

ВЛИЯНИЕ ТЯЖЕСТИ АСФИКСИИ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕСПИРАТОРНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ ГИАЛИНОВЫХ МЕМБРАН У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Исследовано влияние тяжести асфиксии при рождении на инвазивность искусственной вентиляции легких у недоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде и показатели кислотно-основного состояния. Установлено позитивное влияние сурфактантной терапии на указанные показатели. Продемонстрировано преимущество раннего введения сурфактанта при интранатальной асфиксии.

Ключевые слова: недоношенный новорожденный, асфиксия при рождении, сурфактант.

O. Y. Svirskaya, Y. A. Ustinovich

THE INFLUENCE OF BIRTH ASPHYXIA ON HYALINE MEMBRANE DISEASE RESPIRATORY THERAPY IN PREMATURE INFANTS.

The authors investigated the influence of birth asphyxia on hyaline membrane disease respiratory therapy by artificial lung ventilation and acid-base status characteristics in premature infants during early neonatal period. The positive effect of surfactant replacement therapy in this pathology was confirmed. Early surfactant therapy benefit was established in modern and severe birth asphyxia.

Key words: newborn, interleukin-8.

Критическая незрелость легких преждевременно рожденного ребенка диктует необходимость поиска оптимальной тактики респираторной терапии таких пациентов. Если плод потребляет 7 мл/кг в минуту кислорода, то новорожденному ребенку его необходимо 18 мл/кг в минуту. Эта задача возлагается на легкие, которые ещё не сформиро-

ваны в достаточной для решения такой проблемы степени. Современная медицина располагает достаточно большим арсеналом технических и медикаментозных средств, позволяющих оказывать помощь таким пациентам. Это и замещение функции дыхания посредством искусственной вентиляции легких (ИВЛ), и введение препаратов экзогенного сурфактанта, природного противоателектатического фактора, призванного поддерживать легкие в расправленном состоянии. Недостаточная продукция последнего у недоношенных детей сопровождается развитием респираторного дистресс-синдрома (РДС) – болезни гиалиновых мембран (БГМ). Лечение таких пациентов весьма дорогостоящее, но речь идет о спасенной жизни. Как спасти, выводить недоношенного ребенка, при этом обеспечить качество его последующей жизни, остается очень важным вопросом современной неонатологии [2]. Антенатальные факторы, индуцирующие преждевременные роды, в сочетании с незрелостью плода приводят к тому, что такие младенцы часто рождаются в состоянии асфиксии. Перенесенное кислородное голодание запускает каскад патофизиологических процессов, влияющих

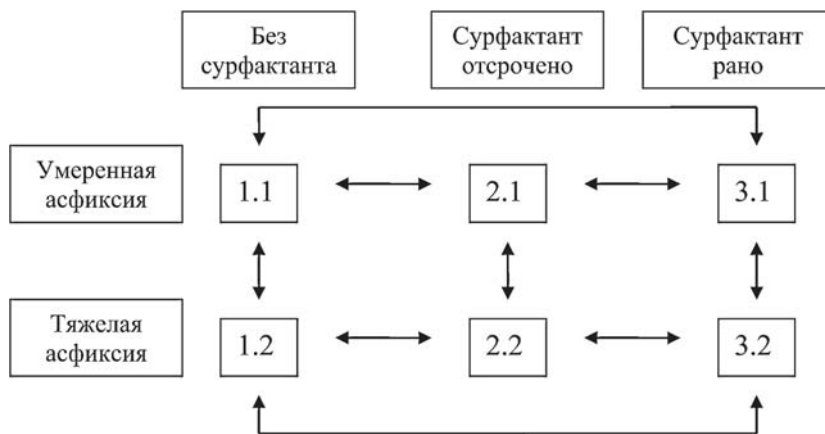


Рисунок 1. Схема сравнительного анализа показателей между подгруппами обследованных детей.

кислородное голодание запускает каскад патофизиологических процессов, влияющих

на эффективность последующей терапии в пост-реанимационном периоде [1].

Цель исследования. Изучить влияние тяжести асфиксии при рождении на эффективность лечения болезни гиалиновых мембран у недоношенных новорожденных с помощью ИВЛ и введения экзогенного сурфактанта. На основании полученных результатов разработать оптимальную тактику респираторной помощи таким пациентам.

Материал и методы

Проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование 219 недоношенных новорожденных в динамике раннего неонатального периода, находившихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии для новорожденных ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Дети родились в состоянии тяжелой и умеренной асфиксии. У всех обследованных пациентов рентгенологически был верифицирован диагноз РДС (БГМ). В исследование включались дети со сроком гестации 189-239 дней и массой тела при рождении от 800 до 2499 грамм, нуждавшиеся в проведении ИВЛ с первых минут после рождения. Оценивались следующие показатели: частота дыхания при проведении ИВЛ (ЧД), пиковое давление на вдохе (Pin), положительное давление в конце выдоха (PEEP), среднее внутригрудное давление (MAP), поток газовой смеси (Flow), процент кислорода в смеси (%O₂), pH, парциальное напряжение кислорода (pO₂) и углекислого газа (pCO₂) в артериализированной капиллярной крови, насыщение гемоглобина кислородом (SaO₂), избыток оснований (BE).

Результаты и обсуждение

Пациенты были разделены на три группы. Первую составил 81 ребенок, не получавший сурфактантную терапию. Во вторую группу вошли 88 детей, получивших сурфактантную терапию отсрочено, через 1-2 часа после рождения, когда они уже находились на ИВЛ и рентгенологически был подтвержден диагноз РДС (БГМ). Третью группу составили 50 недоношенных новорожденных, нуждавшихся в ИВЛ и получивших препарат сурфактанта непосредственно после интубации трахеи и перевода на ИВЛ, т.е. в родзале (операционной). Статистический анализ подтвердил отсутствие достоверных различий в массе тела и гестационном возрасте при

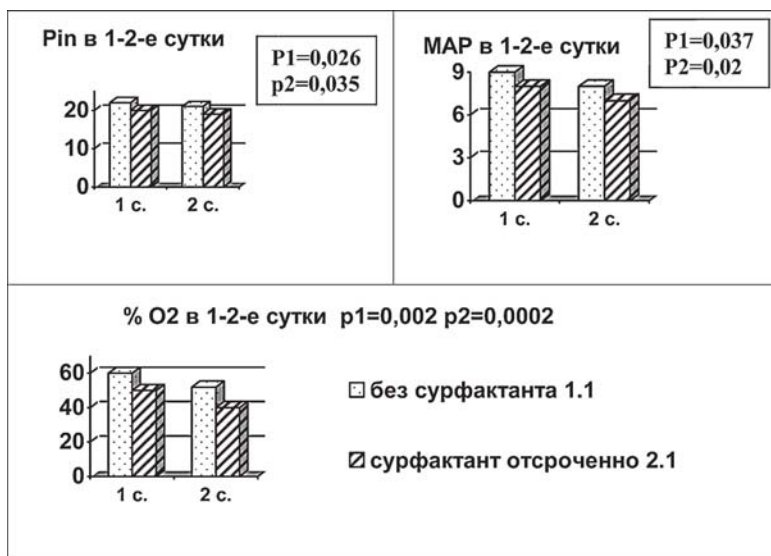


Рисунок 3. Параметры ИВЛ, потребовавшиеся детям подгрупп 1.1 и 2.1 в первые и вторые сутки жизни (медиана Ме).

межгрупповом сравнении ($p > 0,05$ в каждой группе соответственно).

С целью изучения влияния тяжести асфиксии при рождении на эффективность лечения болезни гиалиновых мембран у недоношенных новорожденных с помощью ИВЛ и введения экзогенного сурфактанта, дети из трех обследованных групп были разделены на подгруппы, в зависимости от степени тяжести асфиксии при рождении. Тяжелая асфиксия констатировалась при оценке по шкале Апгар на первой минуте 1-3 балла. При оценке, равной 4-7 баллов, диагностировалась умеренная асфиксия.

Подгруппу 1.1 составили 52 ребенка из 1 группы (не получавшие сурфактантную терапию), родившиеся в состоянии умеренной асфиксии. В подгруппу 1.2 вошли 29 детей, родившихся в состоянии тяжелой асфиксии. Из детей 2-й группы, которые получили сурфактантную терапию отсрочено, в подгруппу 2.1 вошли 54 ребенка, родившихся в умеренной асфиксии. Подгруппа 2.2 включала 34 пациента, родившихся в тяжелой асфиксии. Дети из 3-й группы, которым проводилась ранняя сурфактантная терапия, были разделены следующим образом: подгруппа 3.1 – 36 детей, родившихся в состоянии умеренной асфиксии, и подгруппа 3.2 – 14 детей, родившихся в тяжелой асфиксии. Нами изучено влияние тяжести асфиксии при рождении на уровень необходимой респираторной поддержки и показатели КОС при этом, а также влияние на указанные показатели сурфактантной терапии и сроков ее проведения. Проведен сравнительный анализ параметров ИВЛ, показателей КОС и газового состава крови путем их сопоставления между пациентами различных подгрупп. Схема сравнительного анализа представлена на рисунке 1.

Анализ параметров ИВЛ, потребовавшихся детям первой группы, не получавшим сурфактант, не выявил статистически достоверных различий в подгруппах 1.1 и 1.2 в зависимости от тяжести асфиксии при рождении. На протяжении всего раннего неонатального периода недоношенные новорожденные подгрупп 1.1 и 1.2 нуждались в схожих параметрах по ЧД, Pin, PEEP, MAP, Flow и %O₂. Все дети из обеих подгрупп к концу первой недели жизни продолжали нуждаться в ИВЛ.

В группе детей, получивших отсроченное вве-

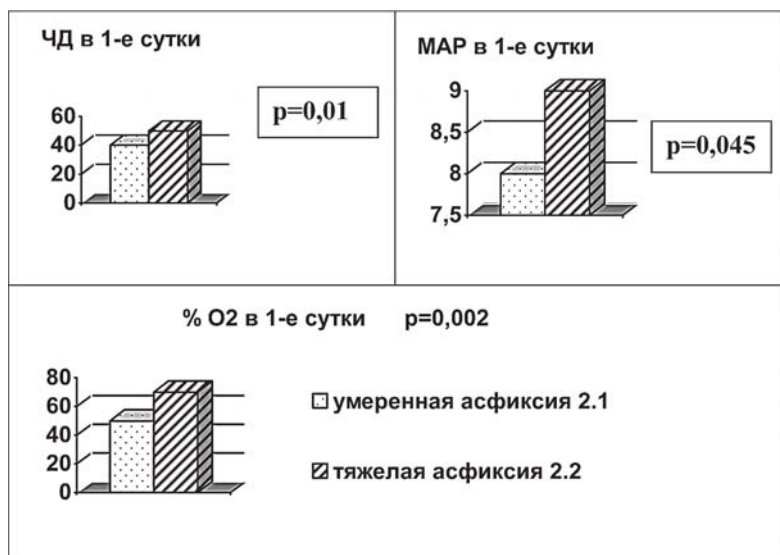


Рисунок 2. Параметры ИВЛ, потребовавшиеся детям подгрупп 2.1 и 2.2 в первые сутки жизни (медиана Ме).

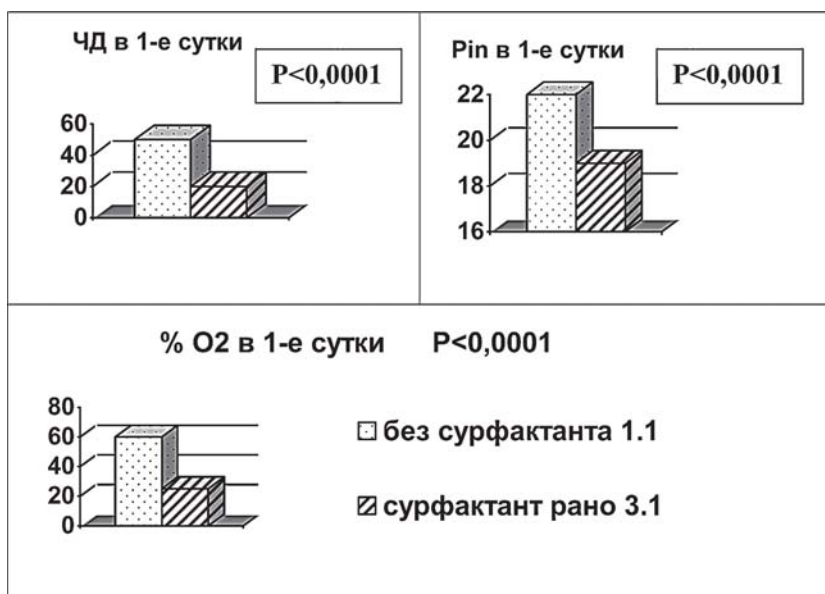


Рисунок 4. Параметры ИВЛ, потребовавшиеся детям подгрупп 1.1 и 3.1 в первые сутки жизни (медиана Me).

дение сурфактанта, тяжесть асфиксии при рождении оказала негативное влияние на потребовавшиеся параметры ИВЛ в первые сутки жизни. Дети из подгруппы 2.2, родившиеся в тяжелой асфиксии, нуждались в статистически достоверно ($p=0,01$) более высокой ЧД ИВЛ, по сравнению с пациентами из подгруппы 2.1. Далее будет описано, что величины pO_2 и SaO_2 у детей подгрупп 2.1 и 2.2 не имели достоверных различий. Но пациентам из подгруппы 2.2 для достижения приемлемой оксигенации потребовались достоверно более высокие уровни MAP и $\%O_2$ во вдыхаемой смеси, что отражено на рисунке 2.

К концу раннего неонатального периода в проведении ИВЛ продолжали нуждаться 72,2% детей из подгруппы 2.1 и 79,4% пациентов из подгруппы 2.2.

Сравнительный анализ параметров ИВЛ между детьми из подгрупп 3.1 и 3.2, получивших отсроченную сурфактантную терапию, установил следующие различия. Недоношенные пациенты подгруппы 3.1 в первые сутки жизни нуждались в достоверно меньшей частоте дыхания при проведении ИВЛ, по сравнению с детьми из подгруппы 3.2 (20 (15-30) против 30 (25-40), $p=0,009$). Статистический анализ параметров ИВЛ выявил достоверность различий в длительности времени вдоха (Tin) на 3-и сутки жизни ($p=0,033$) и в величине РЕЕР на 6-е сутки ($p=0,049$). Однако в этих случаях обнаруженная разница в параметрах Tin и РЕЕР не оказывала принципиального влияния на жесткость параметров ИВЛ, поскольку MAP было сопоставимо. Малое количество

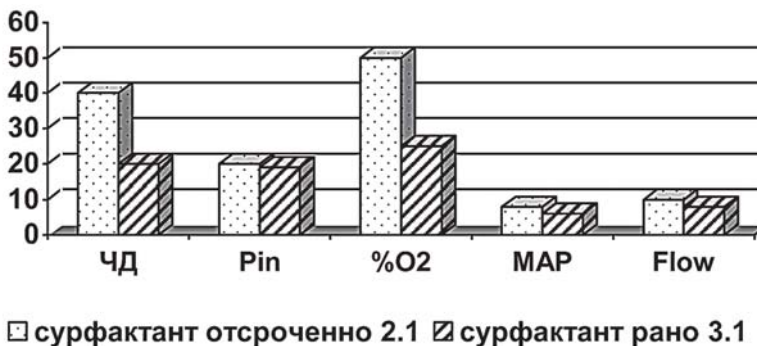


Рисунок 5. Параметры ИВЛ, потребовавшиеся детям подгрупп 2.1 и 3.1 в первые сутки жизни (медиана Me).

достоверных различий между подгруппами 3.1 и 3.2 в параметрах ИВЛ не позволяет утверждать, что раннее введение сурфактанта решает проблему тяжелой асфиксии при рождении у недоношенных новорожденных с РДС в отношении жесткости параметров вентиляции в постренимационном периоде. Однако установлено, что к концу раннего неонатального периода в ИВЛ продолжали нуждаться 21,4% детей из подгруппы 3.2, родившихся в тяжелой асфиксии, и только 8,3% детей из подгруппы 3.1.

На следующем этапе работы была проведена оценка влияния факта и сроков сурфактантной терапии в условиях умеренной асфиксии при рождении.

В условиях умеренной асфиксии отсроченное введение сурфактанта оказало положительный эффект на газообменную функцию легких. Детям подгруппы 1.1 в 1-2-е сутки жизни требовались более мягкие параметры ИВЛ, по сравнению с подгруппой 2.1: меньшее Pin, MAP и $\%O_2$, что отражено на рисунке 3.

Данные рисунка 3 демонстрируют, что отсроченное введение сурфактанта позволяет снизить инвазивность ИВЛ за счет Pin и $\%O_2$, которые являются одними из основных факторов, провоцирующих развитие синдрома утечки воздуха и бронхолегочной дисплазии. К концу раннего неонатального периода на ИВЛ продолжали оставаться все дети подгруппы 1.1 и только 59,2% детей подгруппы 2.1.

Раннее введение сурфактанта при умеренной асфиксии недоношенным детям (подгруппа 3.1) продемонстрировало также позитивное влияние на параметры ИВЛ уже с первых суток жизни. Сравнительные результаты анализа потребовавшихся параметров вентиляции детям из подгрупп 1.1 и 3.1 отражены на рисунке 4.

Данные рисунка 4 иллюстрируют, что раннее введение сурфактанта уже с первых суток жизни позволяло вентилировать недоношенных детей, родившихся в умеренной асфиксии, во вспомогательных режимах, с достоверно меньшими показателями ЧД, Pin и $\%O_2$. К концу раннего неонатального периода на ИВЛ продолжало оставаться только 2 ребенка из 36 детей подгруппы 3.1, в то время, как уже было отмечено раньше, в подгруппе 1.1 все пациенты продолжали нуждаться в ИВЛ.

Для демонстрации предпочтительности раннего введения сурфактанта недоношенным новорожденным с умеренной асфиксией при рождении с позиции последующей вентиляции легких нами был проведен сравнительный анализ параметров ИВЛ в подгруппах 2.1 и 3.1. Установлено, что при раннем введении сурфактанта пациенты подгруппы 3.1 уже с первых суток нуждались в более щадящих режимах ИВЛ. Информация отражена на рисунке 5.

При раннем проведении сурфактантной терапии детям потребовалась достоверно ($p<0,0001$) меньшая ЧД, по сравнению с отсроченной сурфактантной терапией (подгруппы 3.1 и 2.1 соответственно). По другим параметрам ИВЛ достоверность различий также оказалась высокой: по Pin $p=0,082$, по $\%O_2$ $p<0,0001$, по MAP $p=0,0007$, по Flow $p=0,0009$. Дети из подгруппы 3.1 на протяжении всего раннего неонатального периода нуждались в статистически достоверно меньшей концентрации кислорода, по сравнению с детьми подгруппы 2.1. Ранее уже были приведены

цифры о количестве детей из этих подгрупп, продолжавших находиться на ИВЛ к концу раннего неонатального периода. В подгруппе 3.1 их было 5,5%, а в подгруппе 2.1 – 59,2%.

Полученные результаты позволяют утверждать, что в случае рождения недоношенного ребенка с РДС в состоянии умеренной асфиксии, сурфактантная терапия необходима, причем раннее ее проведение предпочтительнее с позиций минимизации инвазивности ИВЛ в постренимационном периоде.

Сравнительный анализ параметров ИВЛ, потребовавшихся детям, родившимся в состоянии тяжелой асфиксии (подгруппы 1.2, 2.2 и 3.2, рис. 1), не получавшим и получившим сурфактантную терапию в различные сроки, выявил следующие особенности. Достоверных различий в потребовавшихся параметрах ИВЛ детям подгрупп 1.2 и 2.2 в динамике раннего неонатального периода не установлено. Отсроченная сурфактантная терапия у таких пациентов не оказала статистически достоверное влияние на Pin, Tin, MAP, Flow PEER, ЧД и %O₂. Отмечено лишь некоторое снижение удельного веса детей, продолжавших нуждаться в ИВЛ к концу раннего неонатального периода в подгруппе 2.2 до 79,4%, против 100% в подгруппе 1.2.

Раннее введение сурфактанта в условиях тяжелой асфиксии (подгруппа 3.2) оказалось более результативным. При сравнении параметров ИВЛ детей этой подгруппы с таковыми в подгруппах 1.2 и 2.2 получены статистически достоверные данные в пользу более мягких режимов ИВЛ в подгруппе 3.2. Результаты сравнения параметров ИВЛ в первые сутки жизни приведены в рисунке 6.

Дети из подгруппы 3.2 нуждались в достоверно меньшей ЧД в 1-е и 2-е сутки жизни, по сравнению с детьми подгруппы 1.2 ($p=0,0005$ и $p=0,0196$ соответственно). При этом состоянии 9 из 14 детей подгруппы 3.2 позволило на 2-е сутки их экстубировать и перевести на неинвазивные методы респираторной поддержки. Достоверность различий ЧД в первые сутки жизни между подгруппами 3.2 и 2.2 составила $p=0,0001$. В целом на рисунке 6, как и на всех остальных, начиная с рисунка 2, отражены только те параметры, по которым достоверность различий составила $p < 0,05$.

Респираторная терапия в целом и, в частности, ИВЛ преследует цель нормализовать газовый состав крови и, тем самым, внести вклад в нормализацию КОС. Анализ показателей газового состава крови и КОС в подгруппах детей выявил следующие особенности. В группе детей, не получавших сурфактантную терапию (группа 1), рождение в тяжелой асфиксии (подгруппа 1.2) сопровождалось достоверно более низкими величинами pH на 1-е и 4-е сутки жизни, по сравнению с пациентами подгруппы 1.1, рожденными в умеренной асфиксии. Показатели составили 7,265 (7,233-7,285) и 7,278 (7,253-7,300), $p=0,05$ в 1-е сутки, 7,290 (7,258-7,325) и 7,315 (7,290-7,389), $p=0,035$ на 4-е сутки соответственно. При этом у пациентов подгруппы 1.2 медиана pH на 4-е сутки продолжала находиться в зоне субкомпенсированного ацидоза. Метаболический статус пациентов подгруппы 1.1 оказался лучше. У них величина pH была в пределах компенсации. Достоверных различий по показателям pO_2 , pCO_2 , BE и SaO_2 между детьми этих подгрупп установлено не было.

Среди детей, получавших сурфактантную терапию отсрочено (2-я группа), негативное влияние тяжелой асфиксии проявилось в более низких величинах BE в подгруппе 2.2 в раннем неонатальном периоде. При этом статистическая достоверность различий была установлена на 1-е и 7-е сутки жизни. Так в первые сутки жизни BE составило -6,3 (-8,1 – -3,5) в подгруппе 2.1 и -8,7 (-10,2 – -4,7) в подгруппе 2.2 ($p=0,017$). На 7-е сутки жизни показатели были соответственно -3,1 (-6,6 – -1,5) и -5,5 (-6,8 – -3,4), $p=0,019$. Полу-

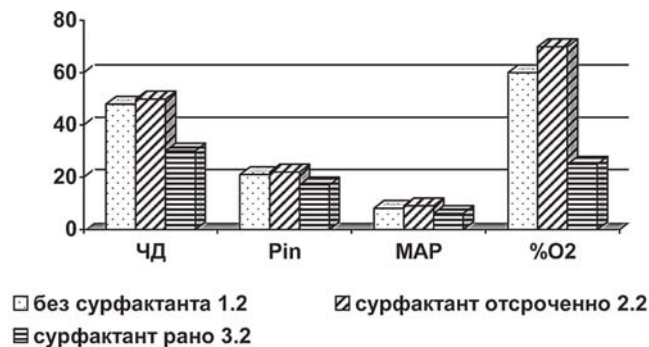


Рисунок 6. Параметры ИВЛ, потребовавшиеся детям подгрупп 1.2, 2.2 и 3.2 в первые сутки жизни (медиана Me).

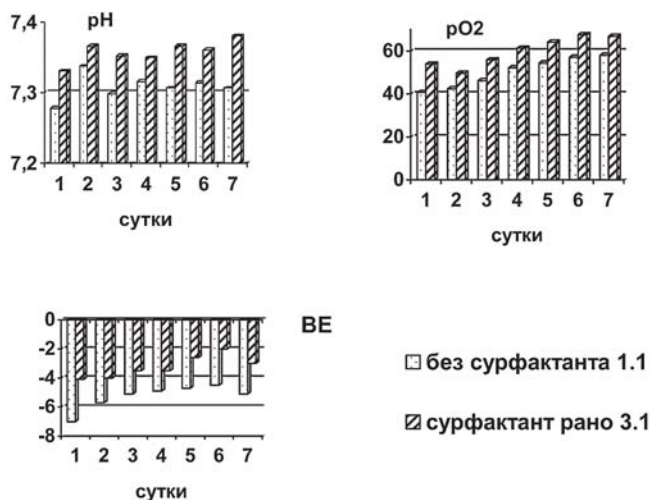


Рисунок 7. Показатели КОС и газов крови детей подгрупп 1.1, 3.1 в раннем неонатальном периоде (медиана Me).

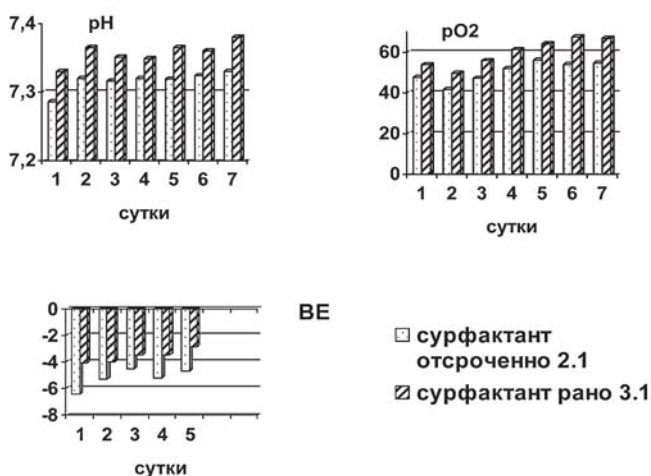


Рисунок 8. Показатели КОС и газов крови детей подгрупп 2.1, 3.1 в раннем неонатальном периоде (медиана Me).

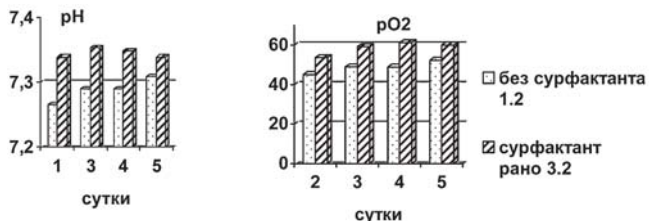


Рисунок 9. Показатели pH и pO_2 детей подгрупп 1.2, 3.2 в раннем неонатальном периоде (медиана Me), достоверность различий $p < 0,04$.

ценные результаты демонстрируют, что отсроченная сурфактантная терапия у недоношенных детей, родившихся в состоянии тяжелой асфиксии (подгруппа 2.2), не сопровождается достаточной оптимизацией обменных процессов. По сравнению с детьми подгруппы 2.1, родившимися в умеренной асфиксии, эти пациенты продолжали в большей степени накапливать кислые продукты метаболизма. При этом следует учитывать, что дети из подгруппы 2.2 нуждались в более жестких параметрах ИВЛ, по сравнению с детьми подгруппы 2.1, что было описано выше.

Сравнительный анализ показателей КОС и газового состава крови в подгруппах 3.1 и 3.2 достоверных различий не выявил. После ранней сурфактантной терапии дети с умеренной и тяжелой асфиксией при рождении в раннем неонатальном периоде демонстрировали сходные показатели. Но достигалось это меньшей «ценой» респираторной поддержки в подгруппе 3.1.

При сравнительном анализе показателей КОС и газового состава крови между подгруппами 1.1 и 2.1 установлено следующее. Дети, родившиеся в умеренной асфиксии и не получившие сурфактант имели pO_2 в 1-е сутки жизни 40,7 (32,5-53,1) мм Hg. В подгруппе 2.1, получившей сурфактант отсрочено, оксигенация была достоверно выше и составила 47,6 (38,8-56,0) мм Hg ($p=0,03$). При этом лучшая оксигенация крови в подгруппе 2.1 достигалась при использовании меньшего $\%O_2$ при ИВЛ (см. рис. 3). В другие дни раннего неонатального периода достоверных различий по pO_2 не установлено, но прослеживается тенденция к лучшей оксигенации крови в подгруппе 2.1, что позволяет констатировать позитивное влияние отсроченной сурфактантной терапии у недоношенных детей с РДС, родившихся в состоянии умеренной асфиксии.

Еще более выраженные различия установлены при сравнительном анализе показателей КОС и газового состава крови у детей из подгрупп 1.1 и 3.1. Данные, по которым получены достоверные различия ($p<0,04$) отображены на рисунке 7 и убедительно демонстрируют, что недоношенные новорожденные, родившиеся в состоянии умеренной асфиксии и получившие раннюю сурфактантную терапию, отличались от таких же детей, не получивших сурфактант, значительно более благоприятным течением метаболических процессов.

У детей из подгруппы 3.1 уже с первых суток жизни рН был компенсированным и достоверно выше, чем у детей из подгруппы 1.1 на протяжении всего раннего неонатального периода, как и показатель ВЕ. После ранней сурфактантной терапии недоношенные новорожденные с умеренной асфиксией при рождении демонстрировали достоверно более высокую оксигенацию крови, чем дети подгруппы 1.1, не получавшие сурфактант. Это отражалось в более высоких показателях pO_2 и SaO_2 у детей подгруппы 3.1. Показатель SaO_2 коррелирует с pO_2 и не отображен на рисунке. При этом дети подгруппы 3.1 нуждались в менее инвазивной респираторной поддержке и меньших концентрациях кислорода при проведении ИВЛ (см. рис. 4).

Для сравнительного анализа влияния раннего и отсроченного введения сурфактанта на показатели КОС и газы крови у детей с умеренной асфиксией при рождении, сопоставлены эти показатели в подгруппах 2.1 и 3.1. Результаты приведены в рисунке 8.

Раннее введение сурфактанта недоношенным новорожденным с РДС и умеренной асфиксией сопровождается статистически достоверно ($p<0,04$) более высокими значениями рН, ВЕ, pO_2 в раннем неонатальном периоде при более мягких параметрах ИВЛ (см. рис. 5).

Полученные результаты показывают, что у недоношенных новорожденных с РДС, родившихся в умеренной асфик-

сии, сурфактантная терапия позволяет достичь лучших показателей КОС и газового состава крови, а раннее введение сурфактанта делает это более эффективно.

При рождении недоношенных детей в состоянии тяжелой асфиксии отсроченное введение сурфактанта оказало некоторое влияние на улучшение показателей КОС. При сравнительном анализе этих показателей между детьми подгрупп 1.2 и 2.2 обнаружено достоверное ($p<0,04$) улучшение рН на 2-6 сутки жизни в подгруппе 2.2 но без статистически достоверных различий по показателям ВЕ, pCO_2 и SaO_2 . Как уже отмечено было выше, различий по параметрам ИВЛ также не установлено. В настоящее время сурфактантная терапия считается «золотым стандартом» лечения РДС у недоношенных новорожденных. Наши исследования показали, что если такой пациент рождается в состоянии тяжелой асфиксии, то введение сурфактанта отсрочено, через час и позже, после рождения имеет малую эффективность. В то же время раннее введение сурфактанта таким пациентам (подгруппа 3.2) сопровождалось значительным улучшением ряда показателей. Это отражено в рисунке 9. иллюстрирующем сравнительный анализ рН и pO_2 у детей подгрупп 1.2 и 3.2.

Раннее введение сурфактанта на фоне тяжелой асфиксии (подгруппа 3.2) сопровождалось компенсацией рН уже с первых суток жизни и уровень значений этого показателя находился в компенсированном диапазоне на протяжении всего раннего неонатального периода. В то же время у детей, не получивших сурфактант, рН находился на грани субкомпенсированного ацидоза. Лучшая оксигенация крови у детей подгруппы 3.2 при этом обеспечивалась менее инвазивными режимами вентиляции как по механическим характеристикам, так и по $\%O_2$ (рис. 6).

Таким образом, сурфактантная терапия снижает длительность и инвазивность ИВЛ у недоношенных детей, родившихся как в состоянии умеренной, так и тяжелой асфиксии, причем раннее введение сурфактанта достоверно эффективнее его отсроченного введения. В последнем случае удастся быстрее и в более полной мере стабилизировать газовый состав крови и кислотно-основное состояние, раньше перевести пациента на самостоятельное дыхание.

Тяжесть асфиксии при рождении влияет на потребность в ИВЛ в раннем неонатальном периоде и на эффективность сурфактантной терапии у недоношенных новорожденных с РДС. При умеренной асфиксии и отсроченное и раннее введение сурфактанта улучшают течение постнатального периода, причем раннее введение делает это достоверно эффективнее. В случае рождения недоношенного ребенка в состоянии тяжелой асфиксии отсроченное введение сурфактанта не сопровождается возможностью смягчения параметров ИВЛ, по сравнению с пациентами, не получавшими сурфактантную терапию, хотя при этом всё же имеет место улучшение показателей КОС. Ранняя сурфактантная терапия достоверно улучшает состояние недоношенных новорожденных, родившихся в тяжелой асфиксии. Это проявляется достоверно меньшей инвазивностью ИВЛ и лучшим статусом КОС у этих пациентов, по сравнению с аналогичными детьми, не получавшими сурфактант, или получавшими его отсрочено.

Литература

1. Асфиксия новорожденного – проблема XXI века (современные аспекты патогенеза, тактика первичной реанимации) / Г.А. Шишко, Ю.А. Устинович, А.В. Сапотницкий, С.П. Горетая, И.М. Крастелева, М.В. Артюшевская // ARS-medica. 2011. № 7. С. 6 – 17.

2. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. / V. Fellman, L. Hellstrom-Westas, M. Norman [et al.] / JAMA. 2009. Vol. 301, №. 21. P. 2225 – 2233.

Поступила 13.12.2011 г.