

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФТОРУГЛЕРОДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ. ЧАСТЬ V: ПОЛНАЯ ЖИДКОСТНАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ

Бонитенко Е.Ю.^{1,4}, Тоньшин А.А.¹, Макаров А.Ф.¹, Николаев И.М.¹, Ильясов Р.И.¹,
Белякова Н.А.², Бала А.М.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 ФМБА
России», 192019, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 1

³Фонд перспективных исследований, 121059, Москва, Бережковская наб., 22, стр. 3

⁴ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека»
Федерального медико-биологического агентства, 188663, Ленинградская область,
Всеволожский м.р.-н, Кузьмоловское г.п., ул. Заводская, зд. 6/2, корп. 93

Резюме

Актуальность. Полная жидкостная вентиляция легких (ЖИВЛ) — аппаратно управляемый метод внутрилегочной респираторной поддержки, при котором перфторуглеродная дыхательная жидкость (ПФУ-ДЖ) полностью или почти полностью замещает газовую фазу в легких и становится основной средой переноса кислорода и углекислого газа. Потенциальное значение ЖИВЛ связано с возможностью ее применения при тяжелом, но потенциально обратимом диффузном поражении легких, когда возможности газовой ИВЛ ограничены.

Цель обзора — систематизировать физические, физиологические, инженерные и патофизиологические основы ЖИВЛ, определить ее потенциальное место среди методов респираторной поддержки при тяжелой бронхолегочной патологии и обозначить приоритетные направления дальнейших исследований.

Материалы и методы. Выполнен целенаправленный поиск публикаций в PubMed, Scopus, Embase, eLIBRARY.RU, CyberLeninka и специализированных информационных ресурсах за 1980–2026 гг. Анализировали фундаментальные работы, экспериментальные исследования на животных, клинические наблюдения и обзоры, посвященные свойствам перфторуглеродов, перфторуглеродному бронхоальвеолярному лаважу (ПФУ-БАЛ), частичной (ЧЖИВЛ) и полной жидкостной вентиляции, включая гипотермические режимы. Дополнительно использовали

ранее опубликованные и неопубликованные собственные экспериментальные данные.

Результаты. ЖИВЛ обеспечивает жидкостный перенос O_2 и CO_2 , рекрутирование и стабилизацию альвеол, влияет на вентиляционно-перфузионные отношения, позволяет мобилизовать патологическое внутриальвеолярное содержимое и осуществлять управляемый теплообмен. При выраженном альвеолярном отеке циклическое удаление ПФУ-ДЖ создает условия для эвакуации отечной жидкости. В отличие от ПФУ-БАЛ, ЖИВЛ потенциально объединяет удаление патологического содержимого с непрерывной респираторной поддержкой; в отличие от классической ЧЖИВЛ, она предусматривает циклическое выведение ПФУ-ДЖ из легких. Газовая ИВЛ, ЧЖИВЛ, ПФУ-БАЛ, ЖИВЛ и экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) имеют различные точки приложения и не являются простыми взаимозаменяемыми альтернативами. Ограничения ЖИВЛ связаны с удалением CO_2 , контролем дыхательного и остаточного объемов ПФУ-ДЖ, экспираторного потока и внутритрахеального давления, гемодинамической переносимостью, а также безопасным переходом к газовой вентиляции.

Заключение. ЖИВЛ следует рассматривать как самостоятельную экспериментальную технологию внутрилегочной респираторной поддержки при тяжелом, но потенциально обратимом диффузном поражении легких, а не как замену газовой ИВЛ, ПФУ-БАЛ, ЧЖИВЛ или ЭКМО. Представлена авторская концепция дифференцированного применения этих технологий в зависимости от характера поражения и цели вмешательства. Авторы предполагают, что ЖИВЛ может создавать условия не только для временной поддержки газообмена, но и для более полного восстановления легочной ткани с потенциальным уменьшением неблагоприятного ремоделирования. Ключевыми задачами остаются разработка критериев перехода от ЖИВЛ к газовой ИВЛ при обратимом поражении легких, оценка роли экзогенного сурфактанта на этом этапе, а также последовательное подтверждение безопасности и эффективности метода в доклинических и клинических исследованиях.

Ключевые слова: полная жидкостная вентиляция; перфторуглероды; внутрилегочная респираторная поддержка; острое повреждение легких

**USE OF PERFLUOROCARBONS IN THE TREATMENT OF SEVERE
BRONCHOPULMONARY DISORDERS, PART V:
TOTAL LIQUID VENTILATION**

Bonitenko E.U.^{1,4}, Tonshin A.A.¹, Makarov A.F.¹, Nikolaev I.M.¹, Ilyasov R.I.¹,
Belyakova N.A.², Bala A.M.³

¹*Academician N.F. Izmerov Research Institute of Occupational Health,
31 Budyonny Avenue, Moscow 105275, Russian Federation
E-mail: eu_bonitenko@mail.ru*

²*Academician S.N. Golikov Research and Clinical Center of Toxicology, Federal Medical and
Biological Agency,*

1 Bekhtereva Street, Saint Petersburg 192019, Russian Federation

³*Advanced Research Foundation,*

22, Building 3, Berezhkovskaya Embankment, Moscow 121059, Russian Federation

⁴*Federal State Unitary Enterprise “Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human
Ecology,” Federal Medical and Biological Agency,*

6/2 Zavodskaya Street, Building 93, Kuzmolovskoye Urban Settlement, Vsevolozhsky Municipal
District, Leningrad Region 188663, Russian Federation

Abstract

Background. Total liquid ventilation (TLV) is a device-controlled method of intrapulmonary respiratory support in which perfluorocarbon breathing liquid (PFC-BL) completely or nearly completely replaces the gas phase in the lungs and becomes the main medium for oxygen and carbon dioxide transport. TLV may be relevant in severe but potentially reversible diffuse lung injury when the capacity of conventional gas ventilation is limited.

Objective. To systematize the physical, physiological, engineering, and pathophysiological foundations of TLV; to define its potential place among respiratory support modalities for severe bronchopulmonary disorders; and to identify priorities for further research.

Materials and methods. A targeted search of PubMed, Scopus, Embase, eLIBRARY.RU, CyberLeninka, and specialized information resources was performed for publications from 1980 through 2026. Fundamental studies, animal experiments, clinical observations, and reviews addressing perfluorocarbon properties, perfluorocarbon bronchoalveolar lavage (PFC-BAL), partial (PLV) and total liquid ventilation, including hypothermic approaches, were analyzed. Previously published and

unpublished original experimental data were also considered.

Results. TLV enables liquid-phase transport of O₂ and CO₂, alveolar recruitment and stabilization, modification of ventilation–perfusion relationships, mobilization of pathological intra-alveolar material, and controlled heat exchange. In marked alveolar edema, cyclic removal of PFC-BAL may enable evacuation of edema fluid. Unlike PFC-BAL, TLV can potentially combine removal of pathological material with continuous respiratory support; unlike conventional PLV, it incorporates cyclic removal of PFC-BL from the lungs. Conventional gas ventilation, PLV, PFC-BAL, TLV, and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) act at different points in the management of respiratory failure and should not be regarded as directly interchangeable alternatives. The principal limitations of TLV include CO₂ elimination, control of tidal and residual PFC-BAL volumes, expiratory flow and intratracheal pressure, hemodynamic tolerance, and safe transition back to gas ventilation.

Conclusion. TLV should be regarded as a distinct experimental technology for intrapulmonary respiratory support in severe but potentially reversible diffuse lung injury, rather than as a replacement for conventional gas ventilation, PFC-BAL, PLV, or ECMO. This review presents an author-driven concept for the differentiated use of these modalities according to the pattern of lung injury and the objective of respiratory support. The authors hypothesize that TLV may provide not only temporary support of gas exchange but also conditions for more complete lung recovery, with a potential reduction in adverse remodeling. Priority research areas include defining criteria for transition from TLV to gas ventilation in reversible lung injury, evaluating exogenous surfactant as supportive therapy during this transition, and sequentially establishing the safety and efficacy of TLV in preclinical and clinical studies.

Key words: total liquid ventilation; perfluorocarbons; intrapulmonary respiratory support; acute lung injury

ВВЕДЕНИЕ

В современной респираторной терапии сохраняется потребность в методах, способных поддерживать газообмен и снижать механическую нагрузку на легкие при тяжелых диффузных поражениях, сопровождающихся острой дыхательной недостаточностью (ОДН). При остром повреждении легких (ОПЛ), остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) и отеке легких протективная газовая ИВЛ и экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) не всегда предотвращают прогрессирование дыхательной недостаточности и развитие жизнеугрожающих осложнений [1].

Жидкостная вентиляция легких — метод респираторной поддержки, при котором перфторуглеродная дыхательная жидкость (ПФУ-ДЖ) частично или полностью замещает газовую среду в легких и участвует в переносе кислорода и углекислого газа. При полной жидкостной вентиляции легких (ЖИВЛ; total liquid ventilation, TLV) ПФУ-ДЖ циклически вводится в легкие и удаляется из них специализированным респиратором, становясь основной средой переноса дыхательных газов [2–6].

Первые эксперименты по жидкостному дыханию подтвердили принципиальную возможность газообмена через заполненные жидкостью легкие, однако использование изотонических растворов требовало гипербарической оксигенации и сопровождалось высокой нагрузкой на дыхательную систему. Переход к предварительно оксигенированным перфторуглеродам (ПФУ) позволил поддерживать дыхание млекопитающих при нормальном атмосферном давлении и сформировал основу современной жидкостной вентиляции [7-9].

ПФУ-ДЖ обладают высокой растворимостью O_2 и CO_2 , низким поверхностным натяжением, значительной плотностью и теплоемкостью. Эти свойства создают предпосылки для переноса дыхательных газов, рекрутирования и стабилизации альвеол, изменения вентиляционно-перфузионных отношений, мобилизации патологического субстрата и управляемого теплообмена. Вместе с тем высокая плотность и вязкость жидкости существенно меняют респираторную механику, прежде всего ограничивая скорость ее удаления на выдохе [10–14].

Дальнейшее развитие метода шло от ранних экспериментальных систем к аппаратной ЖИВЛ с управляемой подачей и удалением ПФУ-ДЖ. В исследованиях были определены основные особенности жидкостного газообмена, респираторной механики, гемодинамики и повреждения легких, а также возможности метода при ОПЛ и ОРДС и у новорожденных животных [2–6, 11–24]. Современный этап связан с точным контролем объема, давления и экспираторного потока, разработкой легкие-сберегающих режимов и применением ЖИВЛ для

лечения тяжелой бронхолегочной патологии и управляемой гипотермии [25–35].

ЖИВЛ относится к ПФУ-ассоциированным методам внутрилегочной поддержки, но отличается от перфторуглеродного бронхоальвеолярного лаважа (ПФУ-БАЛ) и частичной жидкостной вентиляции (ЧЖИВЛ; partial liquid ventilation, PLV) тем, что ПФУ-ДЖ становится основной средой переноса респираторных газов. Сравнительная характеристика этих подходов и возможное место ЖИВЛ в системе респираторной поддержки рассмотрены ниже.

Настоящая работа продолжает цикл статей о применении ПФУ при тяжелой бронхолегочной патологии. В предыдущих публикациях была представлена классификация ПФУ-ассоциированных методов, рассмотрены бронхоальвеолярный лаваж, частичная жидкостная вентиляция и подходы к таргетной внутрилегочной доставке лекарственных средств [36–40].

Цель обзора — систематизировать физические, физиологические и патофизиологические основы ЖИВЛ, определить ее потенциальное место в респираторной поддержке при тяжелой бронхолегочной патологии и обозначить направления дальнейших исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен целенаправленный поиск публикаций в PubMed, Scopus, Embase, eLIBRARY.RU, CyberLeninka и отечественных специализированных информационных ресурсах. Основной поиск охватывал работы, опубликованные с 01 января 1980 года по 01 июля 2026 года. Дополнительно включали фундаментальные исследования, опубликованные до 1980 года, если они имели ключевое значение для становления концепции жидкостного дыхания.

Для поиска использовали русско- и англоязычные термины, относящиеся к ПФУ-ДЖ, жидкостной вентиляции и моделям тяжелого диффузного поражения легких. Ключевые слова и их комбинации формировали с использованием операторов AND и OR: perfluorocarbon, perfluorocarbon liquid, perfluorodecalin, perflubron, perfluorooctyl bromide, liquid ventilation, partial liquid ventilation, total liquid ventilation, perfluorocarbon lavage, bronchoalveolar lavage, acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, toxic pulmonary edema, aspiration, meconium aspiration, extracorporeal membrane oxygenation, hypothermia, а также соответствующих русскоязычных терминов.

В обзор включали экспериментальные исследования на животных, клинические наблюдения, аналитические обзоры и другие публикации о физико-химических свойствах ПФУ-ДЖ, механизмах полной и частичной ИВЛ, технических аспектах жидкостной

вентиляции, распределении и элиминации ПФУ. Также анализировали сведения о показаниях, эффективности, ограничениях и осложнениях ПФУ-ассоциированных технологий.

Исключали публикации, в которых невозможно было оценить режим жидкостной вентиляции, свойства использованной ПФУ-ДЖ, модель поражения легких или клинический контекст применения технологии. Приоритет отдавали работам с количественными данными о газообмене, респираторной механике, гемодинамике, повреждении легких, остаточном содержании и элиминации ПФУ-ДЖ, а также об исходах экспериментальных или клинических вмешательств. Дополнительно анализировали списки литературы ключевых публикаций для выявления фундаментальных и труднодоступных источников.

В обзор включены ранее опубликованные и неопубликованные собственные данные, полученные на интактных минипигах, а также в модели токсического отека легких (ТОЛ). В соответствующих разделах эти результаты сопоставлены с данными других экспериментальных исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты обзора представлены в четырех тематических блоках:

- в 1-м блоке рассмотрены физико-технические основы ЖИВЛ, аппаратные режимы и требования к ПФУ-ДЖ;
- во 2-м блоке приведены данные о физиологических эффектах, вариантах реализации метода и критериях безопасных режимов;
- в 3-м блоке объединены легочные и внелегочные повреждения, а также локальные и системные последствия присутствия ПФУ-ДЖ;
- в 4-м блоке обобщены механизмы действия ЖИВЛ и результаты ее применения в экспериментальных моделях ОПЛ, ОРДС и ТОЛ.

Представленная структура позволяет последовательно рассмотреть технические условия проведения ЖИВЛ, ее безопасность и потенциальный терапевтический эффект.

1. Физические основы и управляемые параметры ЖИВЛ

В этом разделе ЖИВЛ рассматривается как метод респираторной поддержки с контролируемой доставкой и удалением ПФУ-ДЖ из легких. Основные параметры вентиляции и свойства ПФУ-ДЖ определяют возможности жидкостного газообмена, механическую нагрузку на легкие и выбор режимов и параметров ЖИВЛ.

1.1. Принцип ЖИВЛ и жидкостного газообмена

ЖИВЛ — аппаратно управляемая вентиляция легких ПФУ-ДЖ, при которой жидкость

полностью или почти полностью замещает газовую фазу и становится основной средой переноса O_2 и CO_2 . В экспериментальных моделях метод применяют для поддержки или восстановления газообмена, когда возможности газовой ИВЛ ограничены тяжестью диффузного поражения легких либо риском дополнительного вентилятор-ассоциированного повреждения [2–6].

ПФУ-ДЖ циркулирует в замкнутом контуре, насыщается O_2 , освобождается от CO_2 и циклически вводится в легкие и удаляется из них. При классической ЖИВЛ конечный экспираторный (остаточный) объем (далее – ОО) жидкости в легких сопоставим с функциональной остаточной емкостью легких (ФОЕЛ), в то время как в современных легкие-сберегающих режимах его могут поддерживать ниже ожидаемой ФОЕЛ.

Высокая растворимость O_2 и CO_2 , низкое поверхностное натяжение и значительная плотность ПФУ-ДЖ создают условия для жидкостного газообмена, рекрутирования и стабилизации альвеол. Эти же свойства определяют специфическую механику ЖИВЛ: необходимость активного контроля введения и удаления жидкости, ее остаточного объема и внутритрахеальных давлений. Возможность регулировать температуру ПФУ-ДЖ позволяет использовать ЖИВЛ также как средство для управления температурным гомеостазом [2–6, 10, 25–29].

1.2. Режимы и параметры ЖИВЛ

ЖИВЛ может проводиться в объемно- или давление-контролируемом режиме. При объемном управлении задают частота дыхания (ЧД), дыхательный объем (ДО) и соотношение вдох : выдох (I : E), тогда как при управлении по давлению устанавливают целевые уровни положительного давления на вдохе, отрицательного давления на выдохе и длительность фаз дыхательного цикла. В поршневых системах объемное управление обеспечивает дозированное введение и удаление ПФУ-ДЖ в пределах заданного ДО, однако не подразумевает прямого контроля ОО жидкости в легких. Остаточный объем формируется как результат исходного заполнения легких, разности объемов введенной и удаленной жидкости, полноты экспираторного дренирования, наличия утечек и механических свойств дыхательной системы.

Независимо от режима вентиляции ОО ПФУ-ДЖ является ключевым параметром, поскольку определяет исходное расправление легких, конечно-инспираторный объем, регионарное распределение жидкости и условия выведения CO_2 [2–6, 14, 17, 28, 31, 34].

В настоящей работе под остаточным объемом (ОО) ПФУ-ДЖ понимают объем жидкости, сохраняющийся в легких к концу экспираторной фазы в рамках проводимого режима ЖИВЛ. Термин «остаточное количество ПФУ-ДЖ» используют для обозначения фактического

содержания жидкости в легких после прекращения ЖИВЛ или дренирования. Остаточное количество ПФУ-ДЖ может не совпадать с ОО, заданным или расчетно предполагаемым в процессе вентиляции.

В отличие от газовой при жидкостной ИВЛ наиболее критичной фазой дыхательного цикла является выдох, поскольку полнота удаления ПФУ-ДЖ ограничивает достижимую частоту вентиляции и минутный объем. Экспираторный поток зависит от вязкости и плотности ПФУ-ДЖ, диаметра эндотрахеальной трубки и центральных дыхательных путей, исходного внутрилегочного объема жидкости, механических свойств легких и градиента давления. При достижении критического отрицательного внутритрахеального давления возникает ограничение экспираторного потока, при котором дальнейшее усиление разрежения не увеличивает скорость дренирования, но повышает риск повреждения дыхательных путей. Поэтому режим ЖИВЛ должен обеспечивать удаление заданного дыхательного объема ПФУ-ДЖ за доступное время выдоха без превышения безопасных пределов отрицательного давления [11, 16, 18–20].

Механизм ограничения экспираторного потока связан с формированием участка динамического сужения дыхательных путей; при дальнейшем увеличении отрицательного давления преимущественно усиливается падение давления дистальнее этого участка. В экспериментальных моделях при активном поршневом выдохе критическое внутритрахеальное давление составляло приблизительно $-6 \dots -9$ мм рт. ст., тогда как при гравитационном дренаже сходный феномен описан при давлении около -15 см вод. ст. на уровне коннектора эндотрахеальной трубки [16, 18–20].

Следовательно, безопасность режима ЖИВЛ определяется не только минутной вентиляцией, но и согласованием ЧД, ДО, ОО ПФУ-ДЖ, продолжительности выдоха и допустимого отрицательного давления. Конкретные критерии выбора режима и профилактики повреждения легких рассмотрены ниже.

1.3. Свойства ПФУ-ДЖ, значимые для проведения ЖИВЛ

Выбор ПФУ-ДЖ определяет не только эффективность жидкостного газообмена, но и реализуемость выбранного режима ЖИВЛ. Наиболее важны растворимость O_2 и CO_2 , плотность, вязкость, поверхностное натяжение и испаряемость. Эти свойства влияют соответственно на перенос дыхательных газов, рекрутирование альвеол, сопротивление движению жидкости в дыхательных путях, полноту экспираторного дренирования и последующую элиминацию ПФУ-ДЖ [10, 30].

ПФУ₂ДЖ, применяемые при ЖИВЛ, обычно имеют плотность $1,6\text{--}1,95$ г/мл, низкое поверхностное натяжение — около $11\text{--}18$ дин/см — и высокую растворимость газов:

приблизительно 48–54 мл O_2 и 140–207 мл CO_2 на 100 мл жидкости при 25 °С. Низкое поверхностное натяжение способствует раскрытию и стабилизации коллабированных альвеол, тогда как высокая плотность создает гидростатический градиент, влияющий на внутрилегочное распределение ПФУ-ДЖ. При этом высокая вязкость замедляет движение жидкости по дыхательным путям и может ограничивать экспираторный поток [10].

Сравнительные исследования FC-77, перфлуброна (ПФБ), перфтордекалина (ПФД) и PP4 при гравитационном дренировании показали, что высокая скорость удаления ПФУ-ДЖ не всегда сопровождается меньшим объемом жидкости, остающейся в легких после его завершения. Наиболее вязкий ПФД характеризовался наименьшим средним экспираторным потоком и наибольшей продолжительностью дренирования. При использовании ПФБ после завершения дренирования в легких сохранялось наименьшее количество ПФУ-ДЖ, тогда как FC-77 и PP4 дренировались быстрее, но сопровождались большей задержкой жидкости. Следовательно, при выборе ПФУ-ДЖ для ЖИВЛ необходимо учитывать не только скорость дренирования, но и фактический ОО жидкости в легких, а также ее вязкость, плотность и поверхностное натяжение [10, 20].

Испаряемость также следует учитывать при выборе ПФУ-ДЖ, поскольку она влияет на скорость ее удаления из легких после завершения ЖИВЛ, особенно при переходе к газовой вентиляции или самостоятельному дыханию [10, 20]. Особенности распределения и выведения остаточной ПФУ-ДЖ, а также ее локальные и отсроченные эффекты будут рассмотрены ниже.

2. Физиологические эффекты и безопасные режимы ЖИВЛ

Эффективность ЖИВЛ определяется не только приемлемым газообменом, но и гемодинамической и метаболической переносимостью вмешательства. Далее рассмотрены физиологические реакции на ЖИВЛ, а также эффективные и безопасные ее режимы и параметры.

2.1. Гемодинамические и метаболические эффекты ЖИВЛ

ЖИВЛ может влиять на сердечный выброс, системное и легочное сосудистое сопротивление, регионарный кровоток и тканевую доставку кислорода. Выраженность этих изменений определяется суммарным внутрилегочным объемом ПФУ-ДЖ, включающим остаточный и дыхательный объемы, параметрами дыхательного цикла, прежде всего скоростью введения и удаления жидкости, амплитудой внутритрахеального давления, а также особенностями используемого вентилятора и исходным функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы.

В ранних экспериментах у кошек вентиляция FC-80 сопровождалась снижением

сердечного выброса примерно на 48% по сравнению со спонтанным дыханием газовой смесью, преимущественно вследствие уменьшения ударного объема. Среднее артериальное давление при этом поддерживалось за счет компенсаторного повышения общего периферического сосудистого сопротивления. Одновременно снижалась перфузия ряда висцеральных органов, скелетных мышц, коры головного мозга и миокарда [12].

Снижение сердечного выброса сопровождалось признаками ухудшения тканевой перфузии и метаболического ацидоза: артериальная концентрация лактата возрастала примерно на 57%, а отношение лактат/пируват — с 16 до 26 [12]. В модели изолированного перфузируемого легкого заполнение ПФУ-ДЖ приводило к повышению легочного сосудистого сопротивления и перераспределению кровотока из гравитационно зависимых в менее зависимые отделы [13]. Эти результаты позволяют предположить, что неблагоприятные гемодинамические реакции при ЖИВЛ могут быть обусловлены увеличением сопротивления сосудов малого круга вследствие механического воздействия на альвеолярно-сосудистом уровне, а также снижения системной перфузии.

В контролируемых экспериментальных режимах с активным удалением и ограничением внутрилегочного объема ПФУ-ДЖ неблагоприятные гемодинамические реакции выражены в меньшей степени. У здоровых кроликов при ЖИВЛ с использованием двухпоршневого вентилятора показатели сердечного выброса, среднего артериального давления, системного и легочного сосудистого сопротивления, доставки и потребления кислорода статистически значимо не отличались от соответствующих показателей при газовой ИВЛ. Парциальное давление кислорода в артериальной крови (P_{aO_2}) при ЖИВЛ было ниже, однако сохранялось стабильным и достаточным для обеспечения адекватной оксигенации [12]. В модели тяжелого респираторного дистресс-синдрома у новорожденных ягнят ЖИВЛ также не сопровождалась устойчивым снижением наполнения левого желудочка, сердечного выброса, среднего системного или легочного артериального давления [34].

В собственных экспериментах на крупных интактных животных избыточный суммарный внутрилегочный объем ПФУ-ДЖ сопровождался острыми гемодинамическими реакциями. Во время вдоха у животных наблюдались дыхательная аритмия и связанная с ней артериальная гипотензия. Кроме того, вне связи с фазой дыхательного цикла могла развиваться стойкая брадикардия и артериальная гипотензия. Эти реакции, вероятно, были обусловлены повышением внутригрудного давления, компрессией сосудистого русла легких, увеличением легочного сосудистого сопротивления и снижением венозного возврата к сердцу.

Таким образом, снижение сердечного выброса, артериальная гипотензия и метаболические нарушения не являются неизбежными следствиями ЖИВЛ. Их развитие может свидетельствовать о выходе за пределы переносимого режима вентиляции вследствие избыточного суммарного внутрилегочного объема ПФУ-ДЖ, неадекватных параметров вдоха или выдоха, ограничения экспираторного потока либо технических нарушений реализации заданного режима. Выраженность гемодинамических реакций также зависит от исходного функционального состояния сердечно-сосудистой системы, механических свойств легких, характера их повреждения и свойств применяемой ПФУ-ДЖ. Соответственно оценка переносимости ЖИВЛ должна включать контроль ЧСС, артериального давления, газового состава артериальной крови, рН, концентрации лактата в сыворотке крови и, при наличии технической возможности, показателей гемодинамики малого круга кровообращения [12, 13, 22–24, 34].

2.2. Классическая и легкие-сберегающая ЖИВЛ

В литературе описаны два основных подхода к формированию остаточного объема (ОО) ПФУ-ДЖ. При классической ЖИВЛ легкие заполняют ПФУ-ДЖ до объема, ориентировочно соответствующего ФОЕЛ, после чего ДО жидкости циклически вводят и удаляют относительно сформированного исходного внутрилегочного объема. Такой режим обеспечивает практически полное замещение газовой фазы в легких ПФУ-ДЖ, устраняет границу «газ–жидкость», способствует рекрутированию и стабилизации ателектатических участков, а также может способствовать более однородному распределению дыхательной жидкости в легких [2–6, 14, 17].

Легкие-сберегающая (lung-conservative) ЖИВЛ предполагает поддержание ОО ПФУ-ДЖ ниже ожидаемой ФОЕЛ. Этот подход направлен на уменьшение объема легочной ткани, находящейся в состоянии постоянного растяжения, при сохранении достаточного газообмена и контролируемом рекрутировании альвеол. Концепция была разработана главным образом для ультрабыстрой терапевтической гипотермии, однако ее принципы применимы и при ЖИВЛ как методе респираторной поддержки [26–29, 31].

Эти подходы различаются не только целевым ОО, но и балансом между рекрутированием и механической нагрузкой на легкие. При высоком ОО ПФУ-ДЖ увеличивается риск перерастяжения и гемодинамической нагрузки, тогда как при низком – критическое значение приобретает точность контроля экспираторной фазы и фактического ОО жидкости [26–29]. Поэтому выбор классического или легкие-сберегающего режима должен определяться исходной респираторной механикой, характером поражения, задачами вмешательства и возможностями

мониторинга [28, 31].

2.3. Критерии эффективности и безопасности ЖИВЛ

Безопасность ЖИВЛ определяется сочетанием ЧД, ДО, остаточного объема ПФУ-ДЖ, соотношения продолжительности I:E, а также положительного и отрицательного внутритрахеального давления. Переносимым следует считать такой режим, при котором обеспечиваются приемлемый газообмен и гемодинамическая стабильность без развития экспираторного ограничения потока и признаков повреждения легких. Допустимые сочетания этих параметров зависят от размеров и механических свойств легких, вида ПФУ-ДЖ, конструкции дыхательного контура и характера поражения легочной ткани [11, 14, 16–21, 24, 31, 34].

В большинстве экспериментальных моделей при ЖИВЛ лимитирующим звеном является не доставка O_2 , а удаление CO_2 . При достаточной оксигенации ПФУ-ДЖ PaO_2 может оставаться приемлемым даже при недостаточно эффективной вентиляции. Напротив, недостаточный минутный объем ЖИВЛ, избыточный внутрилегочный объем ПФУ-ДЖ или неполное удаление жидкости в экспираторной фазе могут приводить к накоплению CO_2 и развитию дыхательного ацидоза. Поэтому динамика $PaCO_2$ и pH является более чувствительным индикатором неадекватности выбранного режима ЖИВЛ, чем изолированная оценка оксигенации [11, 15, 21].

Практическая оценка режима ЖИВЛ должна включать три группы показателей. Первая — эффективность газообмена: парциальное давление O_2 и CO_2 в артериальной крови и pH. Вторая — механическая безопасность: отсутствие признаков прогрессирующего накопления ПФУ-ДЖ в легких, экспираторного ограничения потока и выхода внутритрахеального давления за допустимые положительные или отрицательные пределы. Третья — гемодинамическая переносимость: ЧСС, артериальное давление, сердечный выброс и легочное сосудистое сопротивление при наличии технической возможности их измерения [12, 13, 16–21, 24, 34].

Таким образом, переносимый режим ЖИВЛ не может быть задан единым универсальным значением ЧД, ДО или ОО ПФУ-ДЖ. Его подбирают индивидуально с учетом показателей газообмена, фактического внутрилегочного объема ПФУ-ДЖ, параметров экспираторной фазы и гемодинамической реакции. Численные ориентиры, полученные в исследованиях на интактных животных, следует рассматривать лишь как основу для подбора режима, а не как универсальные нормативы; их нельзя непосредственно переносить на животных другого вида или на модели повреждения легких [16–21, 24, 31, 34].

2.4. Безопасные режимы ЖИВЛ у интактных животных

Исследования на интактных животных позволили определить исходные диапазоны параметров, при которых ЖИВЛ обеспечивает приемлемый газообмен без выраженного ограничения экспираторного потока. В работе Bull J.L. и соавт. у кроликов сравнили девять комбинаций ЧД — 2,5, 5 и 7,5 дых/мин — и ДО — 10, 15 и 20 мл/кг. Ограничение потока не возникало при ЧД 2,5 дых/мин независимо от ДО, а также при ЧД 5 дых/мин и ДО 10–15 мл/кг. При ЧД 5 дых/мин и ДО 20 мл/кг его отмечали в 50% случаев; при ЧД 7,5 дых/мин — в 71% случаев при ДО 15 мл/кг и во всех случаях при ДО 20 мл/кг [21].

Среди режимов без ограничения экспираторного потока наилучший газообмен обеспечивало сочетание ЧД 5 дых/мин и ДО 15 мл/кг. Этот результат показывает, что увеличение минутного объема ЖИВЛ улучшает газообмен лишь до тех пор, пока сохраняется свободная экспирация. Лимитирующим фактором становится не минутный объем как таковой, а неблагоприятное сочетание ЧД, ДО и времени выдоха, которое приводит к ограничению потока [21].

Данные, полученные на кроликах, нельзя прямо переносить на животных других видов и тем более на человека: они зависят от размеров, геометрии и механических свойств дыхательных путей, используемой ПФУ-ДЖ и характеристик дыхательного контура. Для крупных животных в экспериментальных работах исходными ориентирами служили частота дыхания 4–6 дыхательных циклов в минуту, дыхательный объем ПФУ-ДЖ 12–20 мл/кг и минутный объем ЖИВЛ около 80–100 мл/кг/мин. Остаточный объем ПФУ-ДЖ подбирали индивидуально с учетом размеров животного, респираторной механики, свойств жидкости и риска ограничения экспираторного потока [21, 23, 24, 31, 35, 40].

Таким образом, исследования на интактных животных позволяют сформулировать исходную последовательность настройки ЖИВЛ: начать с умеренных частоты дыхания и дыхательного объема ПФУ-ДЖ, выбрать минимально достаточный остаточный объем ПФУ-ДЖ, затем корректировать режим по динамике P_aCO_2 и pH, стабильности экспираторного потока и гемодинамической переносимости. Эти ориентиры необходимо адаптировать к виду и размерам животного, механическим свойствам легких, характеристикам ПФУ-ДЖ и конкретной модели поражения.

3. Безопасность ЖИВЛ и биологические эффекты ПФУ-ДЖ

Безопасность ЖИВЛ имеет два взаимосвязанных аспекта. Первый связан с параметрами вентиляции: выход за пределы переносимых объемов, давлений или параметров экспираторной фазы может приводить к механическому повреждению легких и дыхательных путей. Второй обусловлен биологическими и отсроченными эффектами ПФУ-ДЖ, связанными с ее

внутрилегочным распределением, остаточным количеством, взаимодействием с тканями легких и выведением после прекращения ЖИВЛ. Поэтому оценка безопасности должна включать мониторинг процедуры ЖИВЛ и наблюдение за состоянием легких в последующем периоде, в том числе за динамикой остаточного количества ПФУ-ДЖ, характером дальнейшей респираторной поддержки и восстановлением самостоятельного дыхания.

3.1. Вентилятор-ассоциированные повреждения легких при ЖИВЛ

Вентилятор-ассоциированное повреждение при ЖИВЛ может развиваться при несоответствии внутрилегочного объема ПФУ-ДЖ, внутритрахеального давления и параметров дыхательного цикла механическим свойствам легких. В зависимости от преобладающего механизма его условно подразделяют на объем- и давление-ассоциированное повреждение легких, а также повреждение дыхательных путей, обусловленное неконтролируемым отрицательным внутритрахеальным давлением в экспираторной фазе.

Объем-ассоциированное повреждение, или волюмотравма, возникает при чрезмерном конечно-инспираторном объеме ПФУ-ДЖ и проявляется перерастяжением альвеолярных, бронхиолярных и интерстициальных структур. Риск ее развития определяется не абсолютным ДО жидкости, а соотношением суммарного внутрилегочного объема жидкости в конце вдоха с размерами и механическими свойствами легких, характером внутрилегочного распределения ПФУ-ДЖ и величиной инспираторного давления. Поэтому одинаковый ДО ПФУ-ДЖ может быть приемлемым для одного животного и чрезмерным для другого.

В экспериментах на новорожденных поросятах наиболее выраженные макроскопические и гистологические признаки повреждения легких наблюдали при сочетании ОО ПФУ-ДЖ 30 мл/кг и ДО 16 мл/кг, когда суммарный конечно-инспираторный внутрилегочный объем жидкости достигал 46 мл/кг. Выявленные изменения включали альвеолит, кровоизлияния, серозный отек, гиалиновые мембраны и участки перерастяжения. Режимы с ОО ПФУ-ДЖ 15 мл/кг и ДО 8–16 мл/кг, а также с ОО ПФУ-ДЖ 30 мл/кг и ДО 8 мл/кг переносились значительно лучше. Эти результаты не устанавливают универсального безопасного порога внутрилегочного объема ПФУ-ДЖ, но подтверждают, что риск повреждения существенно возрастает при одновременном увеличении остаточного и дыхательного объема [28].

Давление-ассоциированное повреждение, или баротравма, может развиваться при чрезмерной амплитуде внутритрахеального давления, высоких пиковых значениях положительного давления или его быстром нарастании в инспираторную фазу. К ее возникновению предрасполагают быстрое введение, высокий инспираторный поток, чрезмерный суммарный внутрилегочный объем жидкости и начало следующего вдоха до полного удаления

ПФУ-ДЖ в предшествующую экспираторную фазу. Тяжелое давление-ассоциированное повреждение может сопровождаться отеком, кровоизлияниями, нарушением альвеолярно-капиллярного барьера и, в крайних случаях, разрывом легочной ткани.

Повреждение дыхательных путей, обусловленное чрезмерным отрицательным внутритрахеальным давлением, следует рассматривать как самостоятельный вариант вентилятор-ассоциированного повреждения при ЖИВЛ. Оно может возникать при активном удалении ПФУ-ДЖ, если технический сбой или неадекватно выбранные параметры экспираторной фазы приводят к неконтролируемому разрежению в дыхательных путях. При сформировавшемся ограничении экспираторного потока дальнейшее усиление разрежения не увеличивает скорость дренирования и сопровождается дальнейшим снижением давления дистальнее участка ограничения. Поэтому отрицательное внутритрахеальное давление необходимо ограничивать пределами, обеспечивающими удаление ПФУ-ДЖ без экспираторного ограничения потока и чрезмерного разрежения [16–20, 28, 31].

В собственной серии экспериментов технический сбой во время ЖИВЛ сопровождался эпизодами чрезмерного отрицательного внутритрахеального давления в экспираторной фазе и локальным повреждением крупных дыхательных путей. Эти эпизоды сопровождались кратковременной дестабилизацией состояния животных, увеличением ЧСС, умеренной артериальной гипо- или гипертензией и появлением небольшого количества крови в удаляемой ПФУ-ДЖ. При патологоанатомическом исследовании выявляли линейные разрывы бронхов длиной до 2–3 см без гемо-, пневмо- или ПФУ-торакса. Эти наблюдения позволяют предположить, что локальное повреждение бронхов могло быть связано с неконтролируемым разрежением в экспираторной фазе ЖИВЛ и при этом не сопровождалось нарушением целостности плевры.

Профилактика вентиляционно-ассоциированного повреждения при ЖИВЛ требует управляемого введения и удаления ПФУ-ДЖ, контроля дыхательного объема и внутритрахеального давления, а также ограничения отрицательного давления в экспираторную фазу. В сравнительных исследованиях активное насос-управляемое удаление ПФУ-ДЖ в замкнутом контуре, по сравнению с пассивным гравитационным, обеспечивало более стабильные пиковое инспираторное и конечно-экспираторное внутритрахеальные давления и снижало частоту ПФУ-торакса. В частности, ПФУ-торакс выявляли у 10% животных при активной экспирации и у 85% — при пассивном гравитационном дренировании ПФУ-ДЖ. Следовательно, контролируемое управление объемом и давлением является не только техническим условием ЖИВЛ, но и важным компонентом профилактики повреждения легких

[14, 17, 18, 31, 34].

Таким образом, безопасность ЖИВЛ определяется согласованным контролем внутрилегочного объема ПФУ-ДЖ, внутритрахеального давления и параметров экспираторной фазы. Ограничение чрезмерного отрицательного давления является самостоятельным элементом алгоритма безопасности наряду с предупреждением перерастяжения легких и избыточного положительного внутритрахеального давления.

3.2. Биологические и отсроченные эффекты ПФУ-ДЖ

Переход от газовой вентиляции к ЖИВЛ следует рассматривать как контролируемую начальную фазу вмешательства. В неонатальных моделях постепенное заполнение легких ПФУ-ДЖ сопровождалось ее преимущественным поступлением в гравитационно зависимые отделы, рекрутированием этих зон и последующим распространением жидкости в менее зависимые участки легких. В течение этого периода наблюдали транзитное увеличение общего объема легких и изменение вентиляционно-перфузионных отношений; формирование квазистабильного регионарного распределения ПФУ-ДЖ занимало не менее 10 минут. Поэтому в начальный период ЖИВЛ необходим мониторинг газообмена и гемодинамики, а при наличии технической возможности — оценка объема легких и регионарного распределения ПФУ-ДЖ [32–34].

Сформировавшееся внутрилегочное распределение ПФУ-ДЖ и продолжительность ее контакта с дыхательными путями и альвеолярной тканью определяют не только респираторные эффекты ЖИВЛ, но и вероятность локальных и отсроченных последствий. Их выраженность зависит от свойств ПФУ-ДЖ, исходного состояния легких, параметров вентиляции, полноты ее активного удаления и последующего выведения остаточного количества жидкости.

ПФУ-ДЖ может взаимодействовать с эпителиальными клетками дыхательных путей и альвеол, в том числе с альвеолоцитами II типа, влияя на экзоцитоз сурфактанта и свойства клеточных мембран. В экспериментах *in vitro* инкубация альвеолоцитов II типа с ПФУ сопровождалась снижением спонтанного экзоцитоза сурфактанта и разнонаправленными изменениями его стимулированной секреции в зависимости от свойств ПФУ и механизма стимуляции. Одновременно отмечали умеренное повышение мембранной проницаемости при сохранении жизнеспособности клеток, без значимых изменений мембранной текучести и эндоцитоза [41].

Экспериментальные данные о локальных эффектах ПФУ-ДЖ остаются неоднородными; они зависят от вида и свойств жидкости, длительности экспозиции, используемой модели и исходного состояния легких. Поэтому потенциальное влияние ЖИВЛ на эпителиальный барьер, сурфактантную систему и местные защитные механизмы дыхательных путей требует

дифференцированной оценки и не может быть однозначно охарактеризовано как неблагоприятное либо безопасное [2–6, 10, 30, 41].

После завершения активной ЖИВЛ в легких может сохраняться остаточное количество ПФУ-ДЖ. В раннем периоде после прекращения ее циклического введения и удаления эта жидкость может способствовать сохранению рекрутирования альвеол и уменьшению их склонности к повторному спадению. Влияние остаточной ПФУ-ДЖ на газообмен определяется ее фактическим объемом и регионарным распределением, а также параметрами последующей газовой ИВЛ. При адекватной вентиляционной поддержке ее потенциальное неблагоприятное влияние может быть компенсировано. Выраженность внутрилегочной задержки ПФУ-ДЖ зависит от ее испаряемости, продолжительности ЖИВЛ, полноты активного удаления и степени повреждения легочной ткани [2–6, 10, 30].

Переход к газовой вентиляции требует учета не только общего остаточного количества ПФУ-ДЖ, но и ее регионарного распределения. В неонатальных овечьих моделях после ЖИВЛ остаточный перфлуброн сохранялся преимущественно в гравитационно зависимых отделах легких. При сравнении режимов переходной вентиляции традиционная газовая вентиляция обеспечивала более благоприятную раннюю оксигенацию, чем высокочастотная осцилляторная вентиляция. Следовательно, при завершении ЖИВЛ целесообразно контролировать фактическое остаточное количество и распределение ПФУ-ДЖ, а выбор режима последующей газовой вентиляции должен учитывать их возможное влияние на восстановление вентиляции и оксигенации [42, 43].

После перехода к газовой вентиляции остаточная ПФУ-ДЖ удаляется из легких преимущественно за счет испарения в выдыхаемый газ. Небольшая часть ПФУ может проникать через альвеолярно-капиллярный барьер в кровоток и временно распределяться в органах и тканях [44]. В исследованиях на недоношенных ягнятах наибольшие количества ПФУ выявляли в легких, тогда как в других органах их содержание было значительно ниже. [45]. После последующей газовой вентиляции содержание ПФУ в легких и тканях постепенно снижалось [10, 30, 46].

Различия между ПФУ имеют практическое значение. В модели однократного статического эндотрахеального введения ПФУ с последующей газовой ИВЛ у свиней ПФД длительно сохранялся в легких и характеризовался наименее благоприятной переносимостью после прекращения вентиляции. Перфлуброн занимал промежуточное положение, тогда как перфтор-п-октан быстрее удалялся из легких и имел наиболее благоприятный профиль переносимости [30]. Поэтому испаряемость и склонность ПФУ к внутрилегочной задержке

следует рассматривать как самостоятельные критерии выбора ПФУ-ДЖ, особенно при планируемом раннем восстановлении самостоятельного дыхания [30, 44].

Имеющиеся экспериментальные и клинические данные не позволяют считать ЖИВЛ самостоятельным доказанным фактором риска инфекционных осложнений. Оценка риска инфекционных осложнений должна учитывать исходное поражение легких, длительность и инвазивность респираторной поддержки, необходимость санации дыхательных путей, наличие аспирации патологического содержимого, а также длительность сохранения остаточного количества ПФУ-ДЖ в легких [2–6, 30, 47]. Для подтверждения роли каждого из этих факторов необходимы специальные сравнительные исследования.

Таким образом, биологическая безопасность ЖИВЛ определяется не только отсутствием острого механического повреждения, но и свойствами ПФУ-ДЖ, особенностями ее внутрилегочного распределения, полнотой активного удаления и последующим выведением остаточной жидкости. Особое значение имеет контролируемый переход к газовой вентиляции с учетом фактического остаточного количества и регионарного распределения ПФУ-ДЖ. Долгосрочные локальные и системные последствия ее внутрилегочной задержки требуют дальнейшего экспериментального и клинического изучения.

4. Механизмы действия, экспериментальные основы и место ЖИВЛ среди методов респираторной поддержки

При остром диффузном поражении легких действие ЖИВЛ определяется сочетанием газотранспортных, рекрутирующих и дренажных эффектов, влиянием на вентиляционно-перфузионные отношения и управляемым теплообменом. В разделе рассмотрены механизмы действия ЖИВЛ, ее место среди методов респираторной поддержки и результаты экспериментальных исследований, выполненных в моделях ОПЛ, ОРДС и ТОЛ.

ОПЛ, ОРДС и ТОЛ объединяет развитие острого диффузного поражения легочной ткани, однако они различаются этиологией, скоростью формирования патологических изменений и выраженностью отдельных патофизиологических механизмов. Общими для этих состояний являются нарушение альвеолярно-капиллярного барьера, формирование интерстициального и альвеолярного отека, неравномерность вентиляции, снижение растяжимости легких и нарушение вентиляционно-перфузионных отношений. По мере накопления богатой белком жидкости в альвеолярном пространстве часть альвеол выключается из газообмена, возрастает внутрилегочное шунтирование крови и уменьшается объем функционально доступной легочной ткани.

Некардиогенный отек легких, включая ТОЛ, представляет собой патофизиологический

синдром, связанный с повышением проницаемости альвеолярно-капиллярного барьера и накоплением богатой белком жидкости в интерстициальном и альвеолярном пространствах. При ОРДС он может быть ведущим морфофункциональным компонентом тяжелого поражения, связывающим структурное повреждение легочной ткани с тяжелым нарушением газообмена и развитием ОДН. Вместе с тем некардиогенный отек легких не является формально выделяемой «наиболее тяжелой формой» ОРДС.

В ранее применявшихся определениях ОПЛ и ОРДС рассматривались как связанные категории острого диффузного поражения легких, различавшиеся прежде всего выраженностью нарушения оксигенации. В соответствии с Берлинской классификацией ОРДС подразделяется на легкий, среднетяжелый и тяжелый в зависимости от степени снижения соотношения P_{aO_2}/F_{iO_2} при РЕЕР или СРАР не менее 5 см вод. ст.

Именно сочетание альвеолярного заполнения, нестабильности альвеол, внутрилегочного шунтирования и нарушения вентиляционно-перфузионных отношений создает патофизиологические предпосылки для применения ЖИВЛ. При ОПЛ и ОРДС ЖИВЛ способна реализовывать несколько взаимодополняющих эффектов (рисунок 1).

Высокая растворимость кислорода и углекислого газа в ПФУ-ДЖ создает основу для жидкостного газообмена. Низкое поверхностное натяжение ПФУ способствует заполнению нестабильных альвеол, их рекрутированию и уменьшению склонности к повторному спадению. Объемное заполнение легких ПФУ-ДЖ может способствовать более равномерному распределению жидкости в поврежденной легочной ткани, улучшению вентиляционно-перфузионных отношений и уменьшению внутрилегочного шунтирования. В отдельных экспериментальных моделях ОРДС ЖИВЛ по сравнению с газовой ИВЛ обеспечивала более эффективный газообмен и ассоциировалась с меньшей выраженностью отека, альвеолярных кровоизлияний и воспалительной инфильтрации легочной ткани [2–6, 10, 28].

По мере формирования выраженного альвеолярного отека основные механизмы действия ЖИВЛ сохраняются, а ее дренажный компонент может приобретать особое значение. К газообменному и рекрутирующему эффектам присоединяется непосредственное воздействие на альвеолярное содержимое. В собственной экспериментальной модели ТОЛ применение оксигенированной ПФУ-ДЖ сопровождалось перемещением отечного содержимого из дистальных отделов легких и его удалением вместе с ПФУ-ДЖ в экспираторной фазе. У животных, погибших от ТОЛ на фоне проводимой ЖИВЛ, отечная жидкость в дыхательных путях не выявлялась, тогда как ее накопление регистрировали в отстойнике аппарата ЖИВЛ. Эти наблюдения согласуются с возможностью активной эвакуации части отечного содержимого

из легких в ходе ЖИВЛ [40].

Возможность повторного удаления содержимого позволяет сопоставить ЖИВЛ с другими методами, предусматривающими его активную эвакуацию. При БАЛ секрет, белковый экссудат, клеточный детрит и аспирационный материал удаляют путем аспирации промывной среды. При ЖИВЛ мобилизованное альвеолярное содержимое потенциально может удаляться вместе с ПФУ-ДЖ в экспираторной фазе каждого вентиляционного цикла. В отличие от БАЛ ЖИВЛ одновременно обеспечивает внутрилегочную поддержку газообмена и альвеолярного объема.

В классическом варианте ЧЖИВЛ введение ПФУ-ДЖ не сопровождается обязательным удалением патологического содержимого из дыхательных путей. Поэтому секрет, белковый экссудат, клеточный детрит или аспирационный материал, вытесненные ПФУ-ДЖ из дистальных отделов легких, могут сохраняться в трахеобронхиальном дереве и концентрироваться на межфазной границе «газ—ПФУ». Такое накопление способно ухудшать условия газообмена и ограничивать эффективность ЧЖИВЛ, особенно при заболеваниях, сопровождающихся значительным количеством внутриальвеолярного субстрата.

Экспериментальные данные при мекониальной аспирации согласуются с этим представлением. Предварительный бронхоальвеолярный лаваж разведенным сурфактантом, направленный на мобилизацию и удаление мекония, улучшал результаты последующей ЧЖИВЛ по сравнению с ЧЖИВЛ без предварительного БАЛ. ПФУ-БАЛ также может способствовать удалению патологического содержимого, однако его эффект в ряде моделей был менее устойчивым, чем эффект лаважа разведенным сурфактантом [35, 48–51].

Газовая ИВЛ остается основным методом респираторной поддержки при ОПЛ и ОРДС. Однако при массивном заполнении альвеол жидкостью и выключении части легочной ткани из эффективного газообмена ее возможности могут ограничиваться выраженностью внутрилегочного шунтирования, снижением растяжимости легких и риском вентилятор-ассоциированного повреждения. В этих условиях ЖИВЛ может рассматриваться в эксперименте как патофизиологически ориентированный способ внутрилегочной поддержки. ЖИВЛ не является доказанной заменой газовой ИВЛ в клинической практике; ее применение вне исследовательских протоколов требует специального обоснования.



Рисунок 1. Основные механизмы действия ЖИВЛ.

ПФУ-ДЖ служит средой переноса O_2 и CO_2 в замкнутом контуре ЖИВЛ. Она способствует рекрутированию и стабилизации альвеол, влияет на вентиляционно-перфузионные отношения, а при наличии мобилизуемого внутриальвеолярного содержимого может способствовать его перемещению в проксимальные дыхательные пути; температура жидкости позволяет осуществлять управляемый теплообмен. При выраженном альвеолярном отеке циклическое удаление ПФУ-ДЖ создает условия для эвакуации вытесненной отечной жидкости. Выраженность эффектов определяется свойствами жидкости, режимом вентиляции, ее остаточным объемом и состоянием легких.

Примечание. Схема составлена на основе литературных источников [2–6, 10, 20–30, 35]

ЭКМО принципиально отличается от ЖИВЛ точкой приложения. При ЭКМО оксигенация крови и элиминация CO_2 осуществляются экстракорпорально, что позволяет временно снизить вентиляционную нагрузку на легкие. При ЖИВЛ терапевтическое воздействие реализуется непосредственно в легких. Поэтому эти методы не следует рассматривать как простые взаимозаменяемые альтернативы. В отдельных экспериментальных или клинических ситуациях они могут иметь разные цели, последовательность применения и потенциальные области сочетания, однако критерии выбора и комбинации пока не определены.

Описательный клинический опыт применения перфлуброна в объеме ЧЖИВЛ во время проведения ЭКМО у новорожденного и ребенка в возрасте 1 месяца демонстрирует принципиальную возможность сочетания ПФУ-вентиляции с экстракорпоральной поддержкой. После введения перфлуброна один пациент успешно был отключен от ЭКМО и в дальнейшем снят и с газовой ИВЛ, тогда как второй умер вскоре после отмены экстракорпоральной поддержки. Серия из двух наблюдений не позволяет оценить эффективность ПФУ-вентиляции, ее самостоятельный вклад в исход заболевания или определить показания к такому сочетанию, однако иллюстрирует возможность комбинации внутрилегочного и экстракорпорального подходов [54].

Эти данные позволяют предположить, что дренажные возможности ПФУ-технологий определяются не только физическими свойствами ПФУ-ДЖ, но и способом ее применения. При ЖИВЛ циклическое удаление ПФУ-ДЖ создает условия для повторной эвакуации мобилизованного патологического содержимого.

Таким образом, место ЖИВЛ определяется не формальным противопоставлением газовой ИВЛ или ЭКМО, а характером поражения легких и целью вмешательства. При ОПЛ и ОРДС ЖИВЛ может рассматриваться как экспериментальная технология внутрилегочной респираторной поддержки. При тяжелом, но потенциально обратимом поражении легких, сопровождающемся выраженным внутриальвеолярным накоплением жидкости и патологического содержимого, ее дренажный компонент может приобретать самостоятельное значение. Поэтому выраженный альвеолярный отек легких следует рассматривать как состояние, при котором патофизиологические возможности ЖИВЛ могут реализовываться наиболее полно.

Температура ПФУ-ДЖ является самостоятельным управляемым компонентом ЖИВЛ. При нормотермическом режиме реализуются основные внутрилегочные эффекты ЖИВЛ, описанные выше. Использование низкотемпературной ПФУ-ДЖ дополняет их управляемым

гипотермическим воздействием. Экспериментальные результаты применения такого режима при токсическом поражении легких рассмотрены ниже.

При диффузном поражении легких режим ЖИВЛ требует индивидуального подбора с учетом механики легких, соотношения дыхательного и остаточного объемов ПФУ-ДЖ, внутритрахеального давления и эффективности экспираторной фазы. Недостаточное удаление CO_2 может быстро приводить к гиперкапнии и дыхательному ацидозу; поэтому параметры, отработанные на интактных животных, следует рассматривать лишь как исходный ориентир для моделей ОПЛ и ОРДС [2–6, 15, 16–21, 23, 28].

В работе J.R. Pohlmann и соавт. у овец с тяжелым ОРДС в течение 24 часов сравнивали ЖИВЛ с протективной газовой ИВЛ. При ЖИВЛ показатели PaO_2 и PaCO_2 поддерживали в физиологически приемлемом диапазоне при частоте дыхания 5 дых/мин и дыхательном объеме 15–20 мл/кг. В группе газовой ИВЛ, несмотря на максимальную вентиляционную поддержку, развились выраженные гипоксемия и гиперкапния. Выживаемость в группе ЖИВЛ составила 100%, в группе газовой вентиляции — 40%. В условиях данной модели ЖИВЛ превосходила протективную газовую ИВЛ по показателям газообмена и выживаемости; однако эти результаты нельзя непосредственно экстраполировать на другие модели поражения легких или клиническую практику [23].

В модели токсического ОРДС, вызванного эндотрахеальным введением соляной кислоты, гипотермическая ЖИВЛ сопровождалась поддержанием высокой сатурации, формированием контролируемой гипотермии и существенным увеличением продолжительности выживания. При использовании низкотемпературной ПФУ-ДЖ средняя продолжительность выживания достигала $256,0 \pm 34,5$ мин по сравнению с $45,3 \pm 4,3$ мин при традиционной ИВЛ ($p < 0,001$). Снижение ректальной температуры в первые 30 минут в среднем на $5,8 \pm 1,6$ °C отражало выраженный теплообменный компонент вмешательства. Полученные результаты поддерживают гипотезу о том, что раннее применение гипотермической ЖИВЛ может расширять окно возможностей при развивающемся токсическом поражении легких. Оптимальные показания, температурный диапазон, продолжительность и безопасность такого режима требуют дальнейшего специального изучения [53].

При этом механизмы, наиболее значимые на стадии развивающегося ОРДС, и эффекты, приобретающие особую роль при уже сформировавшемся выраженном альвеолярном отеке, следует рассматривать отдельно: в первом случае приоритетом является предупреждение дальнейшей декомпенсации, во втором — поддержка газообмена в сочетании с потенциальной эвакуацией внутриальвеолярного содержимого.

В рамках предлагаемой авторской исследовательской концепции следует различать окно возможностей и терапевтический коридор. Под окном возможностей понимается временной интервал при ОРДС — после появления признаков прогрессирующего диффузного поражения легких, но до формирования выраженного альвеолярного отека и глубокой декомпенсации газообмена, — в течение которого вмешательство потенциально способно изменить дальнейшую траекторию патологического процесса. Терапевтический коридор представляет собой диапазон контролируемых условий проведения ЖИВЛ — температуры ПФУ-ДЖ, скорости охлаждения и согревания, дыхательного и остаточного объемов ПФУ-ДЖ, внутритрахеального давления, экспираторного потока и допустимых гемодинамических реакций, — в пределах которого достигается требуемое гипотермическое и респираторное воздействие без неприемлемого риска повреждения легких и системных осложнений.

Предполагается, что раннее начало ЖИВЛ в пределах окна возможностей при развивающемся ОРДС позволяет обеспечить газообмен и рекрутирование легких, а гипотермия, индуцированная ЖИВЛ и реализуемая в терапевтическом коридоре, способна уменьшать интенсивность патологического каскада. При подтверждении этой гипотезы такое вмешательство может предотвращать либо отсрочивать прогрессирование развивающегося ОРДС до стадии выраженного альвеолярного отека, критического нарушения газообмена и высокого риска летального исхода.

ОБСУЖДЕНИЕ

Рассмотренные экспериментальные данные свидетельствуют о самостоятельном потенциале ЖИВЛ при остром диффузном поражении легких. В моделях ОПЛ и ОРДС она обеспечивала внутрилегочную респираторную поддержку за счет сочетания газотранспортных и рекрутирующих эффектов, а также влияния на вентиляционно-перфузионные отношения. Вместе с тем ЖИВЛ не устраняет полностью прогрессирование патологического процесса при тяжелом повреждении легких. В рамках отдельных экспериментальных протоколов ее применение ассоциировалось с улучшением оксигенации, уменьшением функциональных последствий внутрилегочного шунтирования, замедлением декомпенсации и увеличением продолжительности выживания по сравнению с традиционной газовой ИВЛ [23, 40].

Особый интерес представляет дренажный компонент ЖИВЛ при выраженном альвеолярном отеке. Собственные наблюдения в модели ТОЛ указывают на возможность эвакуации отечного содержимого вместе с ПФУ-ДЖ в ходе циклической жидкостной вентиляции. Это позволяет предположить, что ЖИВЛ потенциально способна воздействовать не

только на функциональные последствия альвеолярного повреждения, но и на один из его внутрилегочных субстратов — отечную жидкость. Данное предположение требует подтверждения в моделях с количественной оценкой объема, состава и динамики эвакуируемого патологического содержимого [40].

Результаты, полученные в моделях ОПЛ, ОРДС и ТОЛ, нельзя механически переносить с одной модели на другую. Эти состояния имеют общие патофизиологические звенья, однако различаются этиологией, скоростью формирования повреждения, составом и объемом внутриальвеолярного содержимого, выраженностью гемодинамических нарушений и обратимостью поражения. Эффективность ЖИВЛ зависит от времени начала вмешательства, свойств ПФУ-ДЖ, режима вентиляции, остаточного объема жидкости, параметров экспираторной фазы и возможности контролируемого удаления патологического содержимого. Поэтому клиническая применимость результатов отдельных экспериментов может быть определена лишь в последовательных исследованиях с сопоставимыми моделями и стандартизированными критериями эффективности и безопасности.

Особое значение имеет температурный режим ПФУ-ДЖ. Нормотермическая ЖИВЛ реализует газообменный, рекрутирующий и дренажный компоненты вмешательства, тогда как применение низкотемпературной ПФУ-ДЖ дополнительно создает управляемое гипотермическое воздействие. В отдельных экспериментальных моделях токсического поражения легких гипотермическая ЖИВЛ сопровождалась поддержанием высокой сатурации и увеличением продолжительности выживания. Эти результаты позволяют рассматривать управляемую гипотермию, индуцируемую ЖИВЛ, как потенциальный способ усиления ее респираторного воздействия при токсическом поражении легких. Оптимальные температурные режимы, продолжительность охлаждения, скорость последующего согревания, влияние на гемодинамику и системная безопасность гипотермической ЖИВЛ требуют дальнейшей оценки [25–31, 40, 52, 53].

Существенным техническим ограничением ЖИВЛ остается выведение CO_2 . При недостаточном минутном объеме, неоптимальном остаточном объеме ПФУ-ДЖ или нарушении экспираторной фазы гиперкапния и дыхательный ацидоз могут развиваться раньше значимого ухудшения оксигенации. Превышение безопасных объемов и давлений сопряжено с риском механического повреждения легких, гемодинамической нестабильности и системных осложнений. Следовательно, клиническая трансляция ЖИВЛ возможна только при стандартизации ПФУ-ДЖ, аппаратуры, непрерывном контроле объемов и давлений, а также разработке воспроизводимых алгоритмов управления вентиляцией [10, 14, 16–21, 28, 31, 34].

Отдельного изучения требует эффективность дренажного компонента ЖИВЛ в отношении различных видов патологического внутриальвеолярного содержимого. В модели ТОЛ показана возможность активной эвакуации отечной жидкости, однако эффективность удаления вязкого секрета, белкового экссудата и клеточного детрита остается недостаточно определенной. Результаты исследований при мекониальной аспирации, в которых сопоставляли ПФУ-БАЛ, жидкостную вентиляцию и лаваж разведенным сурфактантом, не позволяют переносить эффективность какой-либо санационной стратегии на ОРДС или ТОЛ без самостоятельной проверки. Вместе с тем они обосновывают необходимость самостоятельной проверки контролируемой эвакуации патологического материала как компонента будущих протоколов ЖИВЛ [35, 40, 48–51].

ЖИВЛ и ЭКМО воздействуют на разные звенья дыхательной недостаточности и не являются простыми взаимозаменяемыми альтернативами. ЭКМО обеспечивает экстракорпоральную оксигенацию крови и элиминацию CO_2 , позволяя временно уменьшить интенсивность газовой вентиляции, тогда как ЖИВЛ реализует терапевтическое воздействие непосредственно в легких [1, 55].

В экспериментальных моделях сочетание жидкостной вентиляции с экстракорпоральной поддержкой сопровождалось улучшением газообмена и легочной механики, однако эти результаты не определяют показания, оптимальную последовательность или безопасность комбинированного применения методов [56].

Описательная серия применения ЧЖИВЛ с перфлуброном у новорожденного и ребенка 1 месяца жизни, находившихся на ЭКМО, подтверждает принципиальную осуществимость сочетания внутрилегочного и экстракорпорального подходов. Вместе с тем, два клинических наблюдения не позволяют оценить самостоятельный вклад ЧЖИВЛ в исход заболевания, ее безопасность или определить критерии выбора пациентов [54]. Следовательно, роль ЖИВЛ и ЧЖИВЛ в стратегии респираторной поддержки на фоне проведения ЭКМО требует самостоятельного экспериментального и клинического изучения.

Рандомизированные многоцентровые исследования ЧЖИВЛ с перфлуброном у взрослых с ОПЛ и ОРДС не продемонстрировали ее клинического преимущества перед традиционной газовой ИВЛ по смертности, длительности респираторной поддержки и другим клинически значимым исходам. Эти результаты относятся к конкретным протоколам ЧЖИВЛ, при которых ПФУ-ДЖ вводили в легкие на фоне продолжающейся газовой вентиляции, и не могут быть непосредственно экстраполированы на аппаратную ЖИВЛ с циклическим введением и удалением ПФУ-ДЖ. Вместе с тем они не подтверждают преимуществ ЖИВЛ и подчеркивают

необходимость ее самостоятельной оценки в стандартизированных сравнительных исследованиях. Ограниченная эффективность ЧЖИВЛ в клинических исследованиях может быть связана с особенностями исследуемой популяции и конкретных протоколов применения метода, включая параметры сопутствующей газовой вентиляции и контроль остаточного объема ПФУ-ДЖ. Значение этих факторов, а также возможной роли направленной эвакуации патологического содержимого, требует самостоятельной проверки в исследованиях ЖИВЛ [28, 31, 57].

Таким образом, ЖИВЛ следует рассматривать как экспериментальную технологию внутрилегочной респираторной поддержки при тяжелом, но потенциально обратимом остром диффузном поражении легких. Ее предполагаемое значение состоит не в универсальной замене газовой ИВЛ, ЧЖИВЛ, ПФУ-БАЛ или ЭКМО, а в сочетании внутрилегочной респираторной поддержки с потенциальным дренажным воздействием при выраженном альвеолярном отеке. Реализация этого потенциала определяется технической управляемостью режима и требует подтверждения в стандартизированных сравнительных исследованиях.

Приоритетным направлением дальнейших исследований является прямое сравнение раннего и позднего начала нормотермической и гипотермической ЖИВЛ в сопоставимых моделях острого диффузного поражения легких. Такие исследования должны проверить авторскую гипотезу о том, что раннее применение ЖИВЛ, а также индуцируемая ею гипотермия в пределах заданного терапевтического коридора, способны расширять окно возможностей для респираторной поддержки, потенциально уменьшать интенсивность патологического процесса и отсрочивать развитие выраженного альвеолярного отека. Их дизайн должен предусматривать количественную оценку газообмена, механики легких, гемодинамической переносимости, фактического остаточного объема ПФУ-ДЖ, эффективности удаления CO_2 , объема и состава эвакуируемого патологического содержимого, а также выживаемости. Дополнительными направлениями являются разработка методов контролируемой санации дыхательных путей, критериев безопасного перехода от ЖИВЛ к газовой вентиляции, а также критериев выбора и возможного сочетания ЖИВЛ с ЧЖИВЛ или ЭКМО. Поскольку клинический опыт активной ЖИВЛ крайне ограничен, ее эффективность, безопасность и место в интенсивной терапии должны быть подтверждены в последовательных доклинических и клинических исследованиях [2–6, 23, 28, 31, 40, 41, 57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Систематизация рассмотренных данных позволяет определить потенциальное место ЖИВЛ в системе респираторной поддержки при тяжелом, но потенциально обратимом остром диффузном поражении легких. ЖИВЛ следует рассматривать как самостоятельную экспериментальную технологию внутрилегочной респираторной поддержки, а не как прямую замену газовой ИВЛ, ЧЖИВЛ, ПФУ-БАЛ или ЭКМО. Ее предполагаемое значение связано с сочетанием жидкостного газообмена, поддержания альвеолярного объема и, при выраженном альвеолярном отеке, контролируемой эвакуации патологического содержимого.

Представленная в работе схема отражает авторскую исследовательскую концепцию дифференцированного выбора ПФУ-БАЛ, ЖИВЛ, ЧЖИВЛ, газовой ИВЛ и ЭКМО в зависимости от характера поражения легких и цели вмешательства (рисунок 2). Она не является клиническим алгоритмом и предназначена для формулирования направлений дальнейших экспериментальных исследований.

Авторы полагают, что ЖИВЛ может оказывать внутрилегочное воздействие, дополняющее временную респираторную поддержку. Поддержание внутрилегочного газообмена и альвеолярного объема, уменьшение механической нагрузки, а при выраженном отеке — контролируемая эвакуация патологического содержимого потенциально способны создавать более благоприятные условия для восстановления структурной и функциональной организации легких. Предполагается, что это может уменьшать риск стойкой альвеолярной дисфункции, неблагоприятного ремоделирования и фиброзирования легочной ткани. Проверка данной авторской гипотезы требует сравнительной оценки морфологических, функциональных и молекулярных маркеров повреждения и фиброгенеза при ЖИВЛ, газовой ИВЛ и ЭКМО.



Рисунок 2. Авторская исследовательская концепция последовательного применения ПФУ-ассоциированных технологий при тяжелом, потенциально обратимом диффузном поражении легких

ПФУ-БАЛ рассматривается как вариант санации дыхательных путей; ЖИВЛ — как метод жидкостного газообмена, рекрутирования и удаления отечной жидкости; ЧЖИВЛ и газовая ИВЛ — как варианты переходной поддержки; ЭКМО — как метод экстракорпорального обеспечения газообмена. Схема не является клиническим алгоритмом.

Критически важным нерешенным этапом остается переход от ЖИВЛ к газовой ИВЛ. В настоящее время отсутствуют систематические исследования, определяющие сроки, критерии и безопасные режимы такого перехода при потенциально обратимом диффузном поражении легких. Их разработка должна включать оценку фактического остаточного объема и регионарного распределения ПФУ-ДЖ, показателей газообмена, механики легких, состояния сурфактантной системы и гемодинамической переносимости. Перспективным направлением дальнейших исследований является оценка экзогенного сурфактанта как возможного компонента поддерживающей терапии в период перехода к газовой вентиляции.

Дальнейшая трансляция ЖИВЛ требует стандартизации ПФУ-ДЖ и аппаратных систем, разработки воспроизводимых режимов и методов мониторинга, а также последовательного подтверждения ее безопасности, эффективности и критериев выбора в доклинических и клинических исследованиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brown J.K., Haft J.W., Bartlett R.H., Hirschl R.B. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: extracorporeal life support and liquid ventilation for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Semin Respir Crit Care Med.* 2006;27(4):416–425. doi: 10.1055/s-2006-948295.
2. Weis C.M., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Liquid-assisted ventilation: physiology and clinical application. *Ann Med.* 1997;29(6):509–517. doi: 10.3109/07853899709007475.
3. Wolfson M.R., Greenspan J.S., Shaffer T.H. Liquid-assisted ventilation: an alternative respiratory modality. *Pediatr Pulmonol.* 1998;26(1):42–63. doi: 10.1002/(SICI)1099-0496(199807)26:1<42::AID-PPUL8>3.0.CO;2-K.
4. Wolfson M.R., Shaffer T.H. Liquid-assisted ventilation: an update. *Eur J Pediatr.* 1999;158(Suppl 1):S27–S31. doi: 10.1007/PL00014317.
5. Shaffer T.H., Wolfson M.R., Greenspan J.S. Liquid ventilation: current status. *Pediatr Rev.* 1999;20(12):e134–e142. doi: 10.1542/pir.20-12-e134.
6. Greenspan J.S., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Liquid ventilation. *Semin Perinatol.* 2000;24(6):396–405. doi: 10.1053/sper.2000.20092.
7. Kylstra J.A., Tissing M.O., van der Maën A. Of mice as fish. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1962;8:378–383.
8. Kylstra J.A., Paganelli C.V., Lanphier E.H. Pulmonary gas exchange in dogs ventilated with hyperbarically oxygenated liquid. *J Appl Physiol.* 1966;21(1):177–184. doi: 10.1152/jappl.1966.21.1.177.

9. Clark L.C. Jr., Gollan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science*. 1966;152(3730):1755–1756. doi: 10.1126/science.152.3730.1755.
10. Riess J.G. Understanding the fundamentals of perfluorocarbons and perfluorocarbon emulsions relevant to in vivo oxygen delivery. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*. 2005;33(1):47–63. doi: 10.1081/BIO-200046659.
11. Koen P.A., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Fluorocarbon ventilation: maximal expiratory flows and CO₂ elimination. *Pediatr Res*. 1988;24(3):291–296. doi: 10.1203/00006450-198809000-00003.
12. Lowe C., Tuma R.F., Sivieri E.M., Shaffer T.H. Liquid ventilation: cardiovascular adjustments with secondary hyperlactatemia and acidosis. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979;47(5):1051–1057. doi: 10.1152/jappl.1979.47.5.1051.
13. Lowe C.A., Shaffer T.H. Pulmonary vascular resistance in the fluorocarbon-filled lung. *J Appl Physiol*. 1986;60(1):154–159. doi: 10.1152/jappl.1986.60.1.154.
14. Costantino M.L., Micheau P., Shaffer T.H., Tredici S., Wolfson M.R. Clinical design functions: round table discussions on the bioengineering of liquid ventilators. *ASAIO J*. 2009;55(2):206–208.
15. Hirschl R.B., Grover B., McCracken M., Wolfson M.R., Shaffer T.H., Bartlett R.H. Oxygen consumption and carbon dioxide production during liquid ventilation. *J Pediatr Surg*. 1993;28(4):513–519. doi: 10.1016/0022-3468(93)90608-N.
16. Baba Y., Brant D., Brah S.S., Grotberg J., Bartlett R.H., Hirschl R.B. Assessment of the development of choked flow during total liquid ventilation. *Crit Care Med*. 2004;32(1):201–208. doi: 10.1097/01.CCM.0000104918.48411.91.
17. Meinhardt J.P., Sawada S., Quintel M., Hirschl R.B. Comparison of static airway pressures during total liquid ventilation while applying different expiratory modes and time patterns. *ASAIO J*. 2004;50(1):68–75. doi: 10.1097/01.MAT.0000104821.51259.F9.
18. Foley D.S., Brah R., Bull J.L., Brant D.O., Grotberg J.B., Hirschl R.B. Total liquid ventilation: dynamic airway pressure and the development of expiratory flow limitation. *ASAIO J*. 2004;50(5):485–490. <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15497390/>.
19. Bull J.L., Foley D.S., Bagnoli P., Tredici S., Brant D.O., Hirschl R.B. Location of flow limitation in liquid-filled rabbit lungs. *ASAIO J*. 2005;51(6):781–788.
20. Komori E., Tredici S., Bull J.L., Grotberg J.B., Reickert C.A., Brant D.O., et al. Expiratory flow limitation during gravitational drainage of perfluorocarbons from liquid-filled lungs. *ASAIO J*. 2005;51(6):795–801.

21. Bull J.L., Tredici S., Fujioka H., Komori E., Grotberg J.B., Hirschl R.B. Effects of respiratory rate and tidal volume on gas exchange in total liquid ventilation. *ASAIO J.* 2009;55(4):373–381. doi: 10.1097/MAT.0b013e3181a793b5.
22. Wolfson M.R., Hirschl R.B., Jackson J.C., Gauvin F., Foley D.S., Lamm W.J.E., et al. Multicenter comparative study of conventional mechanical gas ventilation to tidal liquid ventilation in oleic acid injured sheep. *ASAIO J.* 2008;54(3):256–269.
23. Pohlmann J.R., Brant D.O., Daul M.A., Reoma J.L., Kim A.C., Osterholzer K.R., et al. Total liquid ventilation provides superior respiratory support to conventional mechanical ventilation in a large animal model of severe respiratory failure. *ASAIO J.* 2011;57(1):1–8.
24. Tsagogiorgas C., Alb M., Herrmann P., Quintel M., Meinhardt J.P. Cardiopulmonary function and oxygen delivery during total liquid ventilation. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(10):964–975.
25. Rambaud J., Lidouren F., Sage M., Kohlhauer M., Nadeau M., Fortin-Pellerin É., et al. Hypothermic total liquid ventilation after experimental aspiration-associated acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):57. doi: 10.1186/s13613-018-0404-8.
26. Kohlhauer M., Lidouren F., Remy-Jouet I., Mongardon N., Adam C., Bruneval P., et al. Hypothermic total liquid ventilation is highly protective through cerebral hemodynamic preservation and sepsis-like mitigation after asphyxial cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2015;43(10):e420–e430. doi: 10.1097/CCM.0000000000001131.
27. Kohlhauer M., Berdeaux A., Kerber R.E., Micheau P., Ghaleh B., Tissier R. Liquid ventilation for the induction of ultrafast hypothermia in resuscitation sciences: a review. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2016;6(2):63–70.
28. Kohlhauer M., Boissady E., Lidouren F., de Rochefort L., Nadeau M., Rambaud J., et al. A new paradigm for lung-conservative total liquid ventilation. *EBioMedicine.* 2019;52:102365. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.08.026.
29. Tissier R., Taccone F.S., Lamhaut L., Vicaud E., Paublant F., Ricard J.D., et al. Design of the OverCool study: lung-conservative liquid ventilation for the induction of ultra-rapid cooling after cardiac arrest. *Resusc Plus.* 2025;23:100926. doi: 10.1016/j.resplu.2025.100926.
30. Chenoune M., de Rochefort L., Bruneval P., Lidouren F., Kohlhauer M., Seemann A., et al. Evaluation of lung recovery after static administration of three different perfluorocarbons in pigs. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2014;15:53. doi: 10.1186/2050-6511-15-53.
31. Watanabe K., Bois A., Lidouren F., Daou Y.A.Z., Jendoubi A., Gaborieau B., et al. Total liquid ventilation in a porcine model of severe acute respiratory distress syndrome using a new generation of liquid ventilator. *Intensive Care Med Exp.* 2025;13:95. doi: 10.1186/s40635-025-00799-

32. Sage M., Stowe S., Adler A., Forand-Choinière C., Nadeau M., Berger C., et al. Perflubron distribution during transition from gas to total liquid ventilation. *Front Physiol.* 2018;9:1723. doi: 10.3389/fphys.2018.01723.

33. Morin C., Simard É., See W., Sage M., Imane R., Nadeau C., et al. Total liquid ventilation in an ovine model of extreme prematurity: a randomized study. *Pediatr Res.* 2024;95(4):974–980. doi: 10.1038/s41390-023-02841-6.

34. Sage M., Nadeau M., Forand-Choinière C., Mousseau J., Vandamme J., Berger C., et al. Assessing the impacts of total liquid ventilation on left ventricular diastolic function in a model of neonatal respiratory distress syndrome. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191885. doi: 10.1371/journal.pone.0191885.

35. Avoine O., Bosse D., Beaudry B., Beaulieu A., Albadine R., Praud J.P., et al. Total liquid ventilation efficacy in an ovine model of severe meconium aspiration syndrome. *Crit Care Med.* 2011;39(5):1097–1103. doi: 10.1097/CCM.0b013e31820ead1a.

36. Бонитенко Е.Ю., Белякова Н.А., Баринов В.А., и др. Применение перфторуглеродов при лечении тяжелой бронхолегочной патологии. Часть I: классификация методов (аналитический обзор). *Медлайн.ру (Medline.ru).* 2023;24:1368–1397.

37. Бонитенко Е.Ю., Белякова Н.А., Баринов В.А., Буров А.А. Применение перфторуглеродов при лечении тяжелой бронхолегочной патологии. Часть II: частичная жидкостная вентиляция легких (аналитический обзор). *Медлайн.ру (Medline.ru).* 2023;24:1494–1552.

38. Баринов В.А., Бонитенко Е.Ю., Гладчук А.С., Белякова Н.А. Применение перфторуглеродов при лечении тяжелой бронхолегочной патологии. Часть III: таргетная доставка лекарственных средств (аналитический обзор). *Медлайн.ру (Medline.ru).* 2024;25:71–101.

39. Бонитенко Е.Ю., Белякова Н.А., Буров А.А., Бала А.М. Применение перфторуглеродов при лечении тяжелой бронхолегочной патологии. Часть IV: бронхоальвеолярный лаваж (аналитический обзор). *Медлайн.ру (Medline.ru).* 2026;27:746–776.

40. Бонитенко Е.Ю., Исабеков Н.Р., Тоньшин А.А., Макаров А.Ф., Котский М.А., Каниболоцкий А.А., и др. Применение жидкостной вентиляции для лечения токсического отека легких. *Медлайн.ру (Medline.ru).* 2026;27:230–257.

41. Wemhöner A., Hackspiel I., Hobi N., Ravasio A., Haller T., Rüdiger M. Effects of perfluorocarbons on surfactant exocytosis and membrane properties in isolated alveolar type II cells.

Respir Res. 2010;11:52. doi: 10.1186/1465-9921-11-52.

42. Morin C., Stowe S., Alain C., See W., Sage M., Nadeau C., et al. Conventional vs high-frequency ventilation for weaning from total liquid ventilation in lambs. *Respir Physiol Neurobiol.* 2022;299:103867. doi: 10.1016/j.resp.2022.103867.

43. See W., Morin C., Sage M., Stowe S., Gohier C., Nault S., et al. Air distribution within the lungs after total liquid ventilation in a neonatal ovine model. *Respir Physiol Neurobiol.* 2021;290:103666. doi: 10.1016/j.resp.2021.103666.

44. Баринов В.А., Островидова Е.В., Белякова Н.А., и др. Оценка показателей фармакокинетики перфтордекалина в цельной крови и в легких крыс при однократном эндотрахеальном и внутрижелудочном введении. *Медлайн.ру (Medline.ru).* 2022;23(43):722–732.

45. Shaffer T.H., Wolfson M.R., Greenspan J.S, et al. Liquid ventilation in premature lambs: uptake, biodistribution and elimination of perfluorodecalin liquid. *Pediatr Res.* 1996;39(4 Pt 2):103A. doi: 10.1203/00006450-199604001-00603.

46. Reickert CA, Pranikoff T, Overbeck MC, 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. doi: 10.1378/chest.119.2.515.

47. Sage M., See W., Nault S., Morin C., Michalski C., Chabot B., et al. Effect of low versus high tidal-volume total liquid ventilation on pulmonary inflammation. *Front Physiol.* 2020;11:603. doi: 10.3389/fphys.2020.00603.

48. Marraro G., Bonati M., Ferrari A., Barzaghi M.M., Pagani C., Bortolotti A., et al. Perfluorocarbon broncho-alveolar lavage and liquid ventilation versus saline broncho-alveolar lavage in adult guinea pig experimental model of meconium inhalation. *Intensive Care Med.* 1998;24(5):501–508.

49. Kuo C.Y., Hsueh C., Wang C.R. Liquid ventilation for treatment of meconium aspiration syndrome in a piglet model. *J Formos Med Assoc.* 1998;97(6):392–399.

50. Rey-Santano C., Mielgo V.E., Gastiasoro E., Alvarez-Diaz F.J., Lafuente H., Valls-i-Soler A., et al. Comparative effects of bronchoalveolar lavage with saline, surfactant, or perfluorocarbon in experimental meconium aspiration syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(3):e187–e194. doi: 10.1097/PCC.0b013e318238b17f.

51. Dargaville P.A., Mills J.F., Copnell B., Loughnan P.M., McDougall P.N., Morley C.J., et al. Therapeutic lung lavage in the piglet model of meconium aspiration syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(4):456–463. doi: 10.1164/rccm.200211-1321OC.

52. Исабеков Н.Р., Тоньшин А.А., Крикунов О.В., Бонитенко Е.Ю. Применение газожидкостной искусственной вентиляции легких при остром ингаляционном отравлении хлором (экспериментальное исследование). *Медицина труда и промышленная экология*. 2025;65(1):4–17. doi: 10.31089/1026-9428-2025-65-1-4-17.

53. Исабеков Н.Р., Тоньшин А.А., Бонитенко Е.Ю. Обоснование возможности использования жидкостной искусственной вентиляции легких для лечения острого респираторного дистресс-синдрома токсического генеза. *Медицина труда и промышленная экология*. 2024;64(8):506–517. doi:10.31089/1026-9428-2024-64-8-506-517.

54. Gross G.W., Greenspan J.S., Fox W.W., Rubenstein S.D., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Use of liquid ventilation with perflubron during extracorporeal membrane oxygenation: chest radiographic appearances. *Radiology*. 1995;194(3):717–720. doi:10.1148/radiology.194.3.7862968

55. Lindén V.B., Lidegran M.K., Frisén G., Dahlgren P., Frenckner B.P., Larsen F. ECMO in ARDS: a long-term follow-up study regarding pulmonary morphology and function and health-related quality of life. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(4):489–495.

56. Hirschl R.B., Parent A., Tooley R., Shaffer T.H., Wolfson M., Bartlett R.H. Lung management with perfluorocarbon liquid ventilation improves pulmonary function and gas exchange during extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*. 1994;22(4):1389–1396.

57. Kacmarek R.M., Wiedemann H.P., Lavin P.T., Wedel M.K., Tütüncü A.S., Slutsky A.S. Partial liquid ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):882–889. doi: 10.1164/rccm.200508-1196OC.

References

1. Brown J.K., Haft J.W., Bartlett R.H., Hirschl R.B. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: extracorporeal life support and liquid ventilation for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27(4):416–425. doi: 10.1055/s-2006-948295.

2. Weis C.M., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Liquid-assisted ventilation: physiology and clinical application. *Ann Med*. 1997;29(6):509–517. doi: 10.3109/07853899709007475.

3. Wolfson M.R., Greenspan J.S., Shaffer T.H. Liquid-assisted ventilation: an alternative respiratory modality. *Pediatr Pulmonol*. 1998;26(1):42–63. doi: 10.1002/(SICI)1099-0496(199807)26:1<42::AID-PPUL8>3.0.CO;2-K.

4. Wolfson M.R., Shaffer T.H. Liquid-assisted ventilation: an update. *Eur J Pediatr*. 1999;158(Suppl 1):S27–S31. doi: 10.1007/PL00014317.

5. Shaffer T.H., Wolfson M.R., Greenspan J.S. Liquid ventilation: current status. *Pediatr Rev.* 1999;20(12):e134–e142. doi: 10.1542/pir.20-12-e134.
6. Greenspan J.S., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Liquid ventilation. *Semin Perinatol.* 2000;24(6):396–405. doi: 10.1053/sper.2000.20092.
7. Kylstra J.A., Tissing M.O., van der Maën A. Of mice as fish. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1962;8:378–383.
8. Kylstra J.A., Paganelli C.V., Lanphier E.H. Pulmonary gas exchange in dogs ventilated with hyperbarically oxygenated liquid. *J Appl Physiol.* 1966;21(1):177–184. doi: 10.1152/jappl.1966.21.1.177.
9. Clark L.C. Jr, Gollan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science.* 1966;152(3730):1755–1756. doi: 10.1126/science.152.3730.1755.
10. Riess J.G. Understanding the fundamentals of perfluorocarbons and perfluorocarbon emulsions relevant to in vivo oxygen delivery. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 2005;33(1):47–63. doi: 10.1081/BIO-200046659.
11. Koen P.A., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Fluorocarbon ventilation: maximal expiratory flows and CO₂ elimination. *Pediatr Res.* 1988;24(3):291–296. doi: 10.1203/00006450-198809000-00003.
12. Lowe C., Tuma R.F., Sivieri E.M., Shaffer T.H. Liquid ventilation: cardiovascular adjustments with secondary hyperlactatemia and acidosis. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1979;47(5):1051–1057. doi: 10.1152/jappl.1979.47.5.1051.
13. Lowe C.A., Shaffer T.H. Pulmonary vascular resistance in the fluorocarbon-filled lung. *J Appl Physiol.* 1986;60(1):154–159. doi: 10.1152/jappl.1986.60.1.154.
14. Costantino M.L., Micheau P., Shaffer T.H., Tredici S., Wolfson M.R. Clinical design functions: round table discussions on the bioengineering of liquid ventilators. *ASAIO J.* 2009;55(2):206–208.
15. Hirschl R.B., Grover B., McCracken M., Wolfson M.R., Shaffer T.H., Bartlett R.H. Oxygen consumption and carbon dioxide production during liquid ventilation. *J Pediatr Surg.* 1993;28(4):513–519. doi: 10.1016/0022-3468(93)90608-N.
16. Baba Y., Brant D., Brah S.S., Grotberg J., Bartlett R.H., Hirschl R.B. Assessment of the development of choked flow during total liquid ventilation. *Crit Care Med.* 2004;32(1):201–208. doi: 10.1097/01.CCM.0000104918.48411.91.
17. Meinhardt J.P., Sawada S., Quintel M., Hirschl R.B. Comparison of static airway pressures during total liquid ventilation while applying different expiratory modes and time patterns. *ASAIO J.*

2004;50(1):68–75. doi: 10.1097/01.MAT.0000104821.51259.F9.

18. Foley D.S., Brah R., Bull J.L., Brant D.O., Grotberg J.B., Hirschl R.B. Total liquid ventilation: dynamic airway pressure and the development of expiratory flow limitation. *ASAIO J.* 2004;50(5):485–490.

19. Bull J.L., Foley D.S., Bagnoli P., Tredici S., Brant D.O., Hirschl R.B. Location of flow limitation in liquid-filled rabbit lungs. *ASAIO J.* 2005;51(6):781–788.

20. Komori E., Tredici S., Bull J.L., Grotberg J.B., Reickert C.A., Brant D.O., et al. Expiratory flow limitation during gravitational drainage of perfluorocarbons from liquid-filled lungs. *ASAIO J.* 2005;51(6):795–801.

21. Bull J.L., Tredici S., Fujioka H., Komori E., Grotberg J.B., Hirschl R.B. Effects of respiratory rate and tidal volume on gas exchange in total liquid ventilation. *ASAIO J.* 2009;55(4):373–381. doi: 10.1097/MAT.0b013e3181a793b5.

22. Wolfson M.R., Hirschl R.B., Jackson J.C., Gauvin F., Foley D.S., Lamm W.J.E., et al. Multicenter comparative study of conventional mechanical gas ventilation to tidal liquid ventilation in oleic acid injured sheep. *ASAIO J.* 2008;54(3):256–269.

23. Pohlmann J.R., Brant D.O., Daul M.A., Reoma J.L., Kim A.C., Osterholzer K.R., et al. Total liquid ventilation provides superior respiratory support to conventional mechanical ventilation in a large animal model of severe respiratory failure. *ASAIO J.* 2011;57(1):1–8.

24. Tsagogiorgas C., Alb M., Herrmann P., Quintel M., Meinhardt J.P. Cardiopulmonary function and oxygen delivery during total liquid ventilation. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46(10):964–975.

25. Rambaud J., Lidouren F., Sage M., Kohlhauer M., Nadeau M., Fortin-Pellerin É., et al. Hypothermic total liquid ventilation after experimental aspiration-associated acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2018;8(1):57. doi: 10.1186/s13613-018-0404-8.

26. Kohlhauer M., Lidouren F., Remy-Jouet I., Mongardon N., Adam C., Bruneval P., et al. Hypothermic total liquid ventilation is highly protective through cerebral hemodynamic preservation and sepsis-like mitigation after asphyxial cardiac arrest. *Crit Care Med.* 2015;43(10):e420–e430. doi: 10.1097/CCM.0000000000001131.

27. Kohlhauer M., Berdeaux A., Kerber R.E., Micheau P., Ghaleh B., Tissier R. Liquid ventilation for the induction of ultrafast hypothermia in resuscitation sciences: a review. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2016;6(2):63–70.

28. Kohlhauer M., Boissady E., Lidouren F., de Rochefort L., Nadeau M., Rambaud J., et al. A new paradigm for lung-conservative total liquid ventilation. *EBioMedicine.* 2019;52:102365. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.08.026.

29. Tissier R., Taccone F.S., Lamhaut L., Vicaud E., Paublant F., Ricard J.D., et al. Design of the OverCool study: lung-conservative liquid ventilation for the induction of ultra-rapid cooling after cardiac arrest. *Resusc Plus*. 2025;23:100926. doi: 10.1016/j.resplu.2025.100926.
30. Chenoune M., de Rochefort L., Bruneval P., Lidouren F., Kohlhauer M., Seemann A., et al. Evaluation of lung recovery after static administration of three different perfluorocarbons in pigs. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:53. doi: 10.1186/2050-6511-15-53.
31. Watanabe K., Bois A., Lidouren F., Daou Y.A.Z., Jendoubi A., Gaborieau B., et al. Total liquid ventilation in a porcine model of severe acute respiratory distress syndrome using a new generation of liquid ventilator. *Intensive Care Med Exp*. 2025;13:95. doi: 10.1186/s40635-025-00799-9.
32. Sage M., Stowe S., Adler A., Forand-Choinière C., Nadeau M., Berger C., et al. Perflubron distribution during transition from gas to total liquid ventilation. *Front Physiol*. 2018;9:1723. doi: 10.3389/fphys.2018.01723.
33. Morin C., Simard É., See W., Sage M., Imane R., Nadeau C., et al. Total liquid ventilation in an ovine model of extreme prematurity: a randomized study. *Pediatr Res*. 2024;95(4):974–980. doi: 10.1038/s41390-023-02841-6.
34. Sage M., Nadeau M., Forand-Choinière C., Mousseau J., Vandamme J., Berger C., et al. Assessing the impacts of total liquid ventilation on left ventricular diastolic function in a model of neonatal respiratory distress syndrome. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191885. doi: 10.1371/journal.pone.0191885.
35. Avoine O., Bosse D., Beaudry B., Beaulieu A., Albadine R., Praud J.P., et al. Total liquid ventilation efficacy in an ovine model of severe meconium aspiration syndrome. *Crit Care Med*. 2011;39(5):1097–1103. doi: 10.1097/CCM.0b013e31820ead1a.
36. Bonitenko E.U., Belyakova N.A., Barinov V.A., et al. Application of perfluorocarbons in the treatment of severe bronchopulmonary pathology. Part I: Classification of methods (analytical review). *Medline.ru*. 2023;24:1368–1397. (In Russian).
37. Bonitenko E.U., Belyakova N.A., Barinov V.A., Burov A.A. Application of perfluorocarbons in the treatment of severe bronchopulmonary pathology. Part II: Partial fluid ventilation (policy review). *Medline.ru*. 2023;24:1494–1552. (In Russian).
38. Barinov V.A., Bonitenko E.U., Gladchuk A.S., Belyakova N.A. Application of perfluorocarbons in the treatment of severe bronchopulmonary pathology. Part III: Targeted drug delivery (analytical review). *Medline.ru*. 2024; 25:71–101. (In Russian).
39. Bonitenko E.U., Belyakova N.A., Burov A.A., Bala A.M. Use of perfluorocarbons in the

treatment of severe bronchopulmonary pathology. Part IV: bronchoalveolar lavage (analytical review). *Medline.ru*. 2026;27:746–776. (In Russian).

40. Bonitenko E.U., Isabekov N.R., Tonshin A.A., et al. Application of liquid ventilation for the treatment of toxic pulmonary edema. *Medline.ru*. 2026;27:230–257. (In Russian).

41. Wemhöner A., Hackspiel I., Hobi N., Ravasio A., Haller T., Rüdiger M. Effects of perfluorocarbons on surfactant exocytosis and membrane properties in isolated alveolar type II cells. *Respir Res*. 2010;11:52. doi: 10.1186/1465-9921-11-52.

42. Morin C., Stowe S., Alain C., See W., Sage M., Nadeau C., et al. Conventional vs high-frequency ventilation for weaning from total liquid ventilation in lambs. *Respir Physiol Neurobiol*. 2022;299:103867. doi: 10.1016/j.resp.2022.103867.

43. See W., Morin C., Sage M., Stowe S., Gohier C., Nault S., et al. Air distribution within the lungs after total liquid ventilation in a neonatal ovine model. *Respir Physiol Neurobiol*. 2021;290:103666. doi: 10.1016/j.resp.2021.103666.

44 Barinov V.A., Ostrovidova E.V., Belyakova N.A., et al. Evaluation of perfluorodecalin pharmacokinetics in whole blood and in the lungs of rats with single endotracheal and intragastric administration. *Medline.ru*. 2022; 23(43):722–732. (In Russian).

45. Shaffer T.H., Wolfson M.R., Greenspan J.S., et al. Liquid ventilation in premature lambs: uptake, biodistribution and elimination of perfluorodecalin liquid. *Pediatr Res*. 1996;39(4 Pt 2):103A. doi: 10.1203/00006450-199604001-00603.

46. 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. doi: 10.1378/chest.119.2.515.

47. Sage M., See W., Nault S., Morin C., Michalski C., Chabot B., et al. Effect of low versus high tidal-volume total liquid ventilation on pulmonary inflammation. *Front Physiol*. 2020;11:603. doi: 10.3389/fphys.2020.00603.

48. Marraro G., Bonati M., Ferrari A., Barzaghi M.M., Pagani C., Bortolotti A., et al. Perfluorocarbon broncho-alveolar lavage and liquid ventilation versus saline broncho-alveolar lavage in adult guinea pig experimental model of meconium inhalation. *Intensive Care Med*. 1998;24(5):501–508.

49. Kuo C.Y., Hsueh C., Wang C.R. Liquid ventilation for treatment of meconium aspiration syndrome in a piglet model. *J Formos Med Assoc*. 1998;97(6):392–399.

50. Rey-Santano C., Mielgo V.E., Gastiasoro E., Alvarez-Diaz F.J., Lafuente H., Valls-i-Soler A., et al. Comparative effects of bronchoalveolar lavage with saline, surfactant, or perfluorocarbon in

experimental meconium aspiration syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(3):e187–e194. doi: 10.1097/PCC.0b013e318238b17f.

51. Dargaville P.A., Mills J.F., Copnell B., Loughnan P.M., McDougall P.N., Morley C.J., et al. Therapeutic lung lavage in the piglet model of meconium aspiration syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(4):456–463. doi: 10.1164/rccm.200211-1321OC.

52. Isabekov N.R., Tonshin A.A., Krikunov O.V., Bonitenko E.U. The use of gas-liquid artificial lung ventilation in acute inhalation chlorine poisoning (experimental study). *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2025;65(1):4-17. doi: 10.31089/1026-9428-2025-65-1-4-17. (In Russian).

53. Isabekov N.R., Tonshin A.A., Bonitenko E.U. Justification of the possibility of using liquid artificial lung ventilation for the treatment of acute respiratory distress syndrome of toxic genesis. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2024;64(8):506-517. doi: 10.31089/1026-9428-2024-64-8-506-517. (In Russian).

54. Gross G.W., Greenspan J.S., Fox W.W., Rubenstein S.D., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Use of liquid ventilation with perflubron during extracorporeal membrane oxygenation: chest radiographic appearances. *Radiology*. 1995;194(3):717–720. doi:10.1148/radiology.194.3.7862968

55. Lindén V.B., Lidegran M.K., Frisén G., Dahlgren P., Frenckner B.P., Larsen F. ECMO in ARDS: a long-term follow-up study regarding pulmonary morphology and function and health-related quality of life. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009;53(4):489–495.

56. Hirschl R.B., Parent A., Tooley R., Shaffer T.H., Wolfson M., Bartlett R.H. Lung management with perfluorocarbon liquid ventilation improves pulmonary function and gas exchange during extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol*. 1994;22(4):1389–1396.

57. Kacmarek R.M., Wiedemann H.P., Lavin P.T., Wedel M.K., Tütüncü A.S., Slutsky A.S. Partial liquid ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):882–889. doi: 10.1164/rccm.200508-1196OC.