследование PLV при ОРДС у взрослых	течение не более 24 ч были рандомизированы для получения PLV ($n = 65$) с введением ПФБ через боковой порт эндотрахеальной трубки в дозе 5 мл/кг в течение 5–15 мин., повторное введение до появления мениска при обычной ИВЛ (CMV, $n = 25$) в течение 5 дней. Хотя среди пациентов с ОРДС отмечено значительное снижение прогрессирования ОРДС, не наблюдалось существенных различий в количестве дней, без ИВЛ через 28 дней (CMV – $6,7 \pm 1,8$, PLV – $6,3 \pm 1,0$ дня, $p = 0,85$), частоте летальных исходов (CMV – 36 %, PLV – 42 %, $p = 0,63$) и любых легочных параметров. Во время анализа подгруппы наблюдалось значительно более быстрое прекращение ИВЛ ($p = 0,045$) и тенденция к увеличению количества дней, свободных от вентилятора через 28 дней (CMV – $3,2 \pm 1,9$, PLV – $8,0 \pm 2,2$ дня, $p = 0,06$) во время проведения PLV среди пациентов в возрасте до 55 лет с ОПЛ и ОРДС. Эпизоды гипоксии, респираторного ацидоза и брадикардии, а также такие осложнения как баротравма и гидроторакс встречались чаще в группе PLV. Вывод: Дальнейшее изучение PLV оправдана для определения положительных эффектов в четко определенных группах пациентов, а также для получения дополнительной информации.	
6.	Международное многоцентровое клиническое исследование в рамках 3 фазы клинических испытаний препарата LiquiVent (ПФБ) (1999 году американская фирма «Alliance»)	Цель исследования – определить эффективность PLV у пациентов с ОРДС. Пациенты с ОРДС были рандомизированы на 3 группы: 1-ая с обычной ИВЛ (CMV; $n = 107$); 2-ая с «низкой дозой» ПФБ (10 мл/кг; $n = 99$); 3-я «высокой дозой» ПФБ (20 мл/кг; $n = 105$). Пациентов во всех группах вентилировались по объему, ДО < 10 мл/кг, ЧД < 25 дых/мин, отношение вдох : выдох < 1 : 1, FiO₂ > 0,5 и ПДКВ > 13 см H₂O. 28-дневная смертность в группе CMV составила 15%, по сравнению с 26,3% в группах с низкой дозой ($p = 0,06$) и 19,1% в группах с высокой дозой ($p = 0,39$) ПФБ. В группе CMV было больше дней без ИВЛ ($13,0 \pm 9,3$) по сравнению с группами с низкой ($7,4 \pm 8,5$; $p < 0,001$) и высокой дозой ($9,9 \pm 9,1$; $p = 0,043$). Было больше пневмотороксов, гипоксических и гипотензивных эпизодов у пациентов с PLV. Вывод: PLV как в высоких, так и в низких дозах не улучшал исход при ОРДС по сравнению с CMV и не может быть рекомендован пациентам с ОРДС.	Kacmarek R.M. et al. 2006 [125]
2. Педиатрия			
7.	Жидкостная вентиляция легких у взрослых, детей и доношенных новорожденных (пилотное не контролируемое не рандомизированное исследование)	Цель исследования – определить эффективность и безопасность PLV у пациентов с дыхательной недостаточностью, находящихся на ЭКМО по жизненным показаниям. В исследовании участвовали взрослые, дети и новорожденные, всего 19 пациентов. Во время проведения PLV альвеолярно-артериальная разница по кислороду снизилась с 590 до 471 мм рт. ст. ($p = 0,0002$), а статический легочный комплаенс увеличился с 0,18 до 0,29 мл/см H₂O/кг ($p = 0,0002$). Выжили 11 пациентов (58 %). Вывод: Предварительные данные свидетельствуют о том, что PLV может быть безопасно использована у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью и ее применение	Hirschl R.B. et al. 1995 [130]

1	2	3	4
		может улучшить функциональное состояние легких.	
8.	PLV с перфлуброном у детей с ОРДС: пилотное исследование безопасности и эффективности	Цель исследования – изучение эффективности и безопасности PLV при лечении ОРДС у детей разного возраста. В исследование было включено 9 детей в возрасте от 1 до 17 лет с клиническим диагнозом ОРДС. Во время рутинной ИВЛ ПФБ вводили в эндотрахеальную трубку в дозе 18,6 мл/кг. После PLV, проводимой в течение 96 ч, не было обнаружено значительного улучшения в механике легких, однако у 9 из 10 пациентов улучшились показатели газообмена. Вывод: PLV может быть безопасной и эффективной терапией при лечении детей с ОРДС.	Toro-Figueroa L.O. et al. 1996 [131]
9.	Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование PLV LiquiVent® при детском ОРДС.	Протокол претерпел ряд изменений во время испытания, которые привели к трем различным наборам критериев включения. В заключительном наборе с либерализованными критериями включения наблюдалось неожиданное снижение смертности в контрольной группе, поэтому исследование было остановлено для проведения анализа данных по безопасности PLV. Было зарегистрировано 182 пациента (менее 20 % от целевого показателя) с общей смертностью 24/91 (26 %) в группе PLV и 18/91 (20 %) в группе обычной ИВЛ. Вывод: PLV с ПФБ была безопасной, однако испытание не было направлено на выявление различий в смертности и днях без вентилятора.	Furman B. et al. 1998 [132]
3. Неонатология			
10.	PLV у новорожденных пациентов с врожденной диафрагмальной грыжей (не контролируемое, не рандомизированное пилотное исследование)	Цель исследования – изучить эффективность и безопасность применения PLV с ПФБ на новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей и тяжелой дыхательной недостаточностью, находившихся на экстракорпоральном жизнеобеспечении. В исследовании включено 4 новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей и развитием тяжелой дыхательной недостаточности, потребовавшего проведения ЭКМО. Через 2–5 дней после начала ЭКМО ПФБ вводили в эндотрахеальную трубку до полного заполнения легких. Первая доза составляла 6 ± 1 мл/кг. Проведена газовая вентиляция легкого, заполненного перфлуброном (частичная жидкостная вентиляция легких). Введение перфлуброна повторяли ежедневно в течение 5–6 дней с суммарными кумулятивными дозами 36 ± 8 мл/кг. На фоне проведения PLV наблюдалось значительное увеличение p_aO_2 и легочного комплаенса, а также тенденция к снижению p_aCO_2 . Вывод: ПФБ можно безопасно вводить в легкие новорожденным пациентам с врожденной диафрагмальной грыжей и тяжелой дыхательной недостаточностью, при этом отмечалось улучшение газообмена и комплаенса.	Pranikoff et al. 1996 [133]
11.	Первоначальный опыт PLV у детей и новорожденных с ОРДС (не контролируемое, не рандомизированное пилотное исследование)	Цель исследования – отработать технику проведения PLV на педиатрических пациентах, в том числе неонатальных, с тяжелым ОРДС, нуждавшихся в проведении ЭКМО. Исследование выполнено на 6 детях в возрасте от 2 месяцев до 5,5 лет.	Gauger P. et al. 1996 [134]

1	2	3	4
	исследование)	Через 2–9 дней после начала ЭКМО ПФД вводили через эндотрахеальную трубку пока не было полного заполнения легких. Начальная доза ПФД составляла $12,9 \pm 2,3$ мл/кг. Ведение ПФД повторялась ежедневно в общей сложности от 3 до 7 дней, кумулятивная доза составляла ПФД $45,2 \pm 6,1$ мл/кг. Режим ИВЛ подбирался индивидуально. Измерения газообмена проводились при приостановленном/завершенном ЭКМО. Среднее значение p_aO_2 увеличилось с $5,2 \pm 0,8$ до $12,2 \pm 3,9$ кПа в течение 96 часов после введения начальной дозы ПФД. Среднее значение $P(A-a)O_2$ снизилось с $84,7 \pm 1,3$ до $66,5 \pm 10,3$ кПа за тот же период времени, в то время как среднее статический комплаенс увеличился с $0,12 \pm 0,02$ до $0,28 \pm 0,08$ мл/см H_2O/кг. Все пациенты выжили. Осложнения, потенциально связанные с PLV (в объеме пневмоторакса) были зарегистрированы у 2-х пациентов из шести. Вывод: ПФД может быть безопасно введен в легкие пациентов детского и неонатального возраста с тяжелой дыхательной недостаточностью находящихся на ЭКМО и может приводить к улучшению газообмена и комплаенса податливости.	
12.	PLV с ПФБ у недоношенных детей с тяжелым РДС (не рандомизированное пилотное исследование)	Цель исследования – оценить эффективность PLV при тяжелом течении РДС у недоношенных детей. PLV была проведена у 13 недоношенных детей в гестационном возрасте 24–33 недель с тяжелым течением РДС, у которых традиционное лечение, включая терапию сурфактантами, не дало результатов. ПФД вводился со скоростью 1 мл/кг/мин через боковое отверстие эндотрахеальной трубки без прерывания ИВЛ с ПДКВ на уровне 4 см вод. ст., пока в эндотрахеальной трубке во время выдоха не набухал столб жидкости. 10 новорожденным проводилась PLV в течении 24–72 ч, что сопровождалось улучшением легочной механики и газообмена. В течение первого часа PLV 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 PLV. 6 из 10 младенцев дожили до 36 недель скорректированного возраста. PLV хорошо переносилось без значительных гемодинамических нарушений. Вывод: PLV может привести к клиническому улучшению и выживанию недоношенных новорожденных с тяжелым РДСН.	Leach et al. 1996 [135]
13.	PLV у новорожденных в критическом состоянии на ЭКМО (открытое, неконтролируемое исследование)	Цель исследования – продемонстрировать, что период PLV с ПФБ улучшает легочную функцию, без побочных эффектов, в группе новорожденных, находящихся в критическом состоянии с высокой вероятностью наступления летального исхода и получающих ЭКМО. Было проведено 6 наблюдений ЧЖВЛ – 2 новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей и 4 с ОРДС, которые не улучшились на фоне применения ЭКМО. PLV проводили путем капельного введения стерильной ПФБ до объема ФОЕЛ в течение 4–96 ч. 4	Greenspan J.S. et al. 1997 [136]

1	2	3	4
		новорожденного (с врожденной диафрагмальной грыжей) были успешно сняты с ЭКМО в течение 3-х дней, а 2 новорожденных без врожденного порока развития (с ОРДС) показали долгосрочное выживание после ЧЖВЛ. Все наблюдаемые пациенты продемонстрировали легочный рекрутмент и улучшение комплаенса и отсутствие побочных эффектов, связанных с PLV. Вывод: PLV с ПФБ безопасна, улучшает функцию легких и рекрутирует объем легких у новорожденных в критическом состоянии, получающих ЭКМО.	
14.	Перспективное рандомизированное пилотное исследование ПФУ-индуцированного роста легких у новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей	Цель исследования – оценить рост легких, вызванный PLV и ПФУ у новорожденных с диафрагмальной грыжей, находящихся на ЭКМО. Пациенты были разделены на две группы: контрольную которой проводилась обычная ИВЛ во время проведения ЭКМО (CMV, n = 5) и опытную, пациентам которой проводили PLV с ПФУ (n = 8). ПФБ вводился в течение 7 дней на фоне CMV с ПДКВ 5–8 см H₂O. Средний гестационный возраст составил 37 ± 1 неделя, вес 3,1 ± 0,1 кг. Время, проведенное на ЭКМО, составило 9,8 ± 2,3 дня, на PLV 14,5 ± 3,5 дня (p = 0,58). Выживаемость в опытной и контрольной группе составила 75 % (6 из 8) и 40 % (2 из 5), что составляет почти 2-кратный рост. Количество дней без респираторной поддержки в первые 28 дней жизни, в контрольной и опытной группах составило 4,6 ± 4,6 и 6,3 ± 3,3 дня соответственно. Причиной смерти в группе с PLV в одном случае были сепсис и почечную недостаточность, во другом – легочная гипертензия, не связанные с введением ПФБ. Выводы: PLV можно выполнять безопасно. Хотя полученные данные не являются окончательными, однако обнадеживают и указывают на необходимость продолжения испытаний на новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей с высокой вероятностью летального исхода.	Hirschl R.B. 2003 [137]
15.	Перспективное рандомизированное пилотное исследование PLV у недоношенных детей с тяжелым течением РДС	Цель исследования – сравнение эффективности и безопасности обычной ИВЛ с PLV у недоношенных детей с тяжелым течением РДС. 24 пациента были привлечены к исследованию: в группе PLV выжили 8 из 13 (62 %) при 100 % выживаемости при проведении ИВЛ. Исследование было приостановлено и не было возобновлено.	Hirschl R. 2004 [35]

у взрослых пациентов, находящихся на ЭКМО для промывания и рекрутирования легких.

В литературе также имеются данные о клиническом применении эмульсии ПФУ жидкости для проведения PLV при лечении ОРДС. Так Мороз В.В. с соавт. [138]. было описано применение с этой целью препарата перфторан (эмульсии перфтордекалина в проксаноле). Целью пилотного проспективного рандомизированного исследования являлось изучение клинической эффективности различных способов эндобронхиального введения перфторана в условиях ИВЛ у больных с острым респираторным дистресс-синдромом.

В исследовании приняли участие 42 пациента с ОРДС, находившиеся на ИВЛ, которым перфторан вводился 2-хкратно через 12 часов: 1-ой группе насыщенный кислородом препарат вводился эндобронхиально в объеме 40–60 мл в каждое легкое; 2-ой ингаляционно в объеме 20 мл с помощью встроенного в респиратор иммобилайзера; 3-ей перфторан вводился также, как и 2-ой после чего пациентам проводился маневр «открытия легких». Было установлено, что наиболее эффективными являются ингаляционное введение перфторана на фоне выполнения маневра «открытия легких». Так, максимальное увеличение индекса оксигенации по сравнению с исходными значениями у больных 1-ой, 2-ой и 3-ей групп в среднем составило 33,0 %, 32,6 % и 44,8 %, соответственно. Средняя продолжительность эффективного улучшения газообмена в легких (достоверное превышения индекса оксигенации) у больных 1-ой, 2-ой и 3-ей групп в среднем составила соответственно 4, 6 и 8 часов. Улучшение газообмена в легких при ингаляции перфторана на фоне маневра «открытия легких» у больных 3-ей группы привело к сокращению продолжительности респираторной поддержки и сроков пребывания в отделении реанимации, по сравнению с другими группами.

По результатам исследования был сделан вывод, что ингаляционное введение перфторана, особенно на фоне выполнения маневра «открытия легких», является более щадящим и эффективным способом использования по сравнению с эндобронхиальным применением через фибробронхоскоп, приводит к наиболее выраженному и продолжительному росту оксигенации крови в легких, сокращает продолжительность респираторной поддержки и время пребывания в отделении реаниматологии больных с ОРДС в условиях ИВЛ. Однако, не смотря на хороший результат, других исследований, как экспериментальных, так и клинических, посвященных использованию перфторана при PLV для лечения тяжелого ОРДС, нам обнаружить не удалось.

В целом аналогично развивались события и при клинических исследованиях по использованию PLV у детей с ОРДС и у новорожденных и недоношенных детей с РДС. Пилотные клинические исследования, проведенные у этих категорий пациентов показали, что применение перфторуглеродов при PLV хорошо переносится, улучшает газообмен и комплаенс [133, 135, 139, 140, 141]. При этом ни одно из клинических исследований,

проведенное на неонатальных пациентах, не продемонстрировало значительных опасений по поводу безопасности PLV при лечении тяжелой ургентной бронхолегочной патологии. Однако все проведенные исследования не являлись рандомизированными и контролируемыми и вследствие этого не могли дать объективную оценку результатам использования PLV в педиатрической и неонатальной практике при ОПЛ или ОРДС/РДС.

В 2004 году Kaushal A. с соавт. был проведен метаанализ предварительных результатов применения PLV у детей [11], который в последствие был обновлен в 2009 и 2012 годах. Целью исследования была оценка влияния PLV на смертность и заболеваемость у детей с ОПЛ или ОРДС. В исследование были включены рандомизированные контролируемые клинические испытания, в которых сравнивали PLV с другими формами вентиляции у детей (в возрасте от 28 дней до 18 лет) с ОПЛ или ОРДС. В испытаниях должны были быть представлены один или несколько из следующих показателей: смертность, длительность ИВЛ и/или респираторной поддержки и оксигенотерапии, сроки пребывания в отделении интенсивной терапии и/или в стационаре; инфекционные осложнения, долгосрочные когнитивные расстройства, отставание в психоневрологическом развитии или другие заболевания.

Проведенный в ноябре 2011 года поиск в первичных электронных базах данных выявил 58 публикаций (Medline – 15, Embase – 42, Central – 0, Cinahl – 1), однако ни одно из них не соответствовало критериям включения. В свою очередь, только одно исследование, выполненное Fuhrman B. с соавт. [142] (представленное в виде реферата в материалах конференций), было признано подходящим для включения в исследование.

Исследование Fuhrman B. с соавт. проходило с января 1996 по апрель 1997 года и включило 182 пациента в 65 центрах. По результатам рандомизации пациенты были включены в одну из 2-х групп: контрольную, которой проводилась обычная механическая вентиляция ($n = 91$) и опытную получавшую PLV ($n = 91$). Исследование было осложнено тем фактом, что критерии включения, определявшие использование других методов лечения и первичный критерий оценки эффективности, были изменены, по крайней мере, дважды за время исследования. Эти изменения включали либерализацию критериев включения и позволяли использовать дополнительные методы лечения в контрольной группе, такие как высокочастотная вентиляция или ингаляция оксида азота, или и то, и другое. Исследование было остановлено из-за «внезапного снижения» 28 дневной летальности в контрольной группе (22,0 %) по сравнению с опытной (14,0 %), хотя эта разница не имела статистической значимости.

По результатам проведенного метаанализа Kaushal A. с соавт. были сделаны следующие выводы: в рандомизированных клинических исследованиях не было получено

убедительных данных, подтверждающих или опровергающих использование PLV у детей с ОПЛ или ОРДС. Для оценки эффективности PLV по-прежнему необходимы высококачественные рандомизированные клинические испытания адекватной мощности с включением клинически значимых критериев оценки исходов (смертности при выписке и позже, продолжительность респираторной поддержки и пребывания в стационаре, а также отдаленных исходов развития нервной системы).

В тоже время в современной неонатологии отмечается развитие нового направления использования PLV при лечении хронического заболевания легких – бронхолегочной дисплазии (БЛД), развивающейся у недоношенных детей. Так, Fox W. и Dysart K. основываясь на экспериментальных [143] и клинических данных предложили использовать перфторуглероды у недоношенных детей с установленным диагнозом бронхолегочной дисплазии. Хотя БЛД является хроническим заболеванием растущего легкого, авторы предполагали, что ПФБ можно безопасно вводить этим пациентам, поскольку последние представляют собой более стабильную популяцию, чем ранее изученные [144]. Кроме того, Thomas H.S. с соавт. [145] высказали мнение о том, что PLV позволяет более эффективно использовать функционирующую часть легочной ткани при гипоплазии легкого у новорожденных с врожденной диафрагмальной грыжей (ВДГ), в том числе сопровождающейся дефицитом сурфактанта, за счет снижения поверхностного натяжения в альвеолах при введении ПФУ жидкостей.

В настоящее время Детским госпиталем Филадельфии в США проводится интервенционное рандомизированное клиническое исследование «Исследование по оксигенации легких заполненных жидкостью» (Fluid-Filled Lung Oxygenation Assistance Trial [FFLOAT]; ClinicalTrials.gov: NCT03041740). Основной целью которого является оценка безопасности и осуществимости PLV с перфтороктилбромидом на срок до 10 дней у недоношенных детей с БЛД. Сроки проведения исследования уже дважды продлевались и в настоящее время оно все еще не завершено.

Еще одним перспективным вариантом применения PLV у новорожденных и недоношенных детей является ПФУ–индуцированный рост легких (PFC-induced lung growth – PILG) впервые описанный в 1996 году Pranikoff с соавт. [146]. Метод заключается в комбинированном применении PLV и ЭКМО с целью постнатальной стимуляции роста гипоплазированных легких за счет «жидкостного – ПДКВ» у новорожденных с критическим врожденным пороком развития – ВДГ с вторичной гипоплазией легких, характеризующейся высоким уровнем летальности не смотря на все современные методы респираторной терапии [136, 137, 147, 148, 149].

В продолжении работ по ПФУ–индуцированному росту легких в 2015 году

Mychaliska G. с соавт. были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования целью которого было сравнение результатов 3-х недельного использования PILG (оптимального срока для роста легких доказанного экспериментально [147]) с комбинированным применением ИВЛ и ЭКМО у пациентов с левосторонней ВДГ [150]. В группе с традиционной ИВЛ в сочетании с ЭКМО 75 % (шесть из восьми) новорожденных были выписаны домой, в то время как в группе с PILG всего 50 % (четыре из восьми). Неблагоприятные исходы в обеих группах, по мнению авторов, были связаны с кризовым течением ассоциированной формы легочной гипертензии, характерным для этих пациентов. В свою очередь в группе с PILG было зарегистрировано существенное созревание гипоплазированных легких и наиболее был выражен эффект от терапии особенно в подгруппе пациентов, которым была проведена операция по восстановлению диафрагмы. Результаты гистологического и иммуногистохимического исследования легких показали, что PILG не влияет на ремоделирование легочных сосудов, но в тоже время существенно снижает макрофагальную активность [151]. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что использование PILG может быть эффективным для индукции роста легких, но само по себе не дает преимущества в выживаемости из-за отсутствия существенного влияния на легочную гипертензию, имеющую ведущую роль в патогенезе ВДГ у новорожденных.

Не можем не упомянуть и о еще более необычном варианте применения перфторуглеродов – в качестве субстрата для заполнения дыхательных путей и легких в составе «искусственной матки», используемой в экспериментальных исследованиях для дорацивания глубоконедоношенных детенышей крупных лабораторных животных. Актуальность этого направления связана с тем, что не смотря на достижения в неонатологии последних лет, среди глубоконедоношенных детей (рожденных на сроке менее 27 недель) и с экстремально низкой массой тела сохраняется высокая смертность (более 50 %) и инвалидизация, обусловленная как незрелостью органов и систем организма, так и непреднамеренными ятрогенными последствиями лечения и, в первую очередь легких [152]. В связи, с чем все больший интерес привлекают исследования, посвященные разработке искусственной плаценты (ИП) и матки, которые, по мнению специалистов, должны обеспечить недоношенным новорожденным возможность достичь постнатально степени развития легких, обеспечивающей самостоятельное дыхание. Другим фактором, поддерживающим интерес к проведению клинических исследований по ИП, являются различия по росту и развитию легких недоношенного ребенка в воздушной и водной (внутриутробной) среде.

В настоящее время в рамках разработки ИП проходят экспериментальную апробацию два подхода, предназначенные для экстракорпоральной поддержки плодов или недоношенных

младенцев основанные на разном типе подключения ЭКМО после рождения (артерио-венозном или вено-венозном варианте). При артерио-венозном доступе используют только пупочные сосуды для подключения ЭКМО и в момент рождения недоношенного младенца перемещают в полностью заполненную перфторуглеродом «искусственную матку» тем самым полностью избегают перевода на газовую ИВЛ. В случае же вено-венозного доступа для подключения ЭКМО используют пупочную и внутреннюю яремную вену, а TVL проводится классическим способом через интубационную трубку.

Однако, основной проблемой при разработке ИП является технология, которая могла бы обеспечить адекватное постнатальное развитие воздухоносных путей и легких в целом. Для этих целей в экспериментальной практике, как правило, используют фетальную окклюзию трахеи (ФОТ) плода, которая является одной из наиболее распространенных операций, используемых для стимулировании внутриутробного роста легких у новорожденных с ВДГ и вторичной гипоплазией легких [153], или эндотрахеальное введение либо «искусственной околоплодной жидкости» либо раствора Рингера лактата [154]. В этом случае накопление внутрилегочной жидкости позволяет индуцировать внутриутробный рост гипоплазированных легких у плода. Так, группой исследователей во главе с Church J.T. [152] было показано, что дополнительное интратрахеальное введение ПФБ при операции фетальной окклюзии трахеи не только снижает повреждение, но и ускоряет созревание легких по сравнению с ФОТ и/или введением раствора Рингера лактата. Примечательно, что интратрахеальное фетальное введение ПФБ в последствии сопровождалось не только значительно более высокой концентрацией пневмоцитов II типа и поверхностно-активного белка-С, но и более выраженной альвеоляризацией легких. Все выше перечисленные факты благотворно влияют не только на созревание легких, но и на их функциональное состояние после рождения [152, 155]. Следует также отметить, что большинство из специалистов оценивают результаты проведенных экспериментальных исследований по использованию ПФБ для доразвивания легких как многообещающие и с оптимизмом оценивают перспективы их дальнейшей клинической трансляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мнению большинства исследователей PLV с использованием перфторуглеродов должна была расширить возможности существующих методов респираторной терапии, и в первую очередь при лечении ОРДС. Большое количество проведенных экспериментальных исследований, посвященных изучению терапевтической эффективности PLV на моделях ОПЛ – ОРДС имели явно обнадеживающие результаты. Однако, несмотря на большое количество проведенных клинических исследований вопрос о применении PLV в клинической практике

так и остается до сих пор открытым.

Обращает на себя внимание, что большинство из проведенных клинических исследований (как у взрослых, новорожденных, так и недоношенных детей) во время которых изучалась возможность применения PLV при различных видах тяжелой бронхолегочной патологии, либо не были завершены по тем или иным причинам, либо полученные результаты не дали однозначного ответа об эффективности и безопасности метода. Это может быть связано с тем, что как техника введения перфторуглеродов и их количество, так и используемые параметры ИВЛ при PLV значительно варьировали в разных исследованиях. Что может свидетельствовать о том, что до настоящего времени не только не в полной мере отработана сама методика PLV, но что самое важное не определены показания и противопоказания для ее применения.

Однако, учитывая результаты исследований, а также существующие тенденции, скорее всего показаниями для применения PLV будут те состояния, при которых противопоказаниями и возможными осложнениями можно будет пренебречь. К подобным состояниям могут быть отнесены те, при которых существующие методы респираторной терапии, в том числе и сочетаемые с ЭКМО не могут гарантировать получения положительного результата.

Все выше сказанное позволяет говорить о том, что продолжение разработки PLV сопряжено с рядом объективных сложностей, которые в ближайшее время не позволят внедрить этот метод в клиническую практику.

По нашему мнению, наиболее обоснованным является применение PLV не как самостоятельного метода лечения тяжелой бронхолегочной патологии, а в качестве элемента других разрабатываемых медицинских технологий, основанных на использовании перфторуглеродов. Так, например, PLV может быть использована для инициации TLV. Однако наиболее обоснованным применение PLV будет именно в фазе завершения TLV, то есть при переходе с жидкостного дыхания на газовое. Особенно учитывая то обстоятельство, что завершение TLV как раз и осуществляется через фазу PLV, когда после аппаратной аспирации в легких еще остается достаточное количество ПФУ жидкости, а пациенту продолжает проводиться ИВЛ. Соответственно наиболее вероятным сценарием использования PLV будет следующая последовательность применения методов респираторной поддержки: ИВЛ $\Rightarrow$ (PLV) $\Rightarrow$ TLV $\Rightarrow$ PLV $\Rightarrow$ ИВЛ $\Rightarrow$ спонтанное дыхание.

В настоящее время наиболее перспективными направлениями исследований является использование ПФУ жидкостей у недоношенных детей или новорожденных с ВДГ с целью стимулирования роста гипоплазированных легких. В первом случае используется заполнение дыхательных путей и легких перфторуглеродом при использовании искусственной плаценты

и матки, во втором – ПФУ–индуцированный рост легких при фетальной операции окклюзии трахеи или после рождения в сочетании с ЭКМО. Указанные направления по мнению большинства специалистов имеет серьезные предпосылки для их клинического внедрения в не далеком будущем.

Список литературы

1. Wolfson M.R., Greenspan J.S., Deoras K.S. et al. Perfluorochemical liquid ventilation: from the animal laboratory to the intensive care unit. *Int. J. Artif. Organs.* 1995; 18(10): 674–683.
2. Snoek K.G., Houmes R.J., Tibboel D. Liquid ventilation in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2014; 15(9): 914–915.
3. Shaffer T.H., Rubenstein D., Moskowitz D. et al. Gaseous exchange and acid-base balance in premature lambs during liquid ventilation since birth. *Pediatr. Res.* 1976; 10(4): 227–231.
4. Stavis R.L., Wolfson M.R., Cox C.A. et al. Prolonged total liquid ventilation in premature lambs. *Ped. Res.* 1997; 41(4): 180.
5. Endo S., Sohara Y., Murayama F. et al. Real-time visualization of partial liquid ventilation in a model of acute lung injury. *Surgery.* 2003; 133(2): 207–215.
6. 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; 11(5): 1035–1042.
7. Tutuncu A.S., Faithfull N.S., Lachmann B. Comparison of ventilatory support with intratracheal perfluorocarbon administration and conventional mechanical ventilation in animals with acute respiratory failure. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1993; 148(3): 785–792.
8. Sarkar S., Paswan A., Prakas S. Liquid ventilation. *Anesth. Essays. Res.* 2014; 8(3): 277–282.
9. Tawfic Q.A., Kausalya R. Liquid ventilation. *Oman Medical J.* 2011; 26(1): 4–9.
10. Fuhrman B.P., Paczan P.R., DeFrancis M. Perfluorocarbon associated gas exchange. *Crit. Care Med.* 1991; 19(5): 712–722.
11. Kaushal A., McDonnell C.G., Davies M.W. Partial liquid ventilation for the prevention of mortality and morbidity in paediatric acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013: CD003845.
12. Greenspan J.S., Wolfson M.R., Rubenstein S.D., Shaffer T.H. Liquid ventilation of preterm baby. *Lancet.* 1989; 2(8671): 1095.
13. Wolfson M.R., Shaffer T.H. Pulmonary applications of perfluorochemical liquids: Ventilation and beyond. *Paediatr. Respir. Rev.* 2005; 6(2): 117–127.
14. Leach C.L., Fuhrman B.P., Morin F.C.III., Rath M.G. Perfluorocarbon associated gas exchange (partial liquid ventilation) in respiratory distress syndrome: A prospective, randomized,

controlled study. *Crit. Care. Med.* 1993; 21(9): 1270–1278.

15. Curtis S.E., Tilden S.J., Bradley W.E., Cain S.M. Effect of continuous rotation on the efficacy of partial liquid (perflubron) breathing in canine acute lung injury. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1994; 361: 449–456.

16. Curtis S.E., Peek J.T. Effects of progressive intratracheal administration of perflubron during conventional gas ventilation in anesthetized dogs with oleic acid lung injury. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1994; 345: 51–58.

17. Leach C.L., Holm B., Morin F.C.III. et al. Partial liquid ventilation in premature lambs with respiratory distress syndrome: Efficacy and compatibility with exogenous surfactant. *J. Pediatr.* 1995; 126(3): 412–420.

18. Hurst J.M., Branson R.D. Liquid breathing – partial liquid ventilation. *Respir. Care.* 1996; 41: 416–421.

19. Smith K.M., 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; 25(11): 1888–1897.

20. Horvat C.M., Carcillo J.A., Dezfulian C. Liquid fluorocarbon lavage to clear thrombus from the distal airways after severe pulmonary hemorrhage requiring extracorporeal life support (ECLS). *Resp. Med. Case Reports.* 2015; 15: 7–8.

21. Бонитенко Е.Ю., Буров А.А., Васильев С.А., Беякова Н.А., Зубков В.В., Сухих Г.Т. Бронхоальвеолярный лаваж при лечении тяжелой бронхолегочной патологии у новорожденных и детей грудного возраста (обзор литературы). *Неонатология.* 2023; 11(3): 60–69.

22. Wolfson M.R., Greenspan J.S., Shaffer T.H. Pulmonary administration of vasoactive substances by perfluorochemical ventilation. *Pediatrics.* 1996; 97(4): 449–455.

23. Lehmler H. Perfluorocarbon compounds as vehicles for pulmonary drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2007; 4(3): 247–262.

24. Debbabi K., Guittard F., Eastoe J. et al. Reverse water-in-fluorocarbon microemulsions stabilized by new polyhydroxylated nonionic fluorinated surfactants. *Langmuir.* 2009; 25(16): 8919–8926.

25. Dirkes S. Liquid ventilation: new frontiers in the treatment of ARDS. *Crit. Care Nurse.* 1996; 16(3): 53.

26. Cox C.A., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Liquid ventilation: a comprehensive overview. *Neonatal Network.* 1995; 15(3): 31–43.

27. Angelova M., Nakazawa K., Yokoyama K., Makita K. Effects of partial liquid ventilation on lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in rats. *Resuscitation.* 2004; 62(1): 89–96.

28. Woods C.M., Neslund G., Kornbrust E. et al. Perflubron attenuates neutrophil adhesion to activated endothelial cells in vitro. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2000; 278(5): L.1008–L.1017.
29. Иваницкий Г.Р., Воробьев С.И., Деев А.А. Жизнь перфторуглеродной эмульсии // Физиологическая активность фторсодержащих соединений (эксперимент и клиника). – Пущино, 1995: 5–32.
30. Davies M. Liquid ventilation. *J. Paediatr. Child Health.* 1999; 35(5): 434–437.
31. Shaffer T.H., Wolfson M.R., Greenspan J.S. Liquid ventilation: Current status. *Pediatr. Rev.* 1999; 20(2): E.134–E.142.
32. Greenspan J.S., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Liquid ventilation. *Semin. Perinatol.* 2000; 24(6): 396–405.
33. Shaffer T.H., Wolfson M.R., Clark L.C. Jr. Liquid ventilation. *Pediatr. Pulmonol.* 1992; 14: 102–109.
34. Degraeuwe P.L., Vos G.D., Blanco C.E. Perfluorochemical liquid ventilation: From the animal laboratory to the intensive care unit. *Int. J. Artif. Organs.* 1995; 18(10): 674–683.
35. Hirschl R.B. Current experience with liquid ventilation. *Paediatr. Respir. Rev.* 2004; 5(Suppl A): S.339–S.345.
36. Hirschl R.B., Croce M., Gore D. et al. Prospective, randomized, controlled pilot study of partial liquid ventilation in adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2002; 165(6): 781–787.
37. Бонитенко Е.Ю., Белякова Н.А., Баринов В.А. и др. Применение перфторуглеродов при лечении тяжелой бронхолегочной патологии. Часть 1: Классификация методов (аналитический обзор). *Медлайн.ру (Medline.ru)* 2023; 24: 1368–1397.
38. Weis C.M., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Liquid-assisted ventilation: physiology and clinical application. *Annals of medicine.* 1997; 29(6): 509–517.
39. Biddle C. From bench to bedside: Partial liquid ventilation. *Curr. Rev. Nurse Anesth.* 1997; 20: 121–128.
40. Kaisers U., Kelly K.P., Busch T. Liquid ventilation. *Br. J. Anaesth.* 2003; 91(1): 143–151.
41. Valls I.S.A., Alvarez F.J., Gastiasoro E. Liquid ventilation: From experimental use to clinical application. *Biol. Neonate.* 2001; 80(Suppl 1): 29–33.
42. Hamilton M.C., Peek G.J., Dux A.E. Partial liquid ventilation. *Pediatr. Radiol.* 2005; 35(11): 1152–1156.
43. Voelker M.T., Laudi S., Henkelmann J., Bercker S. Extracorporeal membrane oxygenation and perfluorocarbon in a therapy refractory case of acute respiratory distress syndrome. *Ann. Thorac. Surg.* 2022; 113(5): E.355–E.358.

44. Кассиль В.Л., Выжигина М.А., Лескин Г.С. Искусственная и вспомогательная вентиляция легких. М.: «Медицина», 2004: 480.
45. Nocentini G., Maclaren G., Bartlett R. et al. Perfluorocarbons in research and clinical practice: a narrative review. *ASAIO J.* 2023. DOI: 10.1097/MAT.0000000000002017
46. Loer S.A., Kindgen-Milles D., Tarnow J. Partial liquid ventilation: effects of liquid volume and ventilatory settings on perfluorocarbon evaporation. *Eur. Respir. J.* 2002; 20(6): 1499–1504.
47. Verbrugge S.J.C., Lachmann B. Partial liquid ventilation. *Eur. Respir. J.* 1997; 10(9): 1937–1939.
48. Davies M.W., Stewart M.J., Souriel M. et al. Oxygenation is not improved by partial liquid high frequency ventilation using a high lung volume strategy. An experimental study. *Crit. Care Resusc.* 1999; 1(4): 339–343.
49. Uchida T., Yokoyama K., Nakazawa K., Makita K. Partial pressure of oxygen and partial pressure of carbon dioxide of perfluorocarbon liquid during partial liquid ventilation: their regional difference and their dependence on tidal volume and positive end-expiratory pressure level. *Intensive Care Med.* 2001; 27(1): 36–41.
50. Мороз В.В., Власенко А.В., Закс И.О. Жидкостная вентиляция легких, ее возможности и перспективы (современное состояние вопроса). *Анестезиология и реаниматология.* 2001; 6: 66–73.
51. van Lobensels M.E., Anderson J.C., Hildebrandt J., Hlastala M.P. Modeling diffusion limitation of gas exchange in lungs containing perfluorocarbon. *J. Appl. Physiol.* 1999; 86(1): 273–284.
52. Suresh V., Anderson J.C., Grotberg J.B., Hirschl R.B. A mathematical model of alveolar gas exchange in partial liquid ventilation. *J. Biomech. Eng.* 2005; 127(1): 46–59.
53. Uchida T., Makita K., Nakazawa K., Yokoyama K. The relationship between airway pressure and distribution of gas-liquid interface during partial liquid ventilation in the oleic acid lung injury model: Fluorine-19 magnetic resonance imaging study. *Crit. Care Med.* 2000; 28(8): 2904–2908.
54. Lachmann B., Robertson B., Vogel J. In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. *Acta Anesth. Scand.* 1980; 24: 231–236.
55. Tutuncu A.S., Faithful 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; 21(7): 962–969.
56. Kirmse M., Fujino Y., Hess D., Kacmarek R.M. Positive end-expiratory pressure improves gas exchange and pulmonary mechanics during partial liquid ventilation. *Am. J. Respir.*

Crit. Care Med. 1998; 158(5 Pt.1): 1550–1556.

57. von Bismarck P., Klemm K., Wistadt C.F. et al. Surfactant "fortification" by topical inhibition of nuclear factor-kappaB activity in a newborn piglet lavage model. Crit. Care Med. 2007; 35(10): 2309–2318.

58. Cleary G.M., Antunes M.J., Wu D. et al. Disaturated phosphatidylcholine and surfactant protein B levels in healthy and meconium injured lungs after partial liquid ventilation. Pediatric Academic Societies' Annual Meeting, Abstracts-On-Disk®, 1997: 1479.

59. Rüfer R. Surfactant and alveolar surface forces after breathing of a fluorinated liquid. Fed. Proc. 1970; 29(5): 1813–1815.

60. Modell J.H., Gollan F., Giammona S.T., Parker D. Effects of fluorocarbon liquid on surface tension of pulmonary surfactant. Chest. 1970; 57(3): 263–265.

61. Kelly K.P. Partial liquid ventilation – turning back a PAGE on evolution (editorial). Br. J. Anaesth 1997; 78(1): 1–2.

62. Davies M.W. Partial liquid ventilation and cerebral blood flow: the effects of the administration of a dose of perfluorocarbon liquid, when starting partial liquid ventilation, on cerebral blood flow. St. Lucia, Qld: University of Queensland. 2011.

63. 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; 79(5): 1083–1093.

64. 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; 117(1): 199–204.

65. 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; 168(11): 1378–1382.

66. Ricard J.D., Iserin F., Dreyfuss D., Saumon G. Perflubron dosing affects ventilator-induced lung injury in rats with previous lung injury. Crit. Care Med. 2007; 35(2): 561–567.

67. Jeng M.J., Oliver R., Wolfson M.R., Shaffer TH. Partial liquid ventilation: Effect of initial dose and redosing strategy in acute lung injury. Pediatr. Crit. Care Med. 2002; 3(2): 163–170.

68. Jeng M.J., Yang S.S., Hwang B. et al. Effects of perfluorochemical evaporative properties on oxygenation during partial liquid ventilation. Pediatr. Int. 2006; 48(6): 608–615.

69. Fujino Y., Kirmse M., Hess D., Kacmarek R.M. The effect of mode, inspiratory time, and positive end-expiratory pressure on partial liquid ventilation. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159(4.Pt 1): 1087–1095.

70. Mikawa K., Nishina K., Takao Y., Obara H. Efficacy of partial liquid ventilation in

improving acute lung injury induced by intratracheal acidified infant formula: determination of optimal dose and positive end-expiratory pressure level. *Crit. Care Med.* 2004; 32(1): 209–216.

71. Takeuchi C., Nakazawa K., Yokoyama K. et al. Effects of positive end-expiratory pressure, tidal volume and perflubron doses on gas exchange during partial liquid ventilation. *Masui.* 2001; 50(2): 116–121.

72. Suh G.Y., Chung M.P., Park S.J. et al. Partial liquid ventilation shows dose-dependent increase in oxygenation with PEEP and decreases lung injury associated with mechanical ventilation. *J. Crit. Care.* 2000; 15(3): 103–112.

73. Max M., Kuhlen R., López F. et al. Combining partial liquid ventilation and prone position in experimental acute lung injury. *Anesthesiology.* 1999; 91(3): 796–803.

74. López-Aguilar J., Lucangelo U., Albaiceta G.M. et al. Effects on lung stress of position and different doses of perfluorocarbon in a model of ARDS. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2015; 210: 30–37.

75. Baden H.P., Mellema J.D., Bratton, S.L. et al. High-frequency oscillatory ventilation with partial liquid ventilation in a model of acute respiratory failure. *Crit. Care Med.* 1997; 25(2): 299–302.

76. Mrozek J.D., Bing D.R., Meyers P.A. et al. High frequency oscillation versus conventional ventilation following surfactant administration and partial liquid ventilation. *Pediatr. Pulmonol.* 1998; 26(1): 21–29.

77. Doctor A., Price B., Bhargava N. et al. High-frequency oscillatory ventilation of the perfluorocarbon-filled lung: dose-response relationships in an animal model of acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2001; 29: 847–854.

78. Sukumar M., Bommaraju M., Fisher J.E. et al. High-frequency partial liquid ventilation in respiratory distress syndrome: Hemodynamics and gas exchange. *J. Appl. Physiol.* 1998; 84(1): 327–334.

79. Иваницкий Г.Р. Биофизические основы создания перфторуглеродных сред и газотранспортных кровезаменителей (обзор) / Перфторорганические соединения в биологии и медицине. под ред. Г.Р. Иваницкого и В.В. Мороза. Пущино, 2001: 4–48.

80. Cox C.A., Fox W.W., Weiss C.M. et al. Liquid ventilation: Gas exchange, perfluorochemical uptake, and biodistribution in an acute lung injury. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2002; 3(3): 288–296.

81. Reickert C.A., Pranikoff T., Overbeck M.C. et al. The pulmonary and systemic distribution and elimination of perflubron from adult patients treated with partial liquid ventilation. *Chest.* 2001; 119(2): 515–522.

82. Mehta A. Pharmacokinetics and the analytical chemist. *Talanta.* 1987; 34(3): 355–360.

83. Bourne D., Triggs E., Eadie M. Pharmacokinetics for the non-mathematicals. – MTP Press, 1986.
84. 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; 51(2): 183–189.
85. Yamanouchi K., Murashima R., Yokoyama K. Determination of perfluorochemicals in organ and body fluids by gas chromatography. *Chem. Pharm. Bull.* 1975; 23(6): 1363–1367.
86. 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; 165(10): 1433–1438.
87. 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; 28(2): 479–483.
88. Nakstad B., Wolfson M.R., Shaffer T.H. et al. Perfluorochemical liquids modulate cell-mediated inflammatory responses. *Crit. Care Med.* 2001; 29(9): 1731–1737.
89. 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; 23(9): 1533–1539.
90. Thomassen M.J., Buhrow L.T., Wiedemann H.P. Perflubron decreases inflammatory cytokine production by human alveolar macrophages. *Crit. Care Med.* 1997; 25(12): 2045–2047.
91. Heard S.O., Puyana J.C. The anti-inflammatory effects of perfluorocarbons: let's get physical. *Crit. Care Med.* 2000; 28(4): 1241–1242.
92. 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; 72(3): 1024–1031.
93. Shaffer T.H., Tran N., Bhutani V.K., Sivieri E.M. Cardiopulmonary function in very preterm lambs during liquid ventilation. *Pediatr. Res.* 1983; 17(8): 680–684.
94. 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; 22(4): 1381–1387.
95. 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; 28(5): 1459–1464.
96. van Eeden S.F., Klut M.E., Leal M.A. et al. Partial liquid ventilation with perfluorocarbon in acute lung injury: light and transmission electron microscopy studies. *Am. J. Respir. Cell Mol.*

Biol. 2000; 22(4): 441–150.

97. Баринов В.А., Бонитенко Е.Ю., Белякова Н.А. и др. Использование перфторуглеродных жидкостей в лечении респираторного дистресс-синдрома (обзор литературы). Медлайн.ру (Medline.ru) 2022; 23: 515–555.

98. 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; 7: 1–8.

99. 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; 10(9): 1237–1242.

100. 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; 28(5): 1459–1464.

101. 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; 21(12): 966–972.

102. 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; 4(2): 114–119.

103. Smith K.M., 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; 25(7): 1179–1186.

104. Leach C.L., Fuhrman B.P., Morin F.C.III., Rath M.G. Perfluorocarbon associated gas exchange (partial liquid ventilation) in respiratory distress syndrome: A prospective, randomized, controlled study. Crit. Care. Med. 1993; 21(9): 1270–1278.

105. 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; 24(7): 1208–1214.

106. Wei F., Wen S., Wu H. et al. Partial liquid ventilation–induced mild hypothermia improves the lung function and alleviates the inflammatory response during acute respiratory distress syndrome in canines. Biomed. Pharmacother. 2019; 118: 109344

107. Hirschl R.B., Merz S.I., Parent A. et al. Development of a simplified liquid ventilator. Crit. Care Med. 1995; 23(1): 157–163.

108. 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; 108(2): 500–508.

109. 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; 24(6): 1001–1008.
110. Hwang J.H., Kwon Y.S., Kang E.H. et al. Prone positioning improves oxygenation without adverse hemodynamic effects during partial liquid ventilation in a canine model of acute lung injury. *Korean J. Intern. Med.* 2004; 19(4): 237–242.
111. 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; 24(3): 475–481.
112. Nesti F.D., Fuhrman B.P., Steinhorn D.M. et al. Perfluorocarbon-associated gas exchange in gastric aspiration. *Crit. Care Med.* 1994; 22(9): 1445–1452.
113. 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; 46(10): 774–778.
114. Barrington K.J., Singh A.J., Etches P.C., Finer N.N. Partial liquid ventilation with and without inhaled nitric oxide in a newborn piglet model of meconium aspiration. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160(6): 1922–1927.
115. Jeng M.J., Soong W.J., Lee Y.S. et al. Effects of therapeutic bronchoalveolar lavage and partial liquid ventilation on meconium-aspirated newborn piglets. *Crit. Care Med.* 2006; 34(4): 1099–1105.
116. Zobel G., Urlesberger B., Dacar D. et al. Partial liquid ventilation combined with inhaled nitric oxide in acute respiratory failure with pulmonary hypertension in piglets. *Pediatr. Res.* 1997; 41(2): 172–177.
117. 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; 30(2): 393–395.
118. Smith K.M., 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; 25(11): 1888–1897.
119. 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; 30(2): 422–427.
120. 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; 84(2): 624–640.
121. 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; 164(1): 31–35.

122. 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; 275(5): 383–389.
123. 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; 228: 692–700.
124. Davies M.W., Fraser J.F. Partial liquid ventilation for preventing death and morbidity in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004, Issue 4. Art. No.: CD003707. DOI: 10.1002/14651858.CD003707.pub2.
125. 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; 173(8): 882–889.
126. Eichenwald C., Dysart K., Zhang H., Fox W. Neonatal partial liquid ventilation for the treatment and prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Neoreviews*. 2020; 21(4): E.238–248.
127. 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 Syst. Rev.* 2013. CD003707
128. Bruch L.A., Flint A., Hirschl R.B. Pulmonary pathology of patients treated with partial liquid ventilation. *Mod. Pathol.* 1997; 10(5): 463–468.
129. Croce M.A., Fabian T.C., Patton J.H. Jr. et al. Partial liquid ventilation decreases the inflammatory response in the alveolar environment of trauma patients. *J. Trauma*. 1998; 45(2): 273–280.
130. Hirschl R.B., Pranikoff T., Gauger P. et al. Liquid ventilation in adults, children, and full-term neonates. *Lancet*. 1995; 346(8986): 1201–1202.
131. 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; 24: 150.
132. Furman B., Bloomer J., Thoreau-Figueroa L. et al. Multicenter randomized controlled trial (RCT) of partial liquid ventilation LiquiVent® in pediatric ARDS. *Proceedings of the Eleventh Annual Colloquium on Pediatric Intensive Care*. Chicago, USA, 1998: A17.
133. Pranikoff T., Gauger P.G., Hirschl R.B. Partial liquid ventilation in newborn patients with congenital diaphragmatic hernia. *J. Ped. Surg.* 1996; 31(5): 613–618.
134. 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; 24(1): 16–22.
135. Leach C.L., Greenspan J.S., Rubenstein S.D. et al. Partial liquid ventilation with perflubron in premature infants with severe respiratory distress syndrome. The LiquiVent Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335(11): 761–767.

136. 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; 99(1): E2.
137. Hirschl R.B., Philip W.F., Glick L. et al. A prospective, randomized pilot trial of perfluorocarbon-induced lung growth in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* 2003; 38(3): 283–289.
138. 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; 2(Вып.1): 5–11.
139. Greenspan J.S., Wolfson M.R., Shaffer T. Liquid ventilation: Clinical experiences. *Biomed. Instrum. Technol.* 1999; 33(3): 253–259.
140. Fedora M., Nekvasil R., Seda M. et al. Partial liquid ventilation in the therapy of pediatric acute respiratory distress syndrome. *Bratisl. Lek. Listy*. 1999; 100(9): 481–485.
141. Ricard J.D., Lemaire F. Liquid ventilation. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2001; 7(1): 8–14.
142. Fuhrman B., Blumer J., Toro-Figueroa L. et al. Multicenter, randomized, controlled trial (RCT) of LiquiVent® partial liquid ventilation in paediatric ARDS. / *Proceedings of the Eleventh Annual Pediatric Critical Care Colloquium*. Chicago, USA, 1998. A17.
143. Blassnig N., Dietl S., Tschirch E. et al. Intratracheal application of PFC diminishes the hyperoxia-mediated impairment of postnatal lung development. *Acta Paediatrica*. 2009; 98(Suppl. 460): 7.
144. Fox W., Dysart K. Liquid ventilation for bronchopulmonary dysplasia. *WO2020223315A1*. 2020-11-05
145. Thomas H.S., Wolfson M.R., Greenspan J.S. Liquid ventilation: Current status. *Pediatr. Rev.* 1999; 20(12): E.134–E.142.
146. Pranikoff T., Gauger P.G., Hirschl R.B. Partial liquid ventilation in newborn patients with congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* 1996; 31(5): 613–618.
147. Nobuhara K.K., Fauza D.O., DiFiore J.W. et al. Continuous intrapulmonary distension with perfluorocarbon accelerates neonatal (but not adult) lung growth. *J. Pediatr. Surg.* 1998.; 33(2): 292–298.
148. Nobuhara K.K., DiFiore J.W., Ibla J.C. et al. Insulin-like growth factor-I gene expression in three models of accelerated lung growth. *J. Pediatr. Surg.* 1998; 33(7): 1057–1060.
149. Walker G.M., Kasem K.F., O'Toole S.J. et al. Early perfluorodecalin lung distension in infants with congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* 2003; 38(1): 17–20.
150. Mychaliska G., Bryner B., Dechert R. et al. Safety and efficacy of perflubron-induced lung growth in neonates with congenital diaphragmatic hernia. Results of a prospective randomized

trial. J. Pediatr. Surg. 2015; 50(7): 1083–1087.

151. Shah M., Phillips M.R., Bryner B. et al. Effect of perflubron-induced lung growth on pulmonary vascular remodeling in congenital diaphragmatic hernia. Pediatr. Surg. Int. 2016; 32(6): 583–590.

152. Church J.T., Perkins E.M., Coughlin M.A. et al: Perfluorocarbons prevent lung injury and promote development during artificial placenta support in extremely premature lambs. Neonatology. 2018; 113(4): 313–321.

153. Church J.T., Coughlin M.A., Perkins E.M. et al: The artificial placenta: Continued lung development during extracorporeal support in a preterm lamb model. J. Pediatr. Surg. 2018; 53(10): 1896–1903.

154. Larson A.C., De Bie F.R., Chang J. et al. The EXTrauterine environment for neonatal development: Present and future. Pediatr. Dev. Pathol. 2022; 25(3): 253–262.

155. Fallon B.P., Mychaliska G.B. Development of an artificial placenta for support of premature infants: Narrative review of the history, recent milestones, and future innovation. Transl Pediatr. 2021; 10(5): 1470–1485.