

Г. Н. Затовка, С. А. Дугинова, А. А. Сафаров, М. В. Нечаева, Е. Н. Блауберг
ЛЕЧЕНИЕ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА У НОВОРОЖДЕННЫХ
С ПРИМЕНЕНИЕМ СУРФАКТАНТА BL

Областной родильный дом № 1, Калининград

SURFACTANT BL TREATMENT FOR NEONATAL RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

G. N. Zatovka, S. A. Duginova, A. A. Safarov, M. V. Nechayeva, Ye. N. Blauberger

The paper presents the results of use of the Russian drug Surfactant BL as part of complex intensive care of respiratory distress syndrome (RDS) in the premature newborn. The drug was used in 45 children (a study group). A control group comprised 52 children with RDS who had undergone a course of therapy before the use of the drug at our clinic. Statistical analysis indicated the practical uniformity of the study and control groups. Particular emphasis was laid on the study of changes in the parameters of blood oxygenation and those of artificial ventilation (AV) regimens in both groups of children. The study demonstrated that in the Surfactant BL-treated patients, blood oxygenation (pO_2 , $A-aDO_2$, respiratory coefficient) improved much more rapidly and, from the end of the first day of treatment to the termination of therapy in the intensive care unit of a maternity hospital, the mean values of these parameters remained statistically significantly better than those in the controls. In the study group, under AV, insufflated gas FiO_2 could be reduced more rapidly and by a large quantity and some other AV parameters "attenuated". Analyzing the outcome of treatment of neonatal infants with RDS has indicated that Surfactant BL has a statistically significant advantage in the positive outcomes of treatment in a group of patients treated with this agent as part of complex intensive care.

Респираторный дистресс-синдром (РДС) новорожденных — полиэтиологическое состояние, характеризующееся острой дыхательной недостаточностью и артериальной гипоксемией и развивающееся преимущественно у недоношенных новорожденных в первые часы жизни вследствие структурно-функциональной незрелости легких.

Определяющим фактором развития РДС является гестационный возраст: чем меньше срок гестации, тем выше риск развития РДС.

Основным звеном в патогенезе развития РДС является первичный недостаток системы сурфактанта в сочетании с вторичным нарушением синтеза или повышенной деградацией фосфатидилхолинов [1—3].

Развитию заболевания способствуют такие анатомо-физиологические особенности недоношенных новорожденных, как небольшой диаметр альвеол, низкая функциональная остаточная емкость легких, склонность к ателектазированию пораженных участков легких, обусловленная увеличением сил поверхностного натяжения из-за отсутствия сурфактанта.

Альвеолярный ателектаз, образование гиалиновых мембран и интерстициальный отек обуславливают уменьшение податливости легких и, следовательно, необходимость в большем альвеолоплевральном градиенте давления для заполнения альвеол вдыхаемым воздухом. Повышенное поверхностное натяжение в альвеолах приводит к их экспираторному коллапсу с появлением зон гиповентиляции, нарушению вентиляционно-перфузионных отношений в легких, что в свою очередь ведет к значительному повышению работы дыхания.

В связи с этим развивающиеся гипоксемия, гиперкарбия и ацидоз в свою очередь приводят к спазму артериол, повышению легочного сосудистого сопротивления и шунтированию крови через фетальные коммуникации. Снижение легочного кровотока приводит к ишемии альвеолоцитов и эндотелия сосудов, что вызывает трансудацию белков плазмы в интерстициальное пространство и просвет альвеол.

Основная роль сурфактанта заключается в снижении сил поверхностного натяжения в альвеолах, что обуславливает стабилизацию альвеолярно-

Общая характеристика обследованных новорожденных ($M \pm m$)

Показатель	С сурфактантом BL (n = 45)	σ	Без сурфактанта BL (n = 52)	σ	ρ
Масса тела при рождении, г	2101,2 ± 64,46	447	2051,5 ± 50,51	364	0,6
Рост, см	43,7 ± 0,41	2,8	43,8 ± 0,41	3,0	0,3
Гестационный возраст, нед	32,3 ± 0,28	2,0	32,5 ± 0,28	2,0	0,98
Пол:					
мальчики	33 (73,3%)		31 (59,6%)		
девочки	15 (33,3%)		21 (40,3%)		
Оценка по шкале Апгар, балл:					
на 1-й минуте	5,0 ± 0,17	1,3	4,9 ± 0,18	1,3	0,76
на 5-й минуте	6,7 ± 0,09	0,77	6,8 ± 0,06	0,4	0,68
Начало ИВЛ:					
с рождения	34 (75,5%)		34 (64,3%)		
через 4—8 ч после рождения	5 (11,1%)		4 (7,1%)		
через 8 ч и более после рождения	6 (13,3%)		14 (28,1%)		

го объема и препятствует развитию экспираторного коллапса.

Несмотря на существенные достижения в изучении вопросов этиологии и патогенеза заболевания, разработка современных методов терапии, заболеваемость и летальность от РДС остаются высокими. По данным Минздравсоцразвития РФ, заболевание развивается у 1% всех недоношенных новорожденных, при этом летальность составляет 12,4%¹ [5].

Для восстановления монослоя фосфолипидов и нормализации содержания дипальмитоилфосфатидилхолина на поверхности альвеолярного эпителия, снижения поверхностного натяжения в начале вдоха, предотвращения коллапса альвеол и ателектазирования в современной неонатологической практике применяется экзогенный сурфактант [4, 6—8].

Целью данного исследования явилось изучение эффективности применения отечественного препарата Сурфактант BL при лечении РДС новорожденных.

Материал и методы. В детском отделении реанимации областного родильного дома № 1 Калининграда за период с января 2003 г. по декабрь 2004 г. Сурфактант BL был применен в комплексе лечения РДС у 45 недоношенных новорожденных, которые составили группу исследования. Это были дети со сроками гестации от 29 до 35 нед и массой тела при рождении от 1330 до 3400 г.

В контрольную группу вошли 52 ребенка (гестационный возраст от 29 до 35 нед, масса тела при рождении 1400—2650 г), находившихся в отделении детской реанимации в 2001—2003 гг. с диагнозом: РДС 3-й степени, которым была проведена стандартная терапия РДС, аналогичная терапии в исследуемой группе, но без применения сурфактанта. Сравнительная характеристика новорожденных, получивших сурфактант BL, и группы контроля приведена в табл. 1.

Из табл. 1 видно, что по основным характеристикам контрольная и исследуемая группы детей были одинаковы или являются двумя выборками одной генеральной совокупности.

Лечение осуществлялось согласно общепринятому стандарту ведения недоношенного новорожденного².

Показанием к введению сурфактанта BL явился комплекс признаков:

1. Клинические и рентгенологические симптомы РДС.
2. Гестационный возраст 29—35 нед.

¹О применении препарата Сурфактант BL в неонатологической практике. Информац. письмо МЗ и СЗ РФ от 04.02.04.

²Принципы ведения новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДС). Метод. рек. / Под ред. члена-корр. РАМН Н. Н. Володина, 2002 г.

3. Постнатальный возраст до 24 ч.

4. Дыхательная недостаточность, требующая проведения ИВЛ в режиме IPPV с FiO₂, как правило, превышающее 0,40, в первые 24 ч жизни.

5. Отсутствие признаков врожденной инфекции.

6. Отсутствие врожденных пороков развития.

Перед введением препарата мы соблюдали следующие условия: отсутствие у больных гиповолемического шока, гипогликемии; наличие стабильной центральной и периферической гемодинамики на уровне нормодинамии; наличие нормотермии; необходимость проведения ИВЛ в режиме контролируемой вентиляции с полным медикаментозным исключением самостоятельного дыхания.

Признаки нарушений центральной и периферической гемодинамики, гипотермии, отека головного мозга, анемии явились противопоказаниями для введения сурфактанта. В этих случаях введение препарата откладывалось до устранения или регресса этих состояний.

Методика введения препарата. Введение сурфактанта BL (в средней дозе 70 мг/кг) осуществляли в следующие сроки: через 1,5—3 ч после рождения — 26 детей (57,7%); 4—8 ч после рождения — 11 детей (24,4%); 9,5—12 ч — 5 детей (11,1%); 15—24 ч после рождения — 3 ребенка (6,7%).

Кратность введения: 20 (44,4%) детей получали сурфактант однократно, 25 (55,5%) детям потребовалось 2-кратное введение препарата. Через 4 и 8 ч после первого введения сурфактанта проводили оценку газового состава крови и параметров вентиляции. При улучшении оксигенации крови, нормализации кислотно-основного состояния, возможности уменьшения жесткости параметров вентиляции или необходимости применения переходных режимов ИВЛ повторно сурфактант не вводили. Сохраняющиеся гипоксемия и ацидоз, жесткие параметры ИВЛ требовали повторного введения препарата. Срок до повторного введения колебался от 8 до 12 ч после окончания первого.

Препарат в виде водной эмульсии вводили шприцевым насосом эндотрахеально через коннектор "Glaxo Wellcome" с боковым отверстием в течение 2,5—3 ч без разгерметизации контура при объемной вентиляции в режиме IPPV аппаратом "Secrist Millenium".

Новорожденные (группа исследования), получившие сурфактант BL, поделены на 2 подгруппы: 1-я — новорожденные,

Таблица 2

Сравнительная характеристика подгрупп ($M \pm m$)

Параметр	Сурфактант BL	
	1-я подгруппа (n = 20)	2-я подгруппа (n = 25)
Масса тела, г	1872,68 ± 143,6	2062,22 ± 82,09
Срок гестации, нед	32,16 ± 0,57	32,07 ± 0,31
Оценка по Апгар (1-я подгруппа)	5,55 ± 0,23	4,7 ± 0,22
Оценка по Апгар (2-я подгруппа)	7,05 ± 0,05	6,6 ± 0,11
Шкала Сильверманна	6,05 ± 0,39	7,18 ± 0,19
Доза сурфактанта, мг/кг	72,8 ± 3,23	75,6 ± 2,8

Исходные параметры ИВЛ

Показатель	С сурфактантом BL (n = 45)	σ	Без сурфактанта BL (n = 52)	σ	ρ	F
Режим	IPPV		IPPV			
f, мин ⁻¹	52,4 ± 1,5	9,5	48,5 ± 0,93	6,6	0,02	2,09
PEEP, мм вод. ст.	2,36 ± 0,067	0,43	2,16 ± 0,069	0,49	0,04	1,3
Pip, см вод. ст.	21,1 ± 0,44	2,82	22,38 ± 0,55	3,9	0,09	1,91
Tin, с	0,42 ± 0,009	0,06	0,41 ± 0,007	0,05	0,39	1,05
FiO ₂	0,63 ± 0,02	0,12	0,65 ± 0,024	0,17	0,52	1,85

получившие сурфактант BL однократно; 2-я — новорожденные, получившие сурфактант BL двукратно.

Достоверных различий по сроку гестации между детьми обеих подгрупп не было. Меньшая масса тела при рождении отмечалась в 1-й подгруппе и составила в среднем 1872 г (табл. 2).

Имелись различия в исходном состоянии новорожденных. Для пациентов, получивших сурфактант BL дважды, были характерны низкие оценки по шкале Апгар при рождении и на 5-й минуте после рождения в среднем соответственно 4,7 и 6,6 балла. 5 (20%) новорожденных родились с клиническими признаками гиповолемического шока, 1 ребенок — с анемией тяжелой степени, еще у 1 ребенка наряду с клиникой РДС имелись симптомы врожденного перикардита. Во 2-й подгруппе не было новорожденных с признаками гиповолемического шока, но также был 1 ребенок с анемией тяжелой степени.

Отмечены существенные различия в сроках перевода новорожденных на продленную ИВЛ. В подгруппе детей, получивших сурфактант дважды, сразу после рождения интубированы и переведены на ИВЛ 24 (96%) ребенка, 1 ребенок переведен на ИВЛ через 8 ч после рождения. В подгруппе однократного применения сурфактанта с рождения на ИВЛ находилось 10 (50%) новорожденных, а у 10 (50%) детей клинические признаки РДС, потребовавшие проведения ИВЛ, развились через 4—8 ч после рождения.

Методы оценки изменений состояния больного. Для оценки проводимой терапии и эффективности применения сурфактанта BL использовались следующие методы: 1) клиническая оценка состояния больного; 2) измерение парциального давления кислорода и углекислого газа в крови; 3) исследование КОС; 4) регистрация изменений основных гемодинамических показателей: частоты пульса, АД; 5) неинвазивное измерение насыщения гемоглобина кислородом; 6) регистрация необходимых изменений характера ИВЛ: режимов IPPV, SIMV, A/C, параметров — частоты аппаратных вдохов, концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси, максимального давления в конце вдоха, положительного давления в конце выдоха, времени вдоха.

Изменение режимов и параметров ИВЛ проводили на основании анализа изменений клинического статуса ребенка, газового состава и КОС крови.

С помощью технологии ион-селективных электродов на анализаторе "Easy Blood Gas" проводилось измерение активности ионов водорода, парциального давления двуокиси углерода, кислорода крови с последующим расчетом параметров КОС: бикарбоната, общей двуокиси углерода, избытка оснований крови (BEb), избытка оснований во внеклеточной жидкости, стандартного бикарбоната, насыщения кислородом при P₅₀, альвеолярно-артериального кислородного градиента (A-a DO₂), респираторного коэффициента (RI).

Показатели газообмена оценивались перед введением сурфактанта в исследуемой группе и перед началом ИВЛ в группе контроля. В дальнейшем в 1-е сутки терапии они регистрировались через 4, 8, 12, 24 ч, в последующие дни продолжения ИВЛ — через 12 ч на протяжении всего срока протезирования

дыхательной функции. Максимальный срок пребывания на ИВЛ в родильном доме составил 168 ч.

Регистрация показателей ИВЛ проводилась через каждые 4 ч в течение всего срока проведения респираторной терапии.

Полученные результаты обработаны методами дескриптивной и непараметрической статистики с использованием пакета программ "Statistica 6.0".

Результаты исследований и их обсуждение. Во время введения препарата Сурфактант BL мы не наблюдали ни одного осложнения. Синхронизация пациентов с респиратором была удовлетворительной, кашлевой рефлекс отсутствовал, заброса препарата в дыхательный контур не отмечалось.

После проявления симптомов РДС у детей исследуемой и контрольной групп всем больным было начато проведение ИВЛ в режиме IPPV с исходными величинами параметров, близкими к рекомендуемыми в отечественной и зарубежной литературе [4]. Статистический анализ показал отсутствие различий средних величин Pip, Tin, FiO₂ параметров ИВЛ у детей обеих групп и до введения сурфактанта в исследуемой группе. Дисперсионный анализ показал случайный характер различия величин PEEP, несмотря на его достоверность. Различия средних величин частоты аппаратных дыхательных циклов было достоверным и неслучайным. Фактор, повлиявший на это различие, мы выявить не смогли (табл. 3).

На фоне указанных параметров ИВЛ средние величины исходных показателей КОС и парциального давления кислорода были практически одинаковыми в обеих группах больных. Сравнение других показателей оксигенации и вентиляции в обеих группах показало наличие тенденции к большим величинам гиперкарбии и альвеолярно-артериальной разницы по кислороду в исследуемой группе. Дискриминантный анализ позволяет думать о неслучайном характере этой тенденции (табл. 4). Можно предполагать, что фактором, повлиявшим на это, могла являться большая степень интерстициального отека легочной ткани у пациентов ис-

Таблица 4

Показатели газового состава крови больных в начале лечения до введения сурфактанта в исследуемой группе

Показатель	С сурфактантом BL (n = 45)	σ	Без сурфактанта BL (n = 52)	σ	ρ	F
pH	7,23 ± 0,01	0,09	7,26 ± 0,01	0,07	0,13	1,91
pO ₂ , мм рт. ст.	33,56 ± 1,99	12,28	36,5 ± 2,33	11,7	0,33	1,1
pCO ₂ , мм рт. ст.	47,1 ± 2,24	15,3	46,0 ± 1,95	9,8	0,5	2,45
BEb	-7,0 ± 0,53	3,5	-6,34 ± 0,5	2,5	0,1	1,92
RI	8,0 ± 1,38	10,3	5,89 ± 1,53	7,67	0,54	1,8
A-aDO ₂ , мм рт. ст.	207,02 ± 24,6	165,7	158,6 ± 18,69	93,5	0,2	3,14

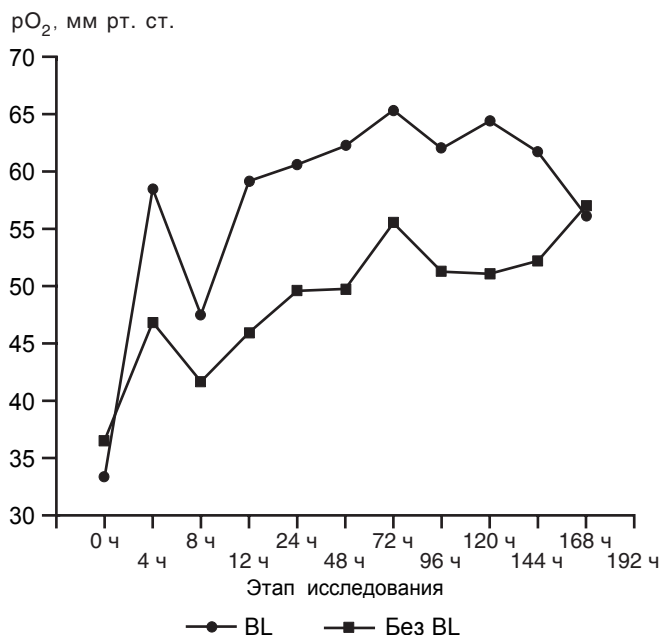


Рис. 1. Динамика pO₂.

следуемой группы. Это подтверждалось большей частотой рентгенологических признаков РДС у этих больных.

Через 4 ч после начала терапии в контрольной группе отмечалось статистически достоверное ($p = 0,002$) увеличение (на 28,2%) парциального давления кислорода в артериализированной капиллярной крови до величины 46,8 мм рт. ст. Увеличение, вероятно, связано с эффективностью проводимой ИВЛ. В группе больных, получивших сурфактант, величина этого показателя статистически высокодостоверно ($p = 0,00054$) возросла на 67,8% от исходной величины и составила 56,4 мм рт. ст. Различие парциального давления кислорода в этот момент исследования между группами больных было статистически недостоверным ($p = 0,15$), но величина критерия Фишера ($F=22,4$) позволяет думать, что не случайным, зависящим от действия исследуемого фактора (рис. 1).

На всех этапах лечения отмечено достоверное различие средних величин pO₂ между детьми исследуемой и контрольной групп при постоянной более высокой средней величине этого показателя у новорожденных, получивших сурфактант BL.

У детей, не получавших сурфактанта, с 4-го часа терапии наблюдался статистически высокодостоверный ($p = 0,000009$) рост средней величины альвеолярно-артериальной разницы по кислороду, который также высокодостоверно ($p = 0,000092$) продолжился к 8-му часу терапии и держался на одном и том же уровне до 72 ч проведения лечения. В группе новорожденных, получавших препарат, через 4 ч после введения сурфактанта отмечалось недостоверное ($p = 0,15$) увеличение средней величины показателя. В течение 8 ч после введения препарата продолжился достоверный ($p = 0,014$) рост средней величины альвеолярно-артериальной разницы по кислороду до 302,7 мм рт. ст. С 8 до 24 ч терапии данный показатель оставался стабильным. После 24 ч лечения началось экспоненциальное снижение показателя до 218 мм рт. ст. (рис. 2).

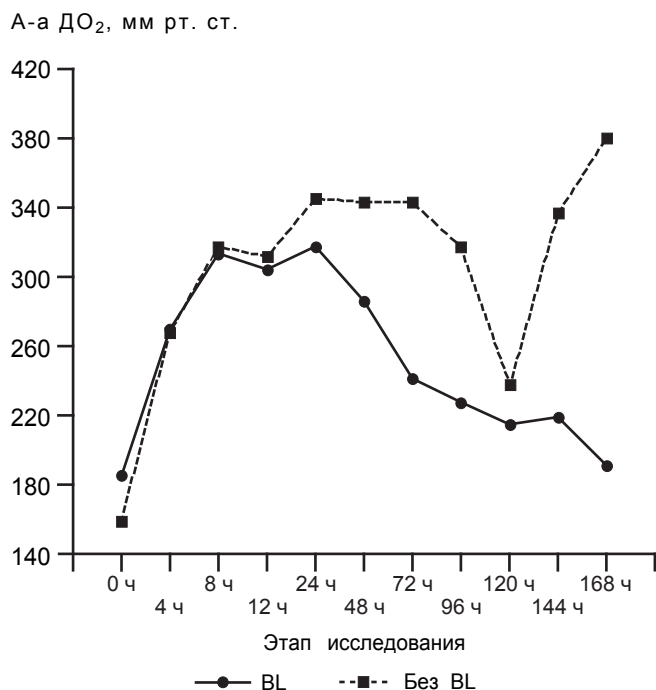


Рис. 2. Динамика A-a DO₂.

Анализ динамики средней величины респираторного индекса в контрольной группе показал, что она возросла к 4-му часу лечения и осталась практически на одном уровне до конца пребывания больных в отделении. В группе исследуемых величина респираторного индекса недостоверно снизилась к 4-му часу лечения с дальнейшим практически линейным снижением к концу 3-х суток лечения, достигнув величины 3,9 ($p = 0,047$ по сравнению с исходом), на котором осталась до конца терапии.

В контрольной группе больных нормализации средней величины показателя не произошло до 7-х суток ИВЛ (рис. 3).

Средняя величина исходной частоты аппаратных дыхательных циклов составила $52,45 \pm 1,5$ в 1 мин в группе детей, получивших сурфактант BL,

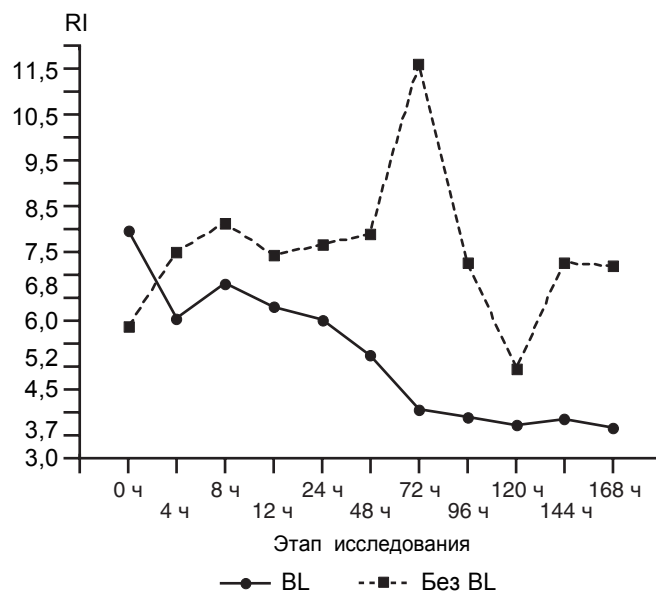


Рис. 3. Динамика величин респираторного индекса.

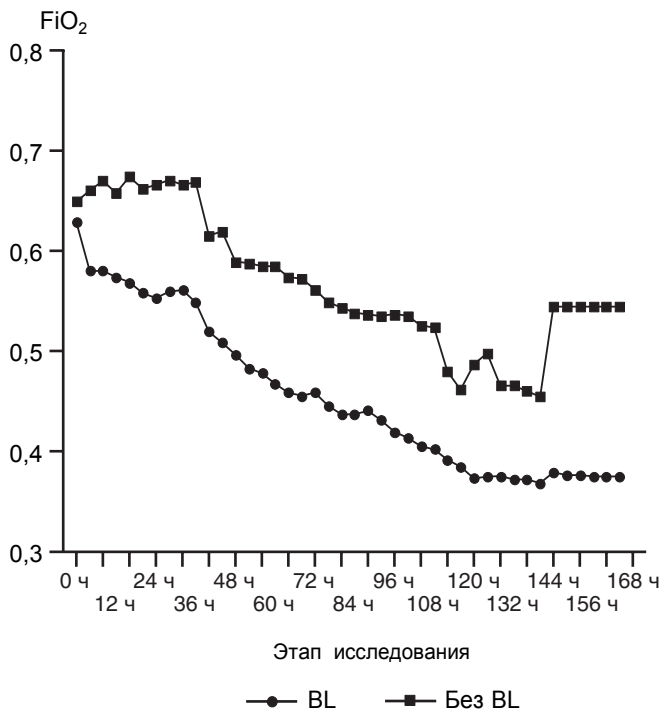


Рис. 4. Динамика FiO₂.

и $48,52 \pm 0,93$ в 1 мин в контрольной группе. Достоверно снизить частоту аппаратных циклов до 40 в 1 мин в контрольной группе больных удалось только через 96 ч лечения. В исследуемой группе достоверное снижение средней величины параметра до 32 в 1 мин ($p = 0,047$) стало возможным к 72-м часам терапии и оставалось таковым до начала перевода больных на спонтанное дыхание.

Исходные величины FiO₂ во вдыхаемой смеси не имели достоверных различий. В контрольной группе исходная средняя величина параметра составила 0,65. В течение 40 ч терапии она оставалась на постоянном уровне, без возможности дальнейшего снижения. В исследуемой группе удалось достоверно ($p = 0,033$) снизить среднюю величину FiO₂ (до 0,57) во вдыхаемой смеси через 4 ч после введения сурфактанта по сравнению с детьми контрольной группы. К 34-м часам терапии в исследуемой группе мы смогли снизить FiO₂ в инсuffлируемой газовой смеси достоверно до 0,5. Через 40 ч проводимой терапии мы смогли снизить FiO₂ до 0,54 в исследуемой группе. В течение лечения, начиная с 4-х часов его проведения, различия средней величины FiO₂ между группами были высокодостоверными ($p = 0,033$) (рис. 4).

Средние величины пикового давления вдоха с 4-го часа лечения колебались незначительно в течение 36 ч около 23,3 см вод. ст. в контрольной группе и около 22,4 см вод. ст. в исследуемой. Динамика состояния больных исследуемой группы позволила достоверно ($p = 0,04$) снизить пиковое давление через 36 ч после введения сурфактанта. С дальнейшей возможностью снижения до величины 19 см вод. ст. к моменту перевода больных на спонтанное дыхание (рис. 5).

Одним из главных компонентов интенсивной терапии является создание оптимальных условий для доставки кислорода к тканям. Одной из основных задач, решаемых проведением ИВЛ, является оксигенация крови в легких. Одним из главных



Рис. 5. Динамика пикового давления вдоха.

факторов, обеспечивающих диффузию газа через альвеолокапиллярную мембрану, является фракционное содержание кислорода в инсuffлируемой газовой смеси. Кроме того, известно, что FiO₂ выше 0,6 оказывает отрицательное воздействие на легочную ткань. В группе больных, получавших сурфактант, удалось быстро и значительно уменьшить величину этого параметра. Вероятно, поэтому другие режимы ИВЛ не требовали резких изменений, тем более что они не были предельно допустимыми.

Выраженное улучшение оксигенации крови у детей, получивших сурфактант BL, вероятно, произошло вследствие увеличения общей функционирующей поверхности легких, диффузионной способности альвеолокапиллярной мембраны, снижения шунтирования крови в легких, что и позволило быстро снизить FiO₂ в инсuffлируемом газе, при этом интегральный показатель оксигенации крови — rO₂ у больных исследуемой группы после введения сурфактанта был достоверно выше, чем в контрольной, на всех этапах лечения.

Более быстрое и стойкое улучшение газообмена, снижение FiO₂ в инсuffлируемом газе при ИВЛ, быстрое "смягчение" других параметров ИВЛ у детей, получивших сурфактант BL, с нашей точки зрения, существенно отразилось на течении и исходе заболевания этой группы новорожденных по сравнению с контрольной (табл. 5).

Таблица 5

Исход РДС в контрольной и исследуемой группах новорожденных

Критерии оценки	Контрольная группа детей ($n = 52$)	Группа детей, получивших сурфактант BL ($n = 45$)	χ^2	p
Осложнения: ВЖК	15	2	7,16	0,0075
Перевод на спонтанное дыхание и далее в отделение патологии новорожденных	3	15	8,3	0,004
Продолжение ИВЛ в ОРИТ	18	22	0,84	0,36
Умерли в детском ОРИТ родильного дома	30	8	7,35	0,0067

ВЫВОДЫ

1. Применение сурфактанта ВЛ у недоношенных новорожденных с РДС позволило существенно улучшить показатели оксигенации крови в короткие сроки после начала лечения (pO_2 , А-аДО₂, RI).

2. Через 4 ч после введения сурфактанта удалось значительно снизить фракцию кислорода в инсуффлируемом газе и довести ее до нетоксичных величин.

3. Начиная с 24—36 ч после начала лечения у больных, получавших препарат, удалось достоверно снизить "жесткость" таких параметров ИВЛ, как частота аппаратных циклов и пиковое давление вдоха.

4. Применение сурфактанта ВЛ у новорожденных для лечения РДС в первые часы жизни позволило быстро и существенно улучшить один из основных показателей газообмена — оксигенацию крови.

5. Применение сурфактанта ВЛ позволило значительно улучшить результаты лечения РДС у недоношенных новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Виктор В. Х. Респираторные расстройства у новорожденных: Пер. с англ. Перисца Б. П. — М., 1989. — С. 50—65.
2. Володин Н. Н., Ефимов М. С., Дегтярев Д. Н., Миленин О. Б. // Педиатрия. — 1998. — № 1. — С. 26—32.
3. Володин Н. Н. Актуальные проблемы неонатологии. — М., 2004. — С. 149—165.
4. Гребенников В. А. Интенсивная терапия дыхательных расстройств у новорожденных в коитических состояниях: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995. — С. 66.
5. Информационное письмо МЗ РФ № 13—16/14 от 04.02.04 "О применении препарата "Сурфактант-ВЛ" в неонатологической практике". — М., 2004. — С. 3—6.
6. Розенберг О. А., Сейлиев А. А. // Второй Международный съезд "Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения". — СПб., 1998. — С. 81—85.
7. Цыбульский Э. К., Антонов А. Г., Володин Н. Н. // Актуальные вопросы оказания анестезиологической и реаниматологической помощи. — СПб., 2001. — Вып. 5. — С. 28—38.
8. Edwards D. K. // Lung Development: Biological and Clinical Perspectives. Vol. 2: Neonatal Respiratory Distress. — New York, 1982. — P. 47.

Поступила 10.10.05