

© Коллектив авторов, 2010

П.И. Миночкин, И.А. Волчегорский, Д.К. Волосников, А.Р. Сабитов

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭМОКСИПИНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

ГОУ ВПО «Челябинская государственная медицинская академия Росздрава», г. Челябинск, РФ

С целью изучения эффективности применения антиоксиданта Эмоксипина (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорида) в комплексном лечении полиорганной недостаточности (ПОН) у новорожденных мы провели краткосрочное, проспективное, плацебо-контролируемое, простое «слепое», рандомизированное исследование. 62 новорожденных ребенка с ПОН, вовлеченных в исследование, рандомизированы с помощью метода последовательных номеров на 2 равные группы, однородные по исходным показателям. Эмоксипин назначали в разовой дозе 10 мг/кг/сут в течение 10 дней, далее доза препарата снижалась до 2 мг/кг/сут еще 10–14 дней. В качестве «активного плацебо» использовали физиологический раствор натрия хлорида. Включение Эмоксипина в комплексное лечение детей с ПОН позволило увеличить сердечный выброс, доставку кислорода, улучшить состояние ЦНС, уменьшить интенсивность ПОЛ и увеличить эффективность отлучения от ИВЛ, а также уменьшить летальность почти в 5 раз.

Ключевые слова: полиорганная недостаточность, новорожденные, антиоксидант Эмоксипин, снижение летальности.

Short-term prospective placebo-controlled simple blind randomized trial was performed for estimation of new anti-oxidant Emoxipin (2-ethyl-6-methyl-3-oxipiridine hydrochloride) clinical efficacy in treatment of multiple organ failure (MOF). 62 neonates with MOF involved into study were randomized by method of consecutive numbers on 2 equal groups with similar initial parameters. Emoxipin was used in dose 10 mg/kg/24 h during 10 days, then in dose 2 mg/kg/24 h 10–14 days. Normal saline solution was used as «active placebo». Emoxipin included in complex therapy of children with MOF permitted to increase cardiac output, to improve oxygen delivery, to reduce lipid peroxidation intensity; to improve efficacy of ventilation weaning and to reduce mortality almost in 5 times.

Key words: multiple organ failure, neonates, anti-oxidative preparation Emoxipin, mortality decrease.

Невзирая на непрерывный прогресс в перинатологии, летальность в отделениях неонатальной реанимации и интенсивной терапии остается высокой и варьирует от 2,5 до 71,4% [1]. Основной причиной гибели новорожденных детей в зависимости от нозологической принадлежности основного заболевания в отделениях реанимации и интенсивной терапии является полиорганная недостаточность (ПОН) [2]. В настоящее время ПОН рассматривают не просто как суммирование давно известных синдромов органной недостаточности, а принципиально новый вид патологии, появившийся исключительно в связи с внедрением технологий искусственного замещения функций органов [3]. Термин ПОН обозначает универ-

сальный полисистемный патологический процесс, развивающийся на фоне применения современных высокотехнологических видов оказания медицинской помощи с временным преобладанием той или иной органной недостаточности: легочной, сердечной, церебральной, кишечной, почечной и др. [3]. Гипоксия и связанные с ней процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) играют важную роль в развитии ПОН. Это свидетельствует о целесообразности использования лекарственных средств, одновременно обладающих антигипоксическим и антиоксидантным действием в комплексном лечении ПОН. К числу таких средств относится Эмоксипин (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорида), способный повышать устойчивость к

Контактная информация:

Миночкин Павел Иванович – д.м.н., доц. каф. детских болезней и поликлинической педиатрии № 2 ГОУ ВПО Челябинская Государственная медицинская академия Росздрава

Адрес: 119021 г. Москва, Зубовский бульвар, 37/1

Тел.: (351) 232-80-45, E-mail: pavelmin@mail.ru

Статья поступила 19.01.10, принята к печати 30.09.10.

острой гипоксии [4], снижать интенсивность ПОЛ и улучшать систолическую функцию миокарда левого желудочка [5].

В проведенном исследовании была поставлена цель – изучить эффективность применения Эмоксипина в комплексном лечении ПОН у новорожденных детей.

Было проведено краткосрочное, проспективное, плацебо-контролируемое, простое «слепое», рандомизированное исследование влияния Эмоксипина (2-этил-6-метил-3-оксипиридина гидрохлорида) на динамику показателей центральной гемодинамики, содержания продуктов ПОЛ в трахеобронхиальной лаважной жидкости и тяжести клинического состояния новорожденных детей с ПОН.

План исследования соответствовал положениям Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) последнего пересмотра (Эдинбург, Шотландия, 2000) с учетом разъясняющего примечания к параграфу 29, внесенного Генеральной Ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002), и был одобрен этическим комитетом ГОУ ВПО Челябинской государственной медицинской академии (протокол № 9 от 15.11. 2007 г.). Критерии включения основывались на интегральных характеристиках тяжести клинического состояния и вероятности летального исхода по шкале SNAP-PE (Score for Neonatal Acute Physiology–Perinatal Extension) (≥ 20 баллов и вероятности летального исхода $\geq 3,8\%$ соответственно), а также интенсивности терапевтического вмешательства по шкале NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System) (≥ 24 балла) [6]. Включение новорожденных в исследование осуществляли только на основании информированного согласия родителей. Из исследования исключали детей с инкурабельными наследственными заболеваниями, врожденными пороками развития, несовместимыми с жизнью, и фатальными ятрогенными осложнениями.

Для исследования были отобраны 62 новорожденных ребенка с ПОН, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии Челябинской областной детской клинической больницы. У большинства пациентов развитие ПОН было обусловлено болезнью гиалиновых мембран (табл. 1), несколько реже – интранатальной асфиксией, в отдельных случаях ПОН сформировалась как осложнение врожденной пневмонии и раннего неонатального сепсиса.

Путем рандомизации методом «последовательных номеров» [7] с использованием генератора случайных чисел программы Matlab (версия 6.1) больные, включенные в исследование, были распределены на 2 равные группы по 31 ребенку в каждой. Сформированные группы были сопоставимы по гестационному и постнатальному возрасту, массе тела при рождении, половому составу, оценке по шкале Апгар через 5 мин после рождения, спектру нозологических форм, осложнений и тяжести клинического состояния (табл. 1).

Дети обеих групп получали комплексное базисное лечение в соответствии с действующим федеральным стандартом оказания помощи новорожденным [8]. Всем больным проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с периодическим удалением слизи путем трахеобронхиальной лаважа. Все пациенты получали внутривенные инфузии дофамина, глюкозоэлектrolитной смеси и средств антимикробной терапии (табл. 2).

Подавляющее большинство пациентов получало сурфактант (Куросурф, эндотрахеально болюсно, на фоне ИВЛ), 4% раствор натрия бикарбоната, диуретики, свежемороженную плазму, эритроцитарную массу в составе комплексной терапии, несколько реже назначали ингибиторы протеаз, эритропоэтин, препараты иммуноглобулина для внутривенного введения, глюкокортикостероиды, антиконвульсанты, дыхательные analeптики, в отдельных случаях больным вводили витаминные препараты в составе парентерального питания. Сформированные группы не различались по характеру базисного лечения (табл. 1 и 2). Единственное исключение составили ноотропные препараты, частота назначения которых у новорожденных 1-й группы достоверно превышала соответствующий показатель во 2-й группе. Различия такого рода допускаются в контролируемых испытаниях лекарств, при условии сопоставимости групп по клинически значимым параметрам [7], которые в данном случае представлены интегральными показателями шкал SNAP-PE и NTISS (табл. 1).

Пациентам 1-й группы в дополнение к базисному лечению ежедневно выполняли внутривенное микроструйное введение 5 мл 0,9% раствора NaCl. Данное воздействие рассматривали в качестве «активной плацебо-терапии». Новорожденным 2-й группы тем же путем ежедневно вводили Эмоксипин (1% раствор для парентерального применения, Московский эндокринный завод) в дозе 10 мг/кг, разведенный изотоническим раствором NaCl до конечного объема 5 мл. Длительность активной плацебо-терапии или введения Эмоксипина в обеих группах составляла 10 дней, далее доза физиологического раствора в 1-й группе снижалась до 2,5 мл, а доза Эмоксипина во 2-й группе снижалась до 2 мг/кг в сутки, разведенная изотоническим раствором NaCl до конечного объема 2,5 мл. Введение продолжали в течение еще 10–14 дней, в зависимости от необходимости сохранения венозного доступа, после прекращения функционирования венозной линии введение препарата или плацебо прекращали, данный курс терапии обозначался «низкодозовым». Число пациентов, которым преждевременно прерван «низкодозовый» курс терапии, оказалось идентичным в обеих группах (табл. 1).

Сразу после включения новорожденных в исследование и по истечении 10-дневного курса терапии Эмоксипином или плацебо-терапии проводили комп-

Таблица 1

Анализ исходной сопоставимости сформированных групп новорожденных с ПОН

Параметры	Активная плацебо-терапия (n=31)	Эмоксипин (n=31)	p
Клинико-anamnestические характеристики			
Гестационный возраст, нед	30 (28–32)	30 (29–32)	43
Масса тела, г	1320 (990–1540)	1480 (1230–1840)	0,19
Пол м/ж	17/14	16/15	0,5
Постнатальный возраст поступления, сут	4 (2–5)	5 (3–6)	0,08
Оценка по шкале Апгар через 5 мин после рождения ≤ 3 баллов	7	8	0,5
SNAP-PE, баллы	27 (24–34)	28 (24–38)	0,87
Вероятность летального исхода, %	15,2 (6,8–34,7)	15,2 (11–34,7)	0,85
NTISS, баллы	30 (27–35)	34 (32–39)	0,36
Нозологические характеристики и осложнения			
Болезнь гиалиновых мембран	18	20	0,39
Асфиксия	2	2	0,69
Бронхолегочная дисплазия	5	4	0,5
Врожденная пневмония	2	2	0,69
Ранний неонатальный сепсис	2	1	0,5
Некротизирующий энтероколит	2	2	0,69
Внутрижелудочковое кровоизлияние III–IV степени	2	3	0,5
Перивентрикулярная лейкомаляция	3	3	0,66
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание	6	12	0,08
Анемия, потребовавшая трансфузии	10	12	0,39
Синдром утечки воздуха	2	4	0,34
Ишемия миокарда	3	8	0,09
Базисная патогенетическая терапия			
Коррекция ОЦК (изотонический раствор NaCl, альбумин 10%)	4	9	0,1
Коррекция метаболического ацидоза (натрия бикарбонат 4%)	20	15	0,15
Эритроцитная масса	10	12	0,39
Эритропоэтин (Рекармон)	7	3	0,15
Диуретики (фуросемид)	20	15	0,5
В/в иммуноглобулин (Пентаглобин)	14	15	0,5
Свежемороженая плазма	6	12	0,08
Аминокислоты в/в (Аминовен)	26	24	0,37
Жировые эмульсии в/в (Липофундин)	15	11	0,22
Виталипид инфант	1	3	0,3
Дыхательные analeптики (кофеин, эуфиллин)	7	12	0,13
Сурфактант (Куросурф)	20	19	0,5
Антиконвульсанты (диазепам, фенобарбитал)	7	6	0,5
Ноотропы (пирацетам)	18	5	0,0007
Глюкокортикостероиды (дексаметазон)	13	8	0,14
Ингибиторы протеаз (контрикал)	6	5	0,5
Прерывание терапии низкодозного курса	6	7	0,5

Здесь и в табл. 3: количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) данные представлены в виде медианы верхнего и нижнего квартиля (Me (LQ–UQ)); качественные (номинальные) показатели представлены числом больных, у которых был зарегистрирован соответствующий показатель; SNAP-PE – оценка степени тяжести состояния; NTISS – массивность терапевтических вмешательств; межгрупповые сопоставления интервальных и ординальных показателей проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни, номинальных показателей – с помощью точного критерия Фишера.

лексное изучение состояния центральной гемодинамики, интегральную клиническую оценку состояния ЦНС и определение уровня продуктов ПОЛ в трахеобронхиальной лаважной жидкости. О состоянии кровообращения судили по показателю доставки кислорода

(D_{O_2}), рассчитываемой специальным компьютерным приложением [9], на основе данных неинвазивного мониторинга насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом с помощью пульсоксиметрии (Philips, Нидерланды), а также величинам ударного и

Таблица 2

**Анализ сопоставимости сформированных групп по частоте назначения средств
антимикробной терапии у новорожденных с ПОН**

Препараты	Эмоксипин (n=31)	Активная плацебо-терапия (n=31)	p (точный метод Фишера)
Цефазолин	3	2	0,5
Цефотаксим	15	13	0,4
Цефтазидим	10	9	0,5
Цефоперазон	9	10	0,5
Цефоперазон+Сульбактам	1	1	0,75
Цефтриаксон	3	2	0,5
Цефепим	10	14	0,21
Амикацин	20	24	0,2
Нетилмицин	8	4	0,17
Азитромицин	13	12	0,13
Метронидазол	13	12	0,5
Ципрофлоксацин	2	5	0,21
Меропенем	5	3	0,35
Имипенем-Циластатин	6	8	0,38
Ванкомицин	2	5	0,21
Линезолид	1	1	0,75
Изониазид	1	0	0,5
Рифампицин	1	0	0,5
Стрептомицин	1	0	0,5
Антимикотические средства (флюканазол)	16	15	0,5

Данные представлены абсолютным числом больных, получавших соответствующие антимикробные средства.

сердечного индексов (УИ и СИ), которые регистрировали с помощью эхокардиографии (MyLab 20, Esaote, Италия). Состояние ЦНС оценивали по 5-балльной шкале Prechtl [10], предназначенной для квантификации данных неврологического обследования новорожденных. Максимальная оценка (5 баллов) по этой шкале соответствует наилучшему состоянию церебральных функций, минимальный показатель (1 балл) отражает наихудшее состояние ЦНС. Уровень продуктов ПОЛ в лаважном содержимом определяли спектрофотометрически с регистрацией липопероксидов в гептановой фазе липидного экстракта [11]. Результаты выражали в единицах индексов окисления (ед.и.о.) – E_{232}/E_{220} (относительное содержание диеновых конъюгатов – ДК).

На заключительном этапе исследования оценивали эффективность отлучения от ИВЛ и частоту летальных исходов в сформированных группах. Эффективным отлучением от ИВЛ считали успешную экстубацию с первой попытки от начала отлучения или спонтанную экстубацию без последующих реинтубаций и других осложнений. Отлучение считали неэффективным, если проводилось до трех попыток и более начать процедуру отлучения в течение 7 дней и более или развитие летального исхода во время проведения ИВЛ, а также в эту группу включали все случаи реинтубации и возобновления ИВЛ через эндотрахеальную трубку [12].

Помимо внутрибольничной регистрации летальности, осуществлен проспективный контроль этого параметра в течение первого года жизни наблюдаемых детей.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета прикладных компьютерных программ Statistica 6.0. Количественные (интервальные) и порядковые (ординальные) данные обработаны дескриптивными методами и представлены в виде медианы верхнего и нижнего квартилей (Me (LQ–UQ)). Для оценки исходной сопоставимости сформированных групп по интервальным и ординальным параметрам и межгрупповых различий на заключительном этапе исследования применяли U-критерий Манна–Уитни. Анализ динамики соответствующих показателей в отдельных группах проводили с помощью парного критерия Вилкоксона. Для исключения статистических ошибок 1-го рода [7] результаты терапии считали значимыми только при параллельном выявлении достоверных различий с исходным уровнем в группах с применением изучаемых препаратов и с конечными показателями в группе «активная плацебо-терапия» [5]. Межгрупповые сопоставления по качественным (номинальным) параметрам осуществляли с помощью точного критерия Фишера. Изучение взаимосвязей проводили путем расчета коэффициентов корреляции по Спирмену (rs). Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p=0,05$.

В результате проведенного исследования было установлено, что в интегральной совокупности включенных в исследование новорожденных исходный уровень продуктов ПОЛ в лаважном содержимом трахеобронхиального дерева достоверно отражал тяжесть клинического состояния

Таблица 3

Влияние Эмоксипина на эффективность лечения ПОН у новорожденных

Исследуемые параметры	Активная плацебо-терапия (n=31)		Эмоксипин (n=31)	
	до лечения	после 10 дней	до лечения	после 10 дней
Ударный индекс, мл/м ²	21,8 (15,6–31,4)	23,5 (18,2–31,3)*	23,5 (18,2–28,5)	33,1 (29,1–39,1)**
Сердечный индекс, л/м ² /мин	2,8 (2,4–3,5)	3,5 (2,6–4,5)*	3,1 (2,7–3,8)	5,07 (4,5–6,6)**
Доставка кислорода, мл/м ² /мин	543,2 (416,5–774,3)	533,3 (452,2–832,4)	576,3 (491,5–722,5)	894,2 (734,9–1034,2)**
Шкала PrechtI 4–5 уровень (количество пациентов)	3	17*	6	26**
Диеновые конъюгаты (гептановая фаза), е.и.о	0,94 (0,58–1,28)	1,165 (0,85–1,28)*	0,92 (0,78–1,24)	0,24 (1,18–0,42)**
Длительность ИВЛ, сут	21 (9–38)		16 (9–28)	
Частота эффективного отлучения от ИВЛ (количество пациентов)	11		19***	
Летальность	14		3***	
Относительный риск летального исхода	4,69		0,21	
Абсолютный риск летального исхода	0,45		0,096	

*Достоверные различия по отношению к исходным показателям группы «активная плацебо-терапия» ($p < 0,05$; парный критерий Вилькоксона); **однонаправленные достоверные различия с исходными величинами в группе терапии Эмоксипином ($p < 0,05$; парный критерий Вилькоксона) и с конечными показателями в группе «активная плацебо-терапия» ($p < 0,05$ и критерий Манна–Уитни); ***достоверные межгрупповые различия контрольных показателей ($p < 0,05$; точный критерий Фишера).

пациентов. Это проявилось прямыми корреляциями показателей SNAP-PE, NTISS и вероятности летального исхода с содержанием гептанрастворимых ДК в лаважной жидкости ($r_s = 0,36–0,47$; $p = 0,005–0,0004$). Стоит добавить, что уровень этой категории продуктов ПОЛ отрицательно коррелировал с показателями гестационного возраста ($r_s = -0,44$; $p = 0,006$) и массы тела новорожденных ($r_s = -0,38$; $p = 0,004$). Полученные данные иллюстрируют целесообразность мониторинга содержания продуктов липопероксидации в трахеобронхиальном лаважном содержимом новорожденных с ПОН, развитие которой закономерно связано с вовлечением легких в патологический процесс и формированием потребности в ИВЛ [13]. Справедливость этого положения иллюстрируется прямой корреляцией между исходным содержанием гептанрастворимых ДК в лаважной жидкости и длительностью ИВЛ у больных группы «активная плацебо-терапия» ($r_s = 0,69$; $p = 0,001$).

Через 10 дней от начала комплексного лечения в группе «активная плацебо-терапия» было отмечено заметное улучшение показателей центральной гемодинамики и состояния ЦНС. Это проявилось значимым увеличением УИ, СИ и оценки по шкале PrechtI по сравнению с исходным уровнем (табл. 3). Вместе с тем базисное лечение

в этой группе не вызвало никаких изменений D_{O_2} и даже сопровождалось достоверным нарастанием уровня гептанрастворимых ДК в трахеобронхиальном лаважном содержимом по сравнению с исходными значениями. Вполне возможно, что неизбежная травматизация бронхолегочной системы в процессе ИВЛ [14] способствует эскалации оксидативного стресса и за счет этого ограничивает коррекцию нарушений доставки кислорода к тканям. По-видимому, данные обстоятельства снижали эффективность базисного лечения ПОН у новорожденных, что привело к летальному исходу в 45,16% случаев среди пациентов группы «активная плацебо-терапия». Следует подчеркнуть, что летальность в группе «Эмоксипин» не превысила 9,67% (табл. 3).

Высокая клиническая эффективность применения Эмоксипина была связана с его выраженным антиоксидантным эффектом. Это проявилось достоверным снижением содержания гептанрастворимых ДК в лаважной жидкости как по сравнению с исходным уровнем в группе «Эмоксипин», так и с конечными показателями группы «активная плацебо-терапия» (табл. 3).

Одновременно наблюдалось значимое улучшение доставки кислорода к тканям, что привело к увеличению показателя D_{O_2} почти в 1,5 раза

относительно группы «активная плацебо-терапия» на заключительном этапе исследования. Важно подчеркнуть, что курсовое применение Эмоксипина способствовало также более выраженной коррекции показателей центральной гемодинамики в сравнении с базисной терапией ПОН. Эмоксипин вызывал достоверное увеличение УИ и СИ как по сравнению с исходными показателями в соответствующей группе, так и с конечными значениями группы «активная плацебо-терапия».

Антиоксидантный эффект Эмоксипина и его позитивное влияние на систолическую функцию миокарда левого желудочка и доставку кислорода к тканям были связаны с клинически значимым улучшением состояния ЦНС, что проявилось достоверным увеличением числа пациентов с оценкой по шкале Precht1 выше 3 баллов по сравнению с числом таких пациентов группы «активная плацебо-терапия» (табл. 3). Данный факт хорошо согласуется с представлениями о критической роли удовлетворения кислородного запроса головного мозга в обеспечении его функций [13]. Благоприятное влияние Эмоксипина на доставку кислорода к тканям иллюстрируется также достоверным увеличением частоты эффективного отлучения от ИВЛ (табл. 3). Значительное снижение частоты летальных исходов по сравнению с группой «активная плацебо-терапия» является наиболее ярким свидетельством клинической

эффективности применения Эмоксипина в комплексном лечении ПОН у новорожденных детей (табл. 3).

В целом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности включения Эмоксипина в схему комплексного лечения ПОН у новорожденных. Подобное расширение стандарта оказания медицинской помощи новорожденным с ПОН способствует наиболее оптимальной коррекции показателей систем транспорта кислорода, улучшению функционального состояния ЦНС, снижению потребности в ИВЛ и снижению как относительного, так и абсолютного риска летального исхода в течение первого года жизни после рождения.

Выводы

1. Включение Эмоксипина в схему комплексного лечения ПОН снижает интенсивность ПОЛ в лаважном содержимом трахеобронхиального дерева, увеличивает доставку кислорода к тканям.

2. Антиоксидантный эффект Эмоксипина и его положительное влияние на систему транспорта кислорода обеспечивают улучшение функционального состояния ЦНС и снижение потребности в проведении ИВЛ.

3. Включение Эмоксипина в схему комплексного лечения ПОН снижает риск летального исхода на протяжении первого года жизни наблюдаемых детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.icj.ru/2005-02-02.htm>
2. Александрович Ю.С., Нурмагамбетова Б.К., Пшенищев К.В. и др. Синдром полиорганной недостаточности у новорожденных. Анестезиология и реаниматология, 2008; 1: 11–14.
3. Жданов Г.Г., Зильбер А.П. Реанимация и интенсивная терапия. М.: Издательский центр «Академия», 2007.
4. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Сравнительный анализ влияния 3-гидроксипиридина и янтарной кислоты на устойчивость к острой гипоксической гипоксии. Патогенез, 2008; 6 (3): 50–51.
5. Волчегорский И.А., Москвичева М.Г., Чащина Е.Н. Влияние эмоксипина, реамбирина и мексидола на нейропатическую симптоматику и систолическую функцию миокарда левого желудочка у больных сахарным диабетом с синдромом диабетической стопы. Тер. архив, 2005; 77 (10): 10–15.
6. Миночкин П.И., Волосников Д.К., Лапин О.В. и др. Шкала SNAP-PE и синдром полиорганной недостаточности у новорожденных детей. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии, 2008; 53 (1): 23–27.
7. Двойрин В.В., Клименков А.А. Методика контролируемых клинических испытаний. М.: Медицина, 1985.
8. Приказ Министерства здравоохранения и социального
9. Миночкин П.И. Свидетельство об отраслевой разработке 9616. Программа расчета доставки кислорода в организме человека. Инновации в науке и образовании, 2007; 35 (12): 14.
10. Einspieler C, Prechtl HF. Prechtl's assessment of general movements: a diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. Ment. Retard Dev. Disabil. Res. Rev., 2005; 11 (1): 61–67.
11. Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И. Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови. Вопр. мед. химии, 1989; 35 (1): 127–131.
12. Boles J-M, Bion J, Connors A et al. Weaning from mechanical ventilation. Eur. Respir. J. 2007; 29: 1033–1056.
13. Hauser B, Barth E, Bassi G et al. Hemodynamic, metabolic, and organ function effects of pure oxygen ventilation during established fecal peritonitis-induced septic shock. Crit. Care Med., 2009; 37 (8): 2465–2469.
14. Carnesecchi CS, Deffert A, Pagano et al. NADPH oxidase-1 plays a crucial role in hyperoxia-induced acute lung injury in mice. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2009; 180 (10): 972–981.