

# Вплив комплексної терапії із застосуванням Ліпіну на стан системи гемостазу у новонароджених від матерів з цукровим діабетом

Т.К. Знаменська, Т.О. Белявська, Л.І. Шевченко, К.В. Розова\*

Інститут педіатрії, акушерства та гінекології АМН України, м. Київ

\*Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ

Досліджували зміни в системі гемостазу у новонароджених від матерів з цукровим діабетом при застосуванні в комплексній терапії вагітних препарату Ліпін. Показано, що застосування Ліпіну з метою запобігання порушенням функціонування системи гемостазу у новонароджених є ефективним. Препарат, завдяки широкому спектру фармакологічних властивостей, здатний поліпшувати як прокоагулянтну, так і фібринолітичну ланки гемостазу у дітей протягом усього періоду ранньої неонатальної адаптації.

**Ключові слова:** цукровий діабет, система гемостазу, новонароджений, Ліпін.

Одним із найтяжчих ускладнень у новонароджених від матерів з цукровим діабетом (ЦД) є геморагічний синдром. За сучасними спостереженнями частота виявлення його у таких дітей досягає 25% [5, 9, 12]. Найчастішими формами порушення гемостазу у новонароджених є: тромбоцитопенія; тромбогеморагічний або ДВЗ-синдром (з тромбоцитопенією споживання або без неї); геморагічна хвороба новонароджених; спадкова коагулопатія, у тому числі гемофілія, хвороба Віллебранда тощо; тромбоз судин [3]. Порушення взаємовідношення різних факторів, що впливають на стан гемостазу, зокрема мікроциркуляторної його ланки, що знаходяться в судинній стінці й тромбоцитах, може бути в основі патогенетичних ознак багатьох захворювань, а також виникати внаслідок наявності таких захворювань.

У новонароджених від матерів з ЦД спостерігаються зміни в різних гемостатичних ланках, які включають фактори зсідання крові, фізіологічні антикоагулянти, мікроциркуляцію, функціональний стан судинної стінки. При цьому фактори зсідання крові значною мірою активуються та взаємодіють на поверхні цитоплазматичних фосфоліпідних мембран, що формує, тим самим, гемостатичний потенціал крові у ранньому неонатальному періоді [9, 12]. З цього стає зрозумілим, що пошук ефективних шляхів корекції порушень гемостазу має бути спрямований на забезпечення структурної цілісності та функціональної здатності фосфоліпідних цитоплазматичних мембран.

Незважаючи на різноманітність лікувальних та профілактичних заходів системи гемостазу у новонароджених, летальність дітей, котрі мають гемостатичні вади, залишається високою [5, 12]. Перспективним напрямом підвищення ефективності лікування порушень системи гемостазу у новонароджених від матерів з ЦД може бути застосування препаратів, що стабілізують та нормалізують морфофункціональний стан цитоплазматичних мембран.

Препарат Ліпін попри те, що він є антигіпоксантом широкого спектру дії, а саме: здатний поліпшувати легеневу й

альвеолярну вентиляцію, нормалізувати процеси тканинного дихання, знижувати інтенсивність процесів вільнорадикального окислення, сприяти збереженню активності антиоксидантних систем організму, підвищувати швидкість дифузії кисню через біологічні мембрани, – виступає у ролі речовини з потужною мембранопротекторною дією [4, 6, 8, 11]. Останнє може слугувати рекомендацією до використання препарату в терапії порушень системи гемостазу у новонароджених від матерів з ЦД. Окрім цього, препарат забезпечує необхідну при виходженні таких дітей симптоматичну терапію для усунення проявів гіпоксії, гіпоксемії, лактат-ацидозу тощо.

**Метою** роботи було вивчення змін в системі гемостазу у новонароджених від матерів з цукровим діабетом при застосуванні в комплексній терапії вагітних препаратів Ліпін.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети, 23 вагітним (перша група), хворим на цукровий діабет (11 – середнього ступеня тяжкості, 12 – тяжкого ступеня) з метою профілактики розвитку у новонароджених порушень в системі гемостазу в ранньому неонатальному періоді, застосовували препарат Ліпін виробництва ЗАТ „Біолік” (Харків, Україна) дозою 1,0 г/20 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно. При цукровому діабеті середнього ступеня тяжкості застосовували 2 лікувальні курси (на 16–20 та 28–30-му тижнях вагітності), при захворюванні тяжкого ступеня – 3 лікувальні курси (на 13–17, 22–26 та 32–36-му тижнях вагітності). Тривалість лікування становила 3 тижні. Отримані результати порівнювали з величинами, притаманними новонародженим від матерів з ЦД, які в комплексному лікуванні не отримували Ліпіну (друга група): з них 14 новонароджених від хворих на ЦД середнього ступеня та 46 дітей від матерів з ЦД тяжкого ступеня. Контрольну групу складали 30 новонароджених від соматично здорових жінок.

До програми обстеження новонароджених було включено методи, які характеризували загальний стан системи крові, прокоагулянтної та фібринолітичної ланок гемостазу; всім новонародженим проводили загальноклінічний аналіз крові. Дослідження проводили в однакових умовах, за допомогою однакових методів та апаратури на 1–3 та 5–7 доби життя новонароджених.

Для оцінки стану прокоагулянтної ланки гемостазу визначали наступні показники: протромбіновий час за методом А.І. Quick та Б.Ф. Архіпова [1]; тромбіновий час за методом R.M. Biggs, R.G. Macfarlane та мікрометодом Л.З. Баркагана, А.В. Чупрової [2]; протромбіновий індекс (ПТІ) за методом А.І. Quick [2]; концентрацію фібриногену за модифікованим

**ЙОДОМАРИН – эффективное средство для профилактики йоддефицитных заболеваний**

методом Клаусса [7], уніфікованим науково-виробничою фірмою “Simko LTD” (Львів); вміст продуктів паракоагуляції визначали пробую на розчинний фібрин – фібриноген В – за методом Cummine & Lyons [7].

Для оцінки стану фібринолітичної ланки гемостазу визначали наступні показники: час Хагеман-залежного лізису еуглобулінового згустка за методом А.Г. Архіпова та Г.Ф. Єрьоміна в модифікації А.Н. Копилова [1]); потенціальну активність плазміногену за методом А.І. Грицюка [2, 7], модифікованим науково-виробничою фірмою “Simko LTD” (Львів); вміст розчинних фібринмономерних комплексів (РФМК) за етаноловим тестом Н. Godal et al. в модифікації В.Г. Личева [7]) та ортофенантроліновим тестом за В.А. Єликомовим та А.П. Молотом, уніфікованим науково-виробничою фірмою “Simko LTD” (Львів) [7].

Усі отримані результати оброблено методом варіаційної статистики із використанням t-критерію Ст'юдента [10].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При аналізі показників обстеження новонароджених від матерів, які в комплексі лікувальних заходів отримували Ліпіну, було виявлено відмінності за досліджуваними параметрами від величин, визначених в другій групі дітей. По-перше, слід зазначити, що діагностовано зменшення будь-яких проявів гіпоксії: як утробної гіпоксії плода, так і інтранатальної, що може бути до певної міри пов'язано з поліпшенням стану плаценти й оболонок (зменшення відсотка дефектів плаценти і оболонок з 26,7% у другій групі до 15,8% в першій). Зменшення проявів гіпоксії може базуватися також на фармакологічних властивостях Ліпіну, а саме: на його здатності підвищувати швидкість транспортування кисню через біологічні мембрани, поліпшувати й стабілізувати кровообіг, відновлювати функцію судинного ендотелію тощо [4, 6, 11].

У жінок, які отримували Ліпін, зменшувалася кількість новонароджених, котрі народилися у порушеному стані, натомість відсоток дітей, народжених у задовільному стані, збільшувався. Так, дітей, народжених з оцінкою 1–4 бали за шкалою Апгар, у першій групі було в середньому 43,5% (у другій групі – 56,7%), з оцінкою 5–7 балів – 47,8% (у другій групі – 43,3%) і новонароджених, які мали оцінку при народженні 8–10 балів (у другій групі народження таких дітей не спостерігалось) – 2 дітей.

З клінічних проявів адаптації слід зосередитись на тому, що у обстежених новонароджених від матерів першої групи зменшилася частота проявів геморагічного синдрому. Особливо це стосується жінок з тяжкими проявами діабету, де відсоток проявів геморагічного синдрому у дітей знижувався достовірно.

Якщо близько третини (28,3%) дітей другої групи мали прояви геморагічного синдрому, то при застосуванні Ліпіну такі прояви мали місце в середньому лише у 15,3% новонароджених. Це значною мірою може бути пов'язано зі здатністю Ліпіну знижувати інтенсивність процесів вільнорадикального окислення, що, у свою чергу, сприяє відновленню функціонального стану цитоплазматичних клітинних мембран, а відтак і судинної вистилки.

При обстеженні новонароджених від матерів, які отримували Ліпін, виявлено також зниження частоти і деяких інших синдромів дизадаптації: від 70,2 до 55,4% зменшувалася кількість виявлених синдромів набряку та від 24,0 до 17,6% – синдрому дихальних розладів. Цей факт також можна пов'язати з фармакологічними ефектами Ліпіну, який здатний сприяти поліпшенню вентиляторної функції легень та зменшувати набряк тканин за рахунок посилення лімфатичного дренажу тканин [13].

Застосування Ліпіну у матерів з ЦД різного ступеня тяжкості супроводжувалося змінами деяких показників загальноклінічного аналізу крові, серед яких показовими параметрами є кількість тромбоцитів та вміст загального білка (табл. 1).

Тромбоцитопенія є однією зі складових частин розвитку геморагічного синдрому. При цьому відбувається порушення тромбоцитарного паростка кровотворення, погіршується тромбоцитарна ланка системи коагуляції. З іншого боку, тромбоцити мають безпосереднє відношення до підтримання резистентності судинної стінки, що пов'язано з багатьма факторами, наприклад, з включенням деяких тромбоцитарних факторів в цитоплазму ендотеліальних клітин. Поряд з цим, агрегація тромбоцитів та їх адгезія є процесами, безпосередньо зумовленими станом судинної стінки [9, 12]. Тобто, у новонароджених від матерів, хворих на ЦД, утворюється „хибне коло”, наочним проявом якого є зниження загальної кількості тромбоцитів.

При застосуванні у комплексі лікувальних заходів Ліпіну спостерігалось достовірне збільшення кількості тромбоцитів у новонароджених від матерів з ЦД середнього ступеня протягом усього раннього неонатального періоду, а у дітей від матерів з ЦД тяжкого ступеня – наприкінці цього періоду. При цьому у перших кількість тромбоцитів на 5–7-му добу життя набувала величин, притаманних новонародженим контрольної групи.

Щодо концентрації загального білка, то, незважаючи на відсутність виражених достовірних змін цього показника, виявлено тенденцію ( $p < 0,2$ ) до його зростання у новонароджених першої групи порівняно з другою у перші дні життя (див. табл. 1). Важливість цього факту зумовлюється тим, що навіть незначне наближення концентрації загаль-

Таблиця 1

**Деякі показники загальноклінічного аналізу крові у обстежених новонароджених залежно від ступеня тяжкості цукрового діабету у матерів та застосованої терапії (M±m)**

Група обстежених матерів	Тромбоцити, 10 <sup>9</sup> /л		Загальний білок, г/л	
	Вік новонароджених			
	1-3 доба	5-7 доба	1-3 доба	5-7 доба
Контрольна (n=30)	240,0±2,8	256,0±3,0	62,0±0,9	59,8±1,2
Перша:				
-ЦД середнього ступеня (n=11)	230,7±4,4*•	248,6±3,2•	58,1±1,1*	61,2±2,7
-ЦД тяжкого ступеня (n=12)	225,4±2,6*	236,3±2,2*#•	57,5±1,3*	58,3±1,7
Друга:				
- ЦД середнього ступеня (n=14)	223,8±6,9*	234,0±1,4*	55,6±2,3*	59,5±1,4
- ЦД тяжкого ступеня (n=46)	221,3±3,4*	222,8±4,0*#	54,2±3,6*	59,0±2,5

Примітка: \* – різниця достовірна порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ; \* – різниця достовірна порівняно з показниками у жінок з ЦД середнього ступеня, # – різниця достовірна порівняно з показниками другої групи,  $p < 0,05$

**ТАРДИФЕРОН – золотий стандарт ВОЗ в ліченні залізодефіцитної анемії**

Показники стану прокоагулянтної ланки системи гемостазу у новонароджених від матерів з цукровим діабетом залежно від тяжкості захворювання при застосуванні Ліпіну ( $M \pm m$ )

Група обстежених матерів	Протромбіновий час, с		Тромбіновий час, с		ПТІ, %		Фібриноген, г/л		Фібриноген В, % (-)	
	Вік новонароджених									
	1-3 доба	5-7 доба	1-3 доба	5-7 доба	1-3 доба	5-7 доба	1-3 доба	5-7 доба	1-3 доба	5-7 доба
Контрольна (n = 30)	24,5±0,5	22,2±0,6	18,6±0,8	15,0±0,3	46,8±2,5	52,5±1,9	1,88±0,08	1,96±0,08	83,3	93,3
Друга: - ЦД середнього ступеня (n = 14)	30,0±1,1*	25,1±1,3*	21,8±1,1*	16,1±0,9	30,6±1,4*	46,7±1,4*	2,33±0,11*	1,96±0,07	61,3*	71,2*
- ЦД тяжкого ступеня (n = 46)	35,3±1,8*	27,5±1,5*	23,3±0,8*	19,7±1,0**	25,7±0,6*	44,6±1,2*	2,12±0,13	2,15±0,11	44,9**	57,5**

Примітка: \* – різниця достовірна відносно контролю,  $p < 0,05$ ; \* – різниця достовірна між величинами при цукровому діабеті середнього й тяжкого ступенів,  $p < 0,05$

ного білка в плазмі крові до контрольних величин може вказувати на більш ранній початок нормалізації обмінних процесів в організмі дітей, зокрема на зменшення інтенсивності перекисного окислення білків. Останнє безпосередньо пов'язано з інтенсивністю вільнорадикальних процесів в організмі.

Проведені дослідження виявили значний позитивний вплив лікування із застосуванням Ліпіну на стан прокоагулянтної ланки системи гемостазу у новонароджених в періоді ранньої неонатальної адаптації (табл. 2).

Під впливом застосованої терапії у дітей спостерігалось достовірне порівняно з другою групою новонароджених зниження протромбінового часу, що спостерігалось як у 1–3, так і на 5–7-му доби життя незалежно від ступеня тяжкості цукрового діабету у матері.

Відносне наближення протромбінового часу до величин, характерних для здорових новонароджених (контрольна група), відбувалося на тлі помітних змін вмісту фібриногену в крові обстежуваних дітей (див. табл. 2). Якщо у немовлят другої групи від матерів з ЦД середнього ступеня тяжкості у перші доби життя мала місце помірна гіперфібриногенемія, яка на 5–7-й день вже не спостерігалася, і подібна динаміка зберігалася у дітей першої групи, то у новонароджених від матерів з ЦД тяжкого ступеня зміни вмісту фібриногену мали інший характер. В другій групі гіперфібриногенемія розвивалася наприкінці раннього неонатального періоду, що може вважатись свідченням поступового наростання розбалансу в прокоагулянтній ланці системи гемостазу та недостатності адаптаційних можливостей у таких дітей.

У новонароджених від матерів першої групи з тяжким ступенем захворювання підвищеного відносно контрольних величин вмісту фібриногену в плазмі крові визначено не було.

Поряд із зазначеними змінами, спостерігалася тенденція до зменшення тромбінового часу в групі новонароджених від матерів, лікованих за допомогою Ліпіну, порівняно з величинами, визначеними в другій групі. Оскільки подовження тромбінового часу зазвичай виявляється при гіпофібриногенемії, а при гіперфібриногенемії таке підвищення супроводжується наявністю в крові парaproteїнів – специфічних білків, що утворюються в крові за деяких патологічних станів [3, 6, 12], то сукупне виявлення відсутності гіперфібриногенемії та деяке зниження тромбінового часу може бути свідченням певної нормалізації гомеостазу гемостатичної системи.

Підтвердженням такого висновку є і достовірно відмінний рівень вмісту в крові фібриногену В у новонароджених від лікованих Ліпіном матерів відносно дітей з другої групи. Виявлено суттєве наближення цього показника у першій групі незалежно від ступеня тяжкості ЦД у матерів до показників, притаманних визначенню у контрольній групі обстежених новонароджених (див. табл. 2). Можна припустити, що лікування Ліпіном може сприяти нормалізації вмісту в крові тромбіну, який є одним із потужних факторів зсідання, що також сприяє одночасному зменшенню протромбінового та тромбінового часу завдяки зменшенню накопичення в крові продуктів фібринолізу.

Важливе значення для оцінки ефективності лікувальних заходів має дослідження фібринолітичної ланки системи гемостазу, оскільки порушення саме у цій ланці вказує на наявність набутих порушень гемостазу (ДВЗ-синдрому, множинного тромбоутворення тощо) [3, 12].

Важливим показником стану фібринолізу є наявність в крові розчинних фібринмономерних комплексів (РФМК), що призводить до пролонгації часу запуску протеолізу молекул фібриногену та полімеризації фібринмономерів [12]. У новонароджених від матерів з ЦД середнього і, особливо,

Таблиця 3

Показники стану фібринолітичної ланки системи гемостазу у новонароджених від матерів з цукровим діабетом залежно від тяжкості захворювання при застосуванні Ліпіну ( $M \pm m$ )

Група обстежених матерів	Час Хагеман-залежного лізису, хв		Потенціальна активність плазміногену, %	
	Вік новонароджених			
	1-3 доба	5-7 доба	1-3 доба	5-7 доба
Контрольна (n=30)	31,8±2,93	32,6±2,32	24,3±2,95	32,1±3,05
Перша: - ЦД середнього ступеня (n=11) - ЦД тяжкого ступеня (n=12)	42,9±1,60* 52,3±1,22**	34,0±1,51 29,8±0,72*•	26,4±0,84 30,7±1,07**	31,5±1,44 32,9±1,03
Друга: - ЦД середнього ступеня (n=14) - ЦД тяжкого ступеня (n=46)	46,8±3,45* 56,3±3,18*#	38,6±3,14 44,6±2,32*	29,8±4,01 35,1±3,88*	33,0±2,98 35,9±3,25

Примітка: \* – різниця достовірна порівняно з контрольною групою,  $p < 0,05$ ; \* – різниця достовірна порівняно з показниками у жінок з ЦД середнього ступеня; # – різниця достовірна порівняно з показниками другої групи,  $p < 0,05$

**ЙОДОМАРИН – эффективное средство для профилактики йоддефицитных заболеваний**

тяжкого ступеня нормалізації вмісту РФМК як за ортофенантроліновим, так і за етаноловим тестом не відбувається і на 5–7-му добу життя. Лікування вагітних, хворих на діабет, за допомогою Ліпіну сприяє зниженню вмісту РФМК в плазмі крові новонароджених, що є особливо вираженим наприкінці раннього адаптаційного періоду.

Про суттєву нормалізацію функціонування фібринолітичної ланки гемостазу у новонароджених від матерів з ЦД другої групи свідчить і зниження часу Хагеман-залежного лізису, що опосередковано вказує на функціональний стан калікреїн-кінінової системи (табл. 3).

Більш виражений ефект застосованої терапії спостерігається в групі дітей від матерів з ЦД тяжкого ступеня, що є важливим позитивним моментом при виходженні немовлят, які знаходяться у тяжкому функціональному стані. При застосуванні Ліпіну не виявлено достовірних змін потенціальної активності плазміногену між рівнями в другій та першій групах, тобто застосування препарату не справляло суттєвого впливу на систему активаторів/інгібіторів плазміногену.

## ВИСНОВКИ

1. Проведені дослідження дозволяють констатувати, що застосування Ліпіну в комплексі лікувально-профілактичних заходів у вагітних з цукровим діабетом з метою запобігання порушенням функціонування системи гемостазу у новонароджених є ефективним. Препарат, завдяки широкому спектру фармакологічних властивостей, здатний поліпшувати як прокоагулянтну, так і фібринолітичну ланки гемостазу у дітей протягом усього періоду ранньої неонатальної адаптації.

2. Отримані дані свідчать про позитивний вплив Ліпіну на перебіг періоду ранньої неонатальної адаптації. Сприяття включенню адаптивних механізмів застосований препарат може завдяки таким властивостям йому фармакологічним ефектам, як вплив на репарацію біологічних тканин організму, зменшення рівня цукру в крові, поліпшення кровообігу та мікроциркуляції, пролонгацію дії інших препаратів, що застосовуються при терапії вагітних з цукровим діабетом.

3. Ліпін, застосований в комплексній терапії вагітних, хворих на цукровий діабет, більшою мірою проявляє свої лікувальні властивості у тяжких випадках захворювання, оскільки він має досить широкий спектр фармакологічних властивостей, а при тяжкому перебігу захворювання з'являється більше точок для виявлення позитивної дії препарату.

## Влияние комплексной терапии с использованием Липина на состояние системы гемостаза у новорожденных от матерей с сахарным диабетом

**Т.К. Знаменская, Т.А. Белявская, Л.И. Шевченко, Е.В. Розова**

Исследовали изменения в системе гемостаза у новорожденных от матерей с сахарным диабетом при использовании в комплексной тера-

пии беременных препарата Липин. Показано, что применение Липина с целью предупреждения нарушений функционирования системы гемостаза у новорожденных эффективно. Препарат, благодаря широкому спектру фармакологических свойств, способен улучшать как прокоагулянтное, так и фибринолитическое звенья гемостаза у детей на протяжении всего периода ранней неонатальной адаптации.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, система гемостаза, новорожденный, Липин.

## Influence of therapy with Lipin application on the state of hemostasis system in newborns from mothers with diabetes mellitus

**T.K. Znamenskaya, T.A. Belyavskaya, L.I. Shevchenko, K.V. Rozova**

The changes in hemostasis system in newborns from mothers with diabetes mellitus under Lipin application in complex therapy of pregnant women were investigated. It was shown, that Lipin using for the aim of prevention of hemostasis system in newborns disturbances is effective. Preparation, owing to the wide spectrum of its pharmacological peculiarities, can improve as procoagulative as fibrinolytic links of hemostasis in newborns during all period of early neonatal adaptation.

**Keywords:** diabetes mellitus, hemostasis system, newborn, Lipin.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Архипов А.Г., Еремин Г.Ф. Об исследовании и клиническом значении зависимость от фактора XII-а звена фактора фибринолиза. Лабораторное дело 1985; 11: 648–651.
2. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. Томск: Б.и.; 1980: 313.
3. Баркаган Л.З. Нарушение гемостаза у детей. М: Медицина; 1993: 176.
4. Брыгинский С.А., Зубаренко А.В., Лишко В.К. и др. Применение липосом для коррекции респираторной гипоксии при экспериментальной пневмонии. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1988; 106 (10): 421–423.
5. Жданович О.И. Геморагический синдром у новорожденных, матери которых больны сахарным диабетом: патогенетическое обоснование и разработка системы лечебно-профилактических заходов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. К; 2006: 38.
6. Знаменская Т.К., Похилько В.И., Ковальова О.М. та ін. Морфофункціональні зміни мітохондрій нейронів стовбура мозку щурів в умовах експериментальної моделі гіпоксії та їх корекція цереброкурином і

- ліпіном. Перинатология и педиатрия 2006; 28 (4): 83–86.
7. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. Минск: Беларусь; 1987: 302.
8. Липин (антигипоксический и антиоксидантный препарат). К: Час; 1993: 4.
9. Мищенко В.П., Мищенко И.В. Физиология системы гемостаза. Полтава: ООО «АСМИ»; 2003: 124.
10. Осипов В.П., Лукьянова Е.М., Антипин Ю.Г. и др. Методика статистической обработки медицинской информации в научных исследованиях. К: Планета людей; 2002: 200.
11. Розова Е.В. Влияние экзогенных фосфолипидов в форме липосом на стрессорное легкое. В: Функциональные резервы и адаптация. К: Б.и.; 1990: 102–103.
12. Чупрова А.В. Система неонатального гемостаза в норме и патологии (научный обзор). Бюл. СО РАМН 2005; 118 (4): 13–19.
13. Unruh H.W., Goldberg H.S., Oppenheimer L. Pulmonary interstitial compartments and tissue resistance to fluid flux. J. Appl. Physiol.: Respir. Environ. and Exercise Physiol. 1984; 57 (5): 1512–1519.