

ИЗМЕНЕНИЯ ГАЗОВОГО СОСТАВА И КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ У НОВОРОЖДЁННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПРИМЕНЕНИЯ «СУРФАКТАНТА BL»

С. А. Перепелица¹, И. Ф. Острейков²

¹ Областной родильный дом №1, Калининград,

² ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Surfactant BL-Induced Changes in Blood Gas Composition and Acid-Base Balance In Neonatal Respiratory Distress Syndrome

S. A. Perepelitsa¹, I. F. Ostreikov²

¹ Regional Maternity Hospital No. 1, Kaliningrad

² Russian Medical Academy of Postgraduate Training, Moscow

В статье представлены результаты исследования газового состава и кислотно-основного состояния крови при применении отечественного препарата «Сурфактант BL» у недоношенных новорождённых с РДС. Сурфактант был применён у 52 недоношенных новорождённых. Группа контроля состояла из 52 детей с РДС, прошедших курс лечения до начала применения препарата в нашем учреждении. Статистический анализ показал практическую однородность исследуемой и контрольной групп детей. Исследование показало, что у больных, получивших «Сурфактант BL», значительно быстрее улучшалась оксигенация крови (pO_2 , $\%SO_2c$, A-a DO_2 , респираторный коэффициент) и средние величины этих показателей с конца первых суток лечения оставались статистически достоверно лучше, чем у детей контрольной группы до конца терапии в отделении реанимации родильного дома. Исследования кислотно-основного состояния крови показали, что у новорождённых обеих групп в момент начала терапии имелся умеренный метаболический ацидоз. В результате проводимого лечения величины показателей КОС достигали нормальных величин, как правило, в течение первых суток терапии. Явных различий в изменениях величин показателей КОС крови у новорождённых обеих групп не было. Анализ результатов лечения новорождённых с РДС показал статистически достоверное преимущество в положительных исходах лечения в группе больных, получивших «Сурфактант BL». *Ключевые слова:* респираторный дистресс-синдром, сурфактант, газовый состав крови, кислотно-основное состояние крови.

The paper presents the results of a study of blood gas composition and acid-base balance (ABB) in the use of the Russian drug Surfactant BL in preterm neonatal infants with respiratory distress syndrome (RDS). The surfactant was given to 57 preterm neonates. A control group consisted of 52 children with RDS who had received a course of treatment before the use of the drug in the hospital. Statistical analysis indicated the virtual similarity of the study and control groups. The study demonstrated that that in Surfactant BL-treated patients, blood oxygenation (pO_2 , $\%SO_2c$, A-a DO_2 , respiratory coefficient) improved much more rapidly and the mean values of these parameters remained statistically significantly better from the end of 24 hours of treatment than in the control neonates up to the end of therapy in the intensive care unit of the maternity hospital. Studies of blood ABB showed that the neonates of both groups had moderate metabolic acidosis at the initiation of therapy. With the therapy performed, the parameters of ABB generally reached normal values within the first 24 hours of therapy. There were no obvious differences in the changes of blood ABB parameters in the neonatal infants of both groups. Analysis of the results of treatment in neonates with ABB showed a statistically significant advantage in terms of positive outcomes of treatment in the group of Surfactant BL-treated patients. *Key words:* respiratory distress syndrome, surfactant, blood gas composition, blood acid-base balance.

Респираторный дистресс-синдром является наиболее распространенной патологией у недоношенных новорождённых. Развитие заболевания связано с морфофункциональными особенностями дыхательной системы недоношенного ребёнка. Это заболевание встречается у 1% всех живорождённых и у 14% детей, родившихся с массой тела менее 2 500 г [1]. Несмотря на достижения в разработке современных методов терапии, летальность от РДС остаётся высокой. По данным МЗиСР РФ летальность при этом заболевании составляет 12,4% [2].

Основным методом лечения респираторного дистресс-синдрома данного типа у новорождённых является применение ИВЛ [3, 4]. Проведение prolonged искусственной вентиляции лёгких необходимо для поддержания нормального напряжения кислорода в крови у больных с неэффективным внешним дыханием. Вместе с тем, в начале лечения для поддержания нормальной артериальной оксигенации и альвеолярной вентиляции, нередко приходится применять «жёсткие» параметры вентиляции: высокую фракцию инсффлюируемого кислорода, высокое пиковое давление вдоха и, нередко, доста-

Общая характеристика обследованных новорождённых ($M \pm m$)					
Показатель	С сурфактантом ВЛ ($n=52$)	\bar{f}	Без сурфактанта ВЛ ($n=52$)	σ	p
Масса тела при рождении	2101,2±64,46	447	2051,5±50,51	364	0,6
Рост	43,7±0,41	2,8	43,8±0,41	3,0	0,3
Срок гестации	32,3±0,28	2,0	32,5±0,28	2,0	0,98
Мальчики	36 (69,2%)		31 (59,6%)		
Девочки	16 (30,8%)		21 (40,3%)		
Оценка по шкале Апгар (балл):					
№ 1	5,0±0,17	1,3	4,9±0,18	1,3	0,76
№ 2	6,7±0,09	0,77	6,8±0,06	0,4	0,68
Начало ИВЛ:					
С рождения	41 (78,8%)		34 (64,3%)		
Через 4–8 часов после рождения	5 (9,6%)		4 (7,1%)		
Через 8 ч и более после рождения	6 (11,5%)		14 (28,1%)		

точно высокое давление в конце выдоха. Длительное применение ИВЛ с такими параметрами нередко приводит к развитию бронхолёгочных осложнений, которые имеют негативные последствия [5]. При проведении ИВЛ и достижении эффективности последней, необходимо проводить строгий контроль за режимами вентиляции и их параметрами, проводить своевременное изменение режима и «смягчение» параметров. В связи с этим, основной задачей терапии РДС, является применение оптимальных параметров искусственной вентиляции и максимально быстрый перевод на спонтанное дыхание.

РДС у новорождённых является излечимым заболеванием, в начале своего развития не вызывающим серьёзных патологических изменений в органах и системах. С другой стороны, если терапия возникшего РДС будет малоэффективной, то прогрессирование заболевания приведёт к тяжёлому и затяжному его течению, развитию осложнений, с длительной реконвалесценцией или летальным исходом. Постоянно ведётся поиск вспомогательной медикаментозной терапии.

В неонатальной практике удалось разработать методы антенатальной профилактики развития заболевания, а также препараты, значительно улучшающие течение заболевания, в случае его возникновения. Такими препаратами явились экзогенные сурфактанты [6]. К настоящему времени эффективность сурфактантов природного происхождения для лечения РДС новорождённых является установленной методами доказательной медицины. Применение экзогенного сурфактанта в терапии РДС позволяет проводить искусственную вентиляцию лёгких с параметрами, наиболее приближёнными к физиологическим, и значительно снизить количество вентилятор-ассоциированных повреждений лёгких [7].

Парциальное напряжение кислорода и углекислоты, кислотно-основное состояние крови играют ключевую роль в оценке эффективности проводимой респираторной терапии у пациентов. Эти

показатели гомеостаза объективно и точно отражают эффективность проводимой искусственной вентиляции лёгких, уровень оксигенации пациентов. Оценивая полученные данные в динамике, можно судить о течении патологического процесса и эффективности лечения [8].

Существует патогенетическая связь между течением РДС и изменениями газового состава, показателями кислотно-основного состояния крови у новорождённых. У недоношенных детей при РДС наблюдаются декомпенсированный, преимущественно смешанный ацидоз, глубокая гипоксемия и тканевая гипоксия. Выраженность патологических изменений газов крови и КОС, как правило, соответствует тяжести дыхательных расстройств.

Главная цель лечения заболевания с применением современных методов — нормализовать кислородный статус крови. Измерение парциального давления кислорода в артериализированной капиллярной крови в динамике позволяет оценить состояние процесса оксигенации крови в лёгких.

Целью данного исследования явилось изучение влияния «Сурфактанта ВЛ» на газообменную функцию лёгких и кислотно-основное состояние крови недоношенных новорождённых при лечении РДС.

Материалы и методы

Исследование газового состава крови и кислотно-основного состояния изучалось у 104 недоношенных новорожденных с тяжёлым течением респираторного дистресс-синдрома. Это были дети со сроками гестации от 29 до 35 недель и массой тела при рождении от 1330 г до 3400 г. «Сурфактант ВЛ» был применён в комплексе лечения РДС у 52 недоношенных новорождённых, которые составили группу исследования. В контрольную группу вошли 52 ребёнка, которым была проведена стандартная терапия заболевания, но без применения сурфактанта. Лечение всех новорождённых осуществлялось согласно общепринятому стандарту ведения недоношенного новорождённого.*

Сравнительная характеристика новорождённых обеих групп приведена в табл. 1.

Показанием к введению «Сурфактанта ВЛ» явился комплекс признаков: клинические и рентгенологические симпто-

* «Принципы ведения новорождённых с респираторным дистресс-синдромом (РДС)», Метод. рек. Под ред. члена-корр. РАМН Н. Н. Володина, 2002 г.

Исходные показатели газообмена у новорожденных с РДС ($M \pm m$)

Показатель	Получавшие Сурфактант ВЛ (n=52)	σ	Не получавшие Сурфактант ВЛ (n=52)	σ	<i>p</i>
pO ₂ , мм рт. ст.	4,4±0,21	11,9	5,28±0,35	14,7	0,02*
pCO ₂ , мм рт. ст.	6,29±0,27	14,7	5,95±0,27	11,2	0,41
A-a DO ₂ , мм рт. ст.	27,65±2,99	21,8	22,5±2,99	15,5	0,36
RI	7,23±1,32	9,6	4,6±0,59	3,05	0,16
pH	7,24±0,01	0,09	7,27±0,01	0,08	0,18
BEв, mmol/l	-7,4±0,5	3,49	-6,5±0,46	2,56	0,29
BEecf, mmol/l	-7,5±0,5	3,79	-6,5±0,59	3,22	0,32
HCO ₃ , mmol/l	20,3±0,6	4,05	20,3±0,6	3,41	0,98
TCO ₂ , mmol/l	21,6±0,6	4,25	21,7±0,7	3,7	0,92
SBC, mmol/l	17,5±0,4	2,88	18,5±0,39	2,14	0,12
%SO ₂ c, %	51,7±2,91	21,3	57,3±3,37	19,89	0,12

Примечание. * — статистически достоверное изменение.

мы РДС; гестационный возраст 29–35 недель; постнатальный возраст до 24 часов; дыхательная недостаточность, требующая проведения ИВЛ в режиме IPPV с FiO₂, как правило, превышающее 0,40, в первые 24 часа жизни.

Абсолютные противопоказания для введения препарата: признаки врожденной инфекции и врожденные пороки развития. Наличие признаков нарушений центральной и периферической гемодинамики, гипотермии, отека головного мозга, анемии явились относительными противопоказаниями для введения сурфактанта. В этих случаях введение препарата откладывалось до устранения или регресса этих состояний.

Новорожденные обеих групп, после проведения первичного реанимационного пособия, из родильного зала переводились в палату реанимации новорожденных. При поступлении в палату начиналась ИВЛ в режиме IPPV с регистрацией исходных режима и параметров. Проводилось рентгенологическое исследование грудной клетки, общий анализ крови, анализ газового состава и кислотно-основного состояния крови, регистрация исходных гемодинамических показателей, неинвазивный мониторинг насыщения гемоглобина кислородом, измерение температуры.

В дальнейшем обследование включало в себя:

1. Постоянное мониторное наблюдение аппаратом «Guardian» 730M/730PM компании Biosys Co. Ltd (Южная Корея). Производились: неинвазивная регистрация частоты пульса; насыщение гемоглобина кислородом, с регистрацией показателей через 3 часа; неинвазивное измерение артериального давления проводилось через 6 часов и непрерывная регистрация ЭКГ и плетизмограммы.

2. С помощью технологии ион-селективных электродов, на анализаторе Easy Blood Gas фирмы «Medica» (США) проводилось измерение активности ионов водорода, парциального давления двуокиси углерода, кислорода крови, с последующим расчетом параметров КОС: бикарбоната (HCO₃), общей двуокиси углерода (TCO₂), избытка оснований крови (BEв), избытка оснований во внеклеточной жидкости (BEecf), стандартного бикарбоната (SBC), насыщения кислородом при P₅₀ (%SO₂c), альвеолярно-артериального кислородного градиента (A-a DO₂), респираторного коэффициента (RI).

Исследовалась артериализованная капиллярная кровь, набранная в капилляр с коагулянтном, из дистальных отделов рук.

3. У всех новорожденных проводилась регистрация изменений ИВЛ: режима, частоты аппаратных вдохов, концентрации кислорода в газовой смеси, максимального давления в конце вдоха, положительного давления в конце выдоха, времени вдоха.

4. Рентгенологическое исследование грудной клетки проводилось в первые часы проведения ИВЛ в группе сравнения и перед введением сурфактанта в группе исследования.

5. Аппаратом «Combison 301» (Австрия), на 3-и сутки жизни с помощью трёхмерного ультразвукового сканирования проводилась полипозиционная нейросонография.

При анализе полученных результатов оценивали:

1. Наличие или отсутствие осложнений во время введения сурфактанта;
2. Клинический статус пациентов (улучшение аускультативной картины в лёгких и экскурсии грудной клетки, появление спонтанных вдохов);
3. Динамику изменения режимов и параметров ИВЛ;
4. Изменения газового состава и кислотно-основного состояния крови;
5. Общую продолжительность протезирования дыхательной функции в родильном доме;
6. Частоту развития осложнений во время лечения;
7. Летальность;
8. Длительность продолжения ИВЛ на втором этапе лечения.

При статистической обработке полученных данных применялись методы вариационной статистики, корреляционно-регрессионного анализа, непараметрические методы оценки. Отличия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Статистическая обработка проведена с помощью стандартного пакета прикладных программ «Statistica 6,0».

Положение ребёнка во время введения сурфактанта горизонтальное на спине, со срединным положением головы и с приподнятым головным концом. Перед введением «Сурфактанта ВЛ» необходимо убедиться в правильном расположении интубационной трубки. Непосредственно перед введением «Сурфактанта ВЛ» разводился изотоническим раствором хлорида натрия из расчёта 30 мг/мл. Препарат вводился шприцевым насосом эндотрахеально через коннектор «Glaxo Wellcome» с боковым отверстием в течение 150–180 минут без разгерметизации контура при объёмной вентиляции в режиме IPPV аппаратом «Secrist Millenium». Синхронизация с респиратором достигалась медикаментозно. Санация дыхательных путей не проводилась в течение 4–6 часов после введения сурфактанта.

Доза препарата обратно пропорциональна сроку гестации и массе тела при рождении. Колебания дозы составили от 44 до 115 мг/кг. Средняя доза препарата составила $72,7 \pm 2,5$ мг/кг.

Сроки первого введения препарата зависели от времени перевода ребёнка на продлённую ИВЛ и клинического статуса.

Результаты и обсуждение

Как было указано выше, основным методом лечения РДС новорожденных является ИВЛ. Клиническая картина состояния детей и соответствующие ей данные лабораторной диагностики газового состава крови и КОС вели к принятию решения переводу больных на ИВЛ. Исходные

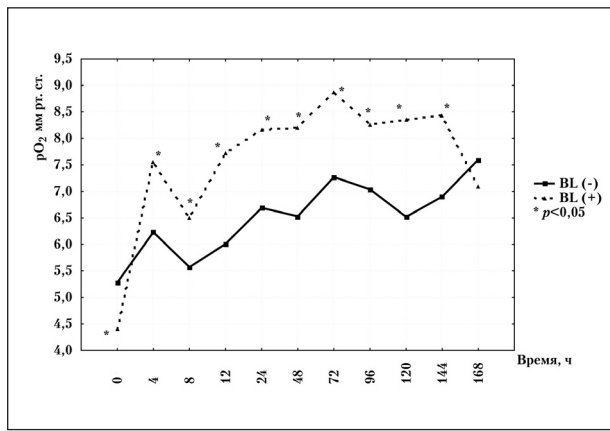


Рис. 1. Изменения pO_2 в процессе лечения у больных обеих групп.

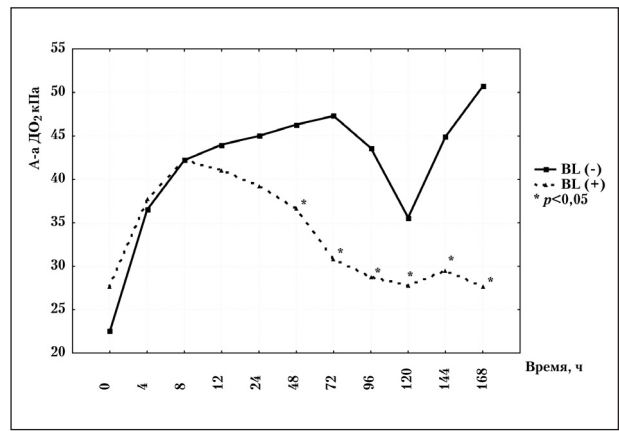


Рис. 3. Динамика A-a DO_2 в процессе лечения у больных обеих групп.

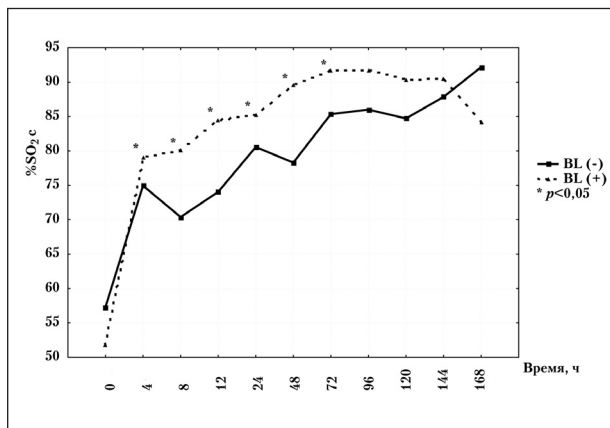


Рис. 2. Динамика % SO_2c в процессе лечения у больных обеих групп.

показатели газообмена и КОС, измеренные до начала ИВЛ, представлены в табл. 2.

Как видно из таблицы, исходные показатели газообмена в начале лечения были практически одинаковы. Однако, всё же следует отметить, что средняя величина pO_2 в крови больных, в дальнейшем получивших сурфактант, была достоверно ниже, чем у больных контрольной группы.

Измерение парциального давления кислорода в артериализированной капиллярной крови в динамике, позволяет оценить состояние процесса оксигенации крови в лёгких. В начале лечения величина парциального давления кислорода крови у больных, получивших сурфактант, была достоверно ниже, чем у больных контрольной группы (рис. 1). Через 4 часа от начала лечения произошло увеличение средних величин показателя у больных обеих групп. У новорождённых исследуемой группы средняя величина показателя возросла на 71,6%, а в контрольной группе — на 17,9%. Различия парциального давления кислорода в этот период проводимой терапии между группами больных статистически не достоверно

($p=0,15$), но величина критерия Фишера ($F=22,4$) позволяет думать, что не случайное, зависящее от действия исследуемого фактора — «Сурфактанта BL». К 8 часам лечения парциальное давление кислорода крови у новорождённых исследуемой группы стало достоверно выше, чем у больных контрольной группы, и осталось таковым до 144 часов терапии.

Исходно средняя величина насыщения гемоглобина кислородом в обеих группах была ниже предела нормы (рис. 2). Через 4 часа от начала терапии произошло увеличение насыщения гемоглобина кислородом у новорождённых, получивших «Сурфактант BL», на 52,9%, а в контрольной группе — на 29,3%. С 8 до 96 часов от начала лечения у новорождённых исследуемой группы средняя величина показателя стала достоверно выше, чем у больных контрольной группы. Только после 120 часов лечения исчезло различие средних величин насыщения гемоглобина кислородом у больных обеих групп. Таким образом, задержка достижения нормального уровня оксигенации у больных контрольной группы по сравнению с больными исследуемой группы составила 112 часов.

Альвеоларно-артериальная разница по кислороду у новорождённых обеих групп в начале лечения была практически одинаковой (рис. 3). Дальнейший анализ динамики A-a DO_2 показал, что в течение первых 8 часов терапии средняя величина показателя возросла у новорождённых обеих групп. Далее, у больных контрольной группы, средняя величина показателя продолжала увеличиваться ещё в течение 64 часов, достигнув максимальной величины 47,3 мм рт. ст., т. е. произошло увеличение величины A-a DO_2 на 110%. В то же время, у больных исследуемой группы, через 8 часов после применения сурфактанта началось снижение средней величины показателя. После 48 часов лечения альвеоларно-артериальная раз-

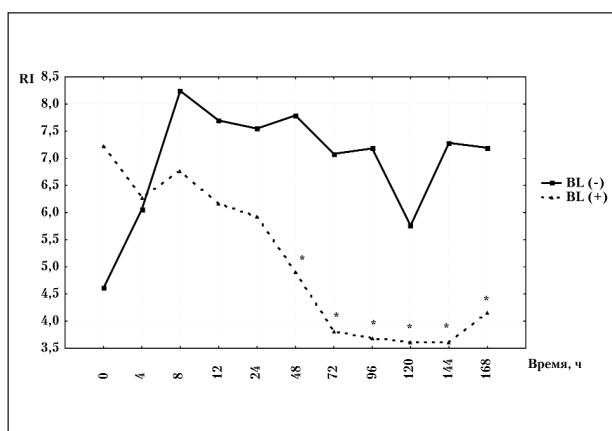


Рис. 4. Динамика RI в процессе лечения у больных обеих групп.

ница по кислороду у больных исследуемой группы стала достоверно ниже, чем у больных контрольной группы и осталась таковой до окончания лечения. Альвеоларно-артериальная разница по кислороду является одним из важных показателей газообменной функции лёгких, отражающим диффузионную характеристику альвеоло-капиллярной мембраны по отношению к кислороду. Расчёт A-a DO₂ позволил определить степень выраженности патологических изменений в мембране и оценить эффективность проводимой терапии.

Анализ динамики средней величины респираторного индекса показал, что у новорождённых исследуемой группы в начале лечения эта величина была выше на 36,2% по сравнению с больными контрольной группы (рис. 4). Через 4 часа терапии произошёл рост средней величины RI у больных контрольной группы, а в исследуемой группе появилась тенденция к снижению этого показателя, что было расценено, как положительный эффект терапии. В контрольной группе величина респираторного индекса достигла максимальной средней величины к 8 часам проведения ИВЛ. У новорождённых, получивших «Сурфактант ВЛ», средняя величина показателя продолжала снижаться. Через 48 часов от начала лечения у новорождённых, получивших «Сурфактант ВЛ», величина RI была достоверно ниже, чем у больных контрольной группы и осталась таковой до окончания лечения.

Анализ изменений результатов исследования кислотно-основного состояния крови показал, что у новорождённых обеих групп в момент начала терапии имелся умеренный метаболический ацидоз, с практически одинаковыми величинами pH крови. Через 4 часа после начала терапии средняя величина pH вошла в нормальные пределы колебаний. У больных обеих групп до 120 часов лечения изменения средних величин

pH имели однонаправленный характер — некоторое возрастание в пределах нормальных колебаний. В контрольной группе к 144 часам проведения ИВЛ появилась тенденция к развитию респираторного алкалоза, вероятно, связанная с особенностями ИВЛ.

В начале лечения у новорождённых обеих групп средние величины избытка оснований в крови и во внеклеточной жидкости находились ниже пределов нормы. В результате проводимого лечения, к 72 часам терапии, произошла постепенная нормализация средних величин BE_v и BE_{ecf}. У больных обеих групп в течение всего времени наблюдения не отмечено достоверной разницы средних величин.

Средние величины концентрации стандартного бикарбоната крови и сдвига буферных оснований у больных обеих групп указывали на наличие метаболического компонента ацидоза в начале лечения. Далее динамика величин этих показателей была практически идентична в обеих группах новорождённых: величины этих показателей нормализовались к 24 часам лечения.

В процессе лечения у больных обеих групп не зарегистрировано достоверных отличий в динамике средней величины напряжения углекислого газа в крови. С нашей точки зрения это связано с тем, что элиминация CO₂ в определённой степени, химический процесс, который не связан с диффузионными характеристиками альвеоло-капиллярной мембраны, влияющими на физическую диффузию молекул кислорода через неё. В контрольной группе к 144 часам проведения лечения была тенденция к гипокарбии, возможно, за счёт того, что достижение необходимого уровня оксигенации требовало применения более «жёстких» параметров вентиляции, которые обеспечивали ДО и, соответственно, МОВ, ведущих к гипервентиляции.

Изменений концентрации бикарбоната и общего содержания углекислоты у детей обеих групп в течение всего времени лечения не отмечено. Колебания величин стандартного бикарбоната и общего содержания углекислоты происходили в пределах нормальных величин.

Нормализация основных показателей газообмена после применения «Сурфактанта ВЛ» происходила быстрее по времени и при общей направленности изменений в начальной фазе терапии, величины показателей были достоверно выше, чем в контрольной группе. Явных различий в изменениях величин показателей КОС экстрацеллюлярной жидкости у новорождённых обеих групп не было. Динамика показателей практически шла параллельно. Величины показателей оставались в пределах нормы, как правило, в течение первых суток терапии.

Таблица 3

Осложнения и исходы РДС у новорождённых					
Критерии оценки	Статистические показатели	Осложнения и исходы РДС у новорождённых		χ^2	p
		Не получавшие Сурфактант ВЛ (n=52)	Получавшие Сурфактант ВЛ (n=52)		
Осложнения:					
1. ВЖК		15	2	8,64	0,0033
2. Пневмоторакс		0	3	2,92	0,088
Перевод на спонтанное дыхание и далее в отделение патологии новорождённых детской областной больницы					
Продолжение ИВЛ в ОРИТ ДОБ		3	25	14,01	0,0002
Продолжение ИВЛ в ОРИТ ДОБ		18	22	0,19	0,6
Умерло в детском ОРИТ родильного дома		30	5	13,8	0,0002

Применение сурфактанта ВЛ у новорождённых с РДС, согласно данным наших исследований, привело к более быстрому улучшению состояния в ранние сроки проведения ИВЛ, уменьшению общей длительности заболевания, значительному снижению летальности (табл. 3).

Выводы

1. Применение «Сурфактанта ВЛ» в первые часы жизни в комплексной терапии РДС у недоношенных новорождённых позволило быстро и существенно улучшить один из основных показателей газообмена — оксигенацию крови.

2. Применение «Сурфактанта ВЛ» у недоношенных новорождённых с РДС позволило существенно улучшить несколько показателей оксигенации крови в короткие сроки после начала лечения (% SO_2 c, A-a DO_2 , RI,).

3. Применение «Сурфактанта ВЛ» позволило значительно улучшить результаты лечения РДС у недоношенных новорождённых: более быстрому улучшению состояния в ранние сроки терапии, благоприятному течению заболевания, сокращению сроков проведения ИВЛ, общей длительности заболевания, значительному снижению летальности.

Литература

1. Иванов С. Л., Мостовой А. В. Болезнь гиалиновых мембран и высокочастотная осцилляторная вентиляция лёгких. В кн.: Интенсивная терапия в неонатологии. Дайджест; 2004. 31–34
2. Информационное письмо МЗ РФ №13-16/14 от 04.02.04 О применении препарата «Сурфактант-ВЛ» в неонатологической практике.
3. Володин Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии. М.: Издательский дом ГЭОТАР-МЕД; 2004. 149–165.
4. Володин Н. Н., Дегтярёв Д. Н., Котик И. Е., Иванова И. С. Клинико-рентгенологическая диагностика дыхательных расстройств у недоношенных детей гестационного возраста менее 34 недель. Общая реаниматология 2005; 5: 28–33.
5. Демитьева Г. М. Пульмонологические проблемы в неонатологии. Пульмонология 2002; 1: 6–12.
6. Розенберг О. А., Сейлиев А. А. Лёгочные сурфактанты природного происхождения для лечения синдрома дыхательных расстройств новорождённых и взрослых. В кн.: 2 Международный съезд Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения. СПб.; 1998. 81–85.
7. Цыбулькин Э. К., Антонов А. Г., Володин Н. Н. Результаты многоцентровых клинических испытаний применения отечественных препаратов сурфактанта для лечения РДС новорождённых. В кн.: Актуальные вопросы оказания анестезиологической и реаниматологической помощи. Вып. 5. СПб.: ООО Ритм; 2001. 28–38.
8. Аверин А. П. Особенности проведения искусственной вентиляции лёгких у новорождённых (развитие респираторной технологии, новые стратегии). Интенсивная терапия 2005; 2: 101–103.

Поступила 05.06.06