

Профилактика бронхолегочной дисплазии у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении путем «позднего» введения сурфактанта

И.В. Виноградова, Д.А. Виноградов, В.С. Емельянова, А.А. Сейлиев, В.А. Волчков, А.Ю. Рындин, А.Г. Антонов, О.А. Розенберг

БУ «Президентский перинатальный центр» Чувашской Республики, Чебоксары; ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава РФ, Санкт-Петербург; ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава РФ, Москва

Late surfactant for prevention of bronchopulmonary dysplasia in low or extremely low birth weight newborn infants

I.V. Vinogradova, D.A. Vinogradov, V.S. Emeljanova, A.A. Seiliev, V.A. Volchikov, A.Yu. Ryndin, A.G. Antonov, O.A. Rozenberg

Presidential Perinatal Centre of the Chuvash Republic, Cheboksary; Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg; V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Цель исследования: оценка возможности профилактики развития бронхолегочной дисплазии с помощью «поздних» ингаляций легочного сурфактанта (сурфактант-БЛ, Россия). Наблюдали 50 новорожденных с массой тела от 690 до 1620 г, в том числе 34 ребенка в основной группе и 16 — в контрольной группе. У 19 детей ингаляции сурфактанта начинали с 3-го по 8-й день нахождения на кислородной поддержке (подгруппа А), а у 15 — позже 8-го дня (подгруппа Б). Установлено, что раннее начало сурфактант-терапии ($3,6 \pm 0,24$ дня) позволило переводить детей на второй этап выхаживания через $19,4 \pm 3,06$ дня, а позднее ($16,4 \pm 2,09$ дня) — через $31,0 \pm 3,37$ дня ($p < 0,05$). Катамнез в течение первого года жизни показал, что только $6,7 \pm 6,68\%$ детей основной группы болели ОРВИ 3 раза и более в течение года (в контроле — $63,2 \pm 11,37\%$; $p < 0,001$). Бронхообструктивный синдромом (не более 2 эпизодов в год) наблюдался у $26,3 \pm 10,38\%$ детей основной группы против $66,7 \pm 12,59\%$ в контроле (более 3—5 раз в год; $p < 0,05$). Отсутствие нарушений зрения было выявлено у $61,5 \pm 14,05\%$ пациентов против $14,3 \pm 9,71\%$ в контроле ($p < 0,01$). Выводы. Оптимальным сроком начала «поздней» сурфактант-терапии для профилактики бронхолегочной дисплазии является 3—8-й день нахождения ребенка на кислородной поддержке. Раннее начало «поздних» ингаляций сурфактанта снижает длительность пребывания в ОРИТ и приводит к профилактике бронхолегочной дисплазии.

Ключевые слова: новорожденные, бронхолегочная дисплазия, профилактика, «поздняя» сурфактант-терапия, сурфактант-БЛ.

Objective: to estimate the possibilities of prevention of bronchopulmonary dysplasia (BPD) via late inhalations of a pulmonary surfactant (Surfactant-BL, Russia). Fifty newborns weighing 690 to 1,620 g, including 34 babies in a study group and 16 ones in a control group, were followed up. Surfactant inhalations were initiated in 19 infants on days 3 to 8 of their oxygen support (Subgroup A) and in 15 after 8 days (Subgroup B). It was established that early surfactant therapy (during $3,6 \pm 0,24$ days) could switch the babies to nursing stage 2 on $19,4 \pm 3,06$ days and later ($16,4 \pm 2,09$ days) on $31,0 \pm 3,37$ days ($p < 0,05$). A follow-up study during the first year of life showed that only $6,7 \pm 2,09\%$ of the infants in the study group had been ill with acute respiratory viral infection 3 times or more a year ($63,2 \pm 11,37\%$ in the control group; $p < 0,001$). No more than 2 and more than 3—5 bronchial obstructive syndrome episodes a year were observed in $26,3 \pm 10,38$ and $66,7 \pm 12,59\%$ in the study and control groups, respectively ($p < 0,05$). No visual impairments were detected in $61,5 \pm 14,05$ and $14,3 \pm 9,71\%$, respectively ($p < 0,01$). Conclusion: Days 3—8 of oxygen support are the optimal time of late surfactant therapy to prevent BPD. The early initiation of late surfactant inhalations decreases the length of stay in an intensive care unit and prevents BPD.

Key words: newborn infants, bronchopulmonary dysplasia, prevention, late surfactant therapy, surfactant-BL.

Эволюция представлений о бронхолегочной дисплазии насчитывает более 40 лет. В публикации W. Northway в 1967 г. [1] бронхолегочная дисплазия

была описана как хроническое заболевание легких у глубоко недоношенных новорожденных, развивающееся в результате применения кислородотерапии

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:55–60

Адрес для корреспонденции: Виноградова Ирина Валериевна — зав. ОРИТ, гл. внештатный специалист-эксперт неонатолог Чувашской Республики и Приволжского ФО

Виноградов Дмитрий Андреевич — студент 5-го курса педиатрического факультета Чувашского государственного университета

Емельянова Валентина Сергеевна — студентка того же курса
428018 Чебоксары, пр. Московский, д. 9/1

Сейлиев Андрей Алиевич — к.б.н., в.н.с. лаборатории медицинской

биотехнологии Российского научного центра радиологии и хирургических технологий

Волчков Владимир Андреевич — д.м.н., рук. группы электронной микроскопии той же лаборатории

Розенберг Олег Александрович — д.м.н., проф., рук. той же лаборатории
197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

Рындин Андрей Юрьевич — ст.н.с. отделения реанимации и интенсивной терапии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова

Антонов Альберт Григорьевич — д.м.н., проф., гл.н.с. того же отделения
117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

и искусственной вентиляции легких (ИВЛ). После широкого внедрения сурфактант-терапии респираторного дистресс-синдрома новорожденных смертность детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в раннем неонатальном периоде существенно уменьшилась. В то же время частота бронхолегочной дисплазии увеличилась и появилась «новая» форма дисплазии с более мягким течением.

В настоящее время бронхолегочную дисплазию характеризуют как заболевание легких, обусловленное нарушением роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения [2–4]. Сегодня в РФ частота бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении регистрируется в пределах 15–20%. По мнению Д.Ю. Овсянникова, этот показатель существенно занижен [5]. Наряду с классической тяжелой формой, наблюдаемой во многих регионах России в 85% случаев, «новая» бронхолегочная дисплазия регистрируется только в 15% [4–6]. А.М. Пулин считает, что «классическая» бронхолегочная дисплазия в высококвалифицированных и хорошо оснащенных отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) новорожденных, применяющих пренатальную профилактику респираторного дистресс-синдрома, назальный СРАР¹ в родильном зале и раннюю сурфактант-терапию, может встречаться только как казуистика [7].

Важно подчеркнуть, что диагноз бронхолегочной дисплазии ставится детям лишь на 28-й день жизни или на 36-й неделе постконцептуального возраста в том случае, если оксигенотерапия или дыхательная терапия проводились в течение 28 дней. Новорожденным, дышавшим комнатным воздухом, устанавливается диагноз легкой степени тяжести бронхолегочной дисплазии, находящимся на назальном СРАР или ИВЛ с концентрацией кислорода менее 30%, – среднетяжелой степени и более 30% – тяжелой степени. Симптомы бронхообструкции при бронхолегочной дисплазии легкой степени тяжести могут возникнуть при ОРЗ, в случае среднетяжелой бронхолегочной дисплазии они выражены умеренно и усиливаются при ОРЗ, а при тяжелой дисплазии – выражены в покое. Заболевания ОРЗ детей со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести бронхолегочной дисплазии в первые два года жизни нередко заканчивается летально. Более 60% таких детей страдают приступами бронхообструкции чаще 3–5 раз в год. У этих детей высока частота поражения зрения из-за ретинопатии сетчатки, слуха и ЦНС. Общий уровень инвалидизации детей достаточно высок.

Таким образом, профилактика развития бронхолегочной дисплазии, возможность существенного

уменьшения времени нахождения ребенка на дополнительной кислородной поддержке и дыхательной терапии (СРАР или ИВЛ) и уменьшение частоты проявления симптомов и осложнений бронхолегочной дисплазии, безусловно, являются актуальными. Одним из подходов к решению этой проблемы рассматривают «позднюю» сурфактант-терапию. Предпосылками к разработке метода профилактики бронхолегочной дисплазии при помощи сурфактант-терапии явились сведения о существенном вторичном дефиците легочного сурфактанта как в эксперименте при длительной ИВЛ, так и у новорожденных с бронхолегочной дисплазией. Показано, что степень выраженности фибропластических процессов при дисплазии пропорциональна степени угнетения активности сурфактанта [8, 9]. При бронхолегочной дисплазии обнаружено снижение содержания различных фракций фосфолипидов и количества сурфактант-ассоциированных белков SP-A, SP-B и SP-C, а также низкое соотношение SP-B и фосфолипидов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [8]. Доказана связь между тяжестью бронхолегочной дисплазии и способностью жидкости бронхоальвеолярного лаважа эффективно снижать поверхностное натяжение [10]. А.Г. Антонов и А.Ю. Рындин представили доказательства эффективности профилактики бронхолегочной дисплазии путем ингаляций сурфактанта-БЛ детям, находящимся на ИВЛ с повышенной концентрацией кислорода более 10 дней после рождения [3], а Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев и соавт. показали возможность быстрого (в течение 2–4 сут) снятия с ИВЛ детей с бронхолегочной дисплазией, получавших ингаляции сурфактанта-БЛ после 28-го дня жизни [11]. Однако остаются невыясненными оптимальные сроки начала сурфактант-терапии для профилактики бронхолегочной дисплазии и не изучены отдаленные исходы этой терапии.

Следует подчеркнуть, что сурфактант-БЛ является высоконативным препаратом из легких крупного рогатого скота и отличается от других видов сурфактантов более высоким содержанием сурфактант-ассоциированных белков В и С [12]. Эти белки влияют на скорость адсорбции фосфолипидов сурфактанта на поверхности альвеол, участвуя в механизме снижения поверхностного натяжения на границе раздела воздух – поверхность альвеол, усиливают антибактериальную и противовирусную активность сурфактантов [13, 14].

Цель исследования: сравнить эффективность «поздних» ингаляций легочного сурфактанта на 3–5-е и 8–15-е сутки нахождения ребенка на кислородной поддержке после первичной сурфактант-терапии респираторного дистресс-синдрома для профилактики развития бронхолегочной дисплазии. Изучить катамнез в течение первого года жизни у детей, получавших и не получавших дополнительную «позднюю» сурфактант-профилактику бронхолегочной дисплазии.

¹ СРАР (continuous positive airway pressure) – респираторная поддержка, обеспечивающая постоянное положительное давление в дыхательных путях.

Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 50 детей различного гестационного возраста с массой тела при рождении от 690 до 1620 г, в том числе 10 детей с массой до 999 г. Дети находились на лечении в ОРИТ новорожденных БУ «Президентский перинатальный центр» (Чебоксары) с 2009 по 2012 г., по поводу первичного респираторного дистресс-синдрома. В ходе лечения все дети получали терапию препаратом сурфактанта (Порактант альфа, Къези Фармасьютичи, Италия) однократно на фоне стандартной респираторной поддержки, которая продолжалась более 3 сут (ИВЛ, назальный СРАР). Комплекс интенсивных мероприятий включал инфузионную, антибактериальную терапию, энтеральное и парентеральное питание, иммунотерапию и инотропы по показаниям. У всех новорожденных обнаруживались клинические и рентгенологические ранние признаки бронхолегочной дисплазии. Сформированы две группы. Основную группу составили 34 ребенка, получившие дополнительно ингаляции сурфактанта-БЛ (ООО «Биосурф», Россия) на 3–5-е и 8–15-е сутки нахождения на кислородной поддержке.

В группу сравнения вошли 16 детей, получавших такую же стандартную терапию без «позднего» введения сурфактанта. Эта группа представляет собой исторический контроль за предыдущий год работы отделения. Среди 50 детей, включенных в исследование, мальчики составили 51,2% в основной группе и 48,8% в контрольной. Сравнительная характеристика новорожденных обеих групп приведена в табл. 1. Анализ представленных данных показывает, что по основным характеристикам обе группы детей являются сопоставимыми. Различий по антропометрическим показателям и срокам гестации между новорожденными обеих групп не выявлено.

Сурфактант-БЛ вводили в дозе 50–75 мг/кг в сутки однократно в виде ингаляций. Если ребенок продолжал нуждаться в кислородной поддержке (данные

газов крови), препарат вводили второй и третий раз с интервалом 1–3 дня.

Для выяснения оптимальных сроков начала сурфактант-терапии для профилактики бронхолегочной дисплазии основная группа была разделена на две подгруппы. В подгруппу А вошли 19 пациентов, которым вводили препарат на 3–8-й день нахождения на назальном СРАР или ИВЛ; в подгруппу Б вошли 15 новорожденных, получавших сурфактант-БЛ после 8-го дня.

Проводили клинический и лабораторный мониторинг: регистрировали динамику состояния газов крови, время нахождения на дополнительной кислородотерапии, продолжительность пребывания в ОРИТ и сроки перевода на второй этап выхаживания. В течение первого года жизни осуществляли катамнестическое наблюдение за состоянием здоровья детей, родители которых дали согласие на дальнейшее обследование. Специалисты ежемесячно осматривали детей и оценивали их физическое развитие, соматический и неврологический статус, психомоторные навыки, состояние слуха и зрения. Регистрировали число госпитализаций в течение года по поводу ОРВИ и частоту эпизодов бронхообструктивного синдрома.

Результаты и обсуждение

При поступлении в отделение реанимации все дети как основной, так и контрольной группы с первого часа получали повышенную концентрацию кислорода, показатели FiO_2 оставались в пределах 25–30% более 3 сут. Все пациенты имели сниженную пневматизацию легочных полей на рентгенограмме грудной клетки. Средние значения FiO_2 у детей, находящихся на ИВЛ и назальном СРАР, приведены в табл. 2.

В ходе наблюдения в конце раннего неонатального периода у детей появлялось стонущее дыхание, ослабление дыхания, влажные и крепитирующие хрипы, участие вспомогательной мускулатуры при дыхании, западение грудины. Увеличивалась потребность в концентрации кислорода в подаваемой газовой смеси. Появлялся риск увеличения «жесткости» респи-

Таблица 1. Характеристика основной группы и группы сравнения ($M \pm m$; $p < 0,05$)

Показатель	Группа	
	основная	контрольная
Число пациентов	34	16
Гестационный возраст, нед	30,3 $\pm$ 0,15	30,2 $\pm$ 0,12
Масса тела при рождении, г	1233 $\pm$ 348,9	1268 $\pm$ 355,3
Пол, %:		
мужской	51,2 $\pm$ 7,90	61,0 $\pm$ 6,40
женский	48,8 $\pm$ 7,90	39,0 $\pm$ 6,40
Оценка по шкале Апгар, балл:		
на 1-й минуте жизни	3,7 $\pm$ 0,92	3,3 $\pm$ 0,16
на 5-й минуте жизни	6,3 $\pm$ 0,21	6,5 $\pm$ 0,19

раторной терапии и перевода детей с неинвазивных методик респираторной терапии на инвазивные.

Для оценки тяжести респираторного дистресс-синдрома и выбора тактики лечения использовали расчет индекса оксигенации (IO), который высчитывался по формуле:

$$IO = \frac{MAP \cdot FiO_2 \cdot 100\%}{P_aO_2}$$

До ухудшения состояния индекс оксигенации составлял $3,6 \pm 0,25$, а в динамике наблюдения повышался до $5,2 \pm 0,31$ ($p < 0,001$). Значение FiO_2 удавалось уменьшить с $42,2 \pm 2,3\%$ перед проведением ингаляций до $30,2 \pm 1,5\%$ через 12 ч после ингаляции ($p < 0,001$). Выявлено статистически значимое ($p < 0,001$) снижение индекса оксигенации с $5,2 \pm 0,31$ до $2,8 \pm 0,40$ в течение 24 ч после проведения ингаляции. Оказалось, что повторное «позднее» введение сурфактанта-БЛ детям с респираторным дистресс-синдромом приводит к снижению тяжести дыхательных расстройств в виде уменьшения зависимости от фракции кислорода во вдыхаемом воздухе.

У 55,3% больных основной группы удалось уйти от респираторной поддержки в течение первых 2 сут после начала ингаляций сурфактантом-БЛ. В контрольной группе этот показатель составил 34,8%. С целью предотвращения гипероксии постепенно уменьшали концентрацию кислорода в газовой смеси так, чтобы SpO_2 не превышала 93–95%. Эффект дополнительной сурфактант-терапии в подгруппах с ранним и поздним началом ингаляций состоял в улучшении аускультативной картины в легких и в положительной динамике на рентгенограммах грудной клетки. В среднем дополнительная сурфактант-терапия начиналась через $3,6 \pm 0,24$ дня в группе с ранним введением (подгруппа А) и через $16,4 \pm 2,09$ дня в группе с поздним введением (подгруппа Б). При этом выявлена положительная корреляция между временем первого введения сурфактанта и дли-

тельностью пребывания в ОРИТ ($r = +0,55 \pm 0,196$; $p < 0,01$). Так, при раннем дополнительном введении сурфактанта новорожденных переводили на второй этап выхаживания – через $19,4 \pm 3,06$ дня, а при позднем через $31,0 \pm 3,37$ дня ($p < 0,05$; табл. 3).

Таким образом, можно сделать вывод о достоверной положительной корреляции между временем первого введения сурфактанта-БЛ и длительностью пребывания новорожденного в ОРИТ. Оптимальным сроком начала дополнительной сурфактант-терапии для профилактики бронхолегочной дисплазии у детей, «задержавшихся» на респираторной поддержке после первичной сурфактант-терапии респираторного дистресс-синдрома, является 3–8-й день жизни.

В основной группе 22 из 34 пациентов получали ингаляцию сурфактанта-БЛ однократно и были переведены из ОРИТ в палату интенсивной терапии через $11,6 \pm 2,07$ дня. Двенадцать детей этой группы нуждались в 2–3 ингаляциях препарата и переводились через $30,3 \pm 4,40$ дня ($p < 0,001$).

Анализ заболеваемости детей на первом году жизни (катамнестическое исследование) выявил статистически значимые различия в количестве перенесенных ОРВИ, эпизодов бронхообструкции, случаев нарушения зрения и слуха в основной и контрольной группах. В основной группе детей, получавших «позднюю» дополнительную сурфактант-терапию в ОРИТ в раннем неонатальном периоде, ОРВИ с частотой 3 раза и более в год наблюдали у $6,7 \pm 6,68\%$, тогда как в контрольной группе таких детей было $63,2 \pm 11,37\%$ ($p < 0,001$). Пациенты основной группы реже страдали бронхообструктивным синдромом: этот диагноз был поставлен $26,3 \pm 10,38\%$ детей основной группы (частота эпизодов обструкции не более 2 раз в год) и $66,7 \pm 12,59\%$ детей контрольной группы (частота эпизодов обструкции более 3–5 раз в год; $p < 0,05$).

Оценка состояния зрения в возрасте 1 года выявила статистически значимые различия между новорожденными основной и контрольной групп. Отсутствие

Таблица 2. Респираторная терапия у глубоконедоношенных новорожденных в возрасте 5 сут после рождения ($p < 0,05$)

Показатель	Основная группа (n=34)	Контрольная группа (n=16)
ИВЛ, абс. (%±m)	7 (20,6±7,04)	4 (25,0±11,18)
СРАР, абс. (%±m)	27 (79,4±7,04)	12 (75,0±11,18)
Средние показатели FiO_2 , %	28,8±2,03	29,2±1,61

Таблица 3. Зависимость длительности нахождения в ОРИТ и времени перевода на второй этап выхаживания от времени начала сурфактант-терапии

Показатель	Срок введения препарата, сут		p
	подгруппа А (n=19)	подгруппа Б (n=15)	
Начало дополнительной сурфактант-терапии	3,6±0,24	16,4±2,09	<0,001
Количество дней в ОРИТ	12,4±2,44	24,6±3,06	<0,01
Время перевода на второй этап выхаживания	19,4±3,06	31,0±3,37	<0,05

патологии зрения было выявлено у $61,5 \pm 14,05\%$ пациентов основной группы против $14,3 \pm 9,71\%$ детей контрольной группы ($p < 0,01$). Тяжелое нарушение зрения в виде слепоты, обусловленной ретинопатией недоношенных, отмечено у 2 детей контрольной группы при отсутствии таких детей в основной группе.

Дети основной группы имели также меньшую частоту поражения ЦНС. Диагноз ДЦП был поставлен 15% детей основной группы и 40% — контрольной (различия статистически незначимы).

Неблагоприятным исходом у детей с экстремально низкой массой тела при рождении является нейросенсорная тугоухость. Однако в нашем наблюдении был выявлен только один ребенок в контрольной группе с потерей слуха на 50%.

Выводы

1. Оптимальным сроком начала профилактики бронхолегочной дисплазии у детей с ранними признаками повреждения легких и высоким риском развития дисплазии при помощи «поздней» дополнительной терапии сурфактантом-БЛ является 3–8-й день нахождения ребенка на кислородной поддержке.

2. Раннее начало сурфактант-терапии снижает длительность пребывания новорожденного в ОРИТ, а также достоверно уменьшает частоту и тяжесть отдаленных последствий бронхолегочной дисплазии в виде заболеваемости ОРВИ, бронхообструктивного синдрома и ретинопатии на первом году жизни.



Тел./факс: (812) 596-87-87,
Эл. почта: info@biosurf.ru, сайт: www.biosurf.ru

СУРФАКТАНТ-БЛ — российский препарат легочного сурфактанта из легких крупного рогатого скота. Зарегистрирован в РФ, Республике Беларусь, в Молдавии и Узбекистане.

Препарат включен:

1. в стандарт лечения РДС новорожденных на основании Приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 13 марта 2006 г. N 147;
2. в «Перечень жизненно-важных и необходимых лекарственных средств», утверждаемый Правительством РФ с 2005 г;
3. В методические рекомендации по лечению гриппа А/Н1N1/2009 Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» («Вестник анестезиологии и реаниматологии», 2011, Т. 8, № 1, 41);
4. в клинический протокол диагностики, лечения и реабилитации детского и взрослого населения с термическими поражениями и их последствиями, утвержденный приказом МЗ Республики Беларусь от 07.08.2009 г. № 781/— Минск, 2009. — 79 с.;
5. в «Формуляр лекарственных средств медицинской службы ВС РФ», 2010 г.;
6. в Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза легких, 2014 г.

ЛИТЕРАТУРА

1. Northway W.H.Jr., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N Engl J Med* 1967; 276: 357–368.
2. Davis J.M., Rosenfeld W.N. Bronchopulmonary dysplasia. In: acDonald M.G., Seshia M.M., Mullert M.D. (eds). *Avery's Neonatology*. 6th. Ed. N.-Y.: Lippincott Williams & Wilkins 2005; 578–599.
3. Антонов А.Г., Рындин А.Ю. Сурфактант-БЛ в комплексной терапии респираторных нарушений у новорожденных детей. *Вопр практ педиат* 2007; 2: 4: 61–64. (Antonov A.G., Ryndin A.Yu. Surfaktant-BL v kompleksnoj terapii respiratornyh narushenij u novorozhdennyh detej. *Vopr prakt pediat* 2007; 2: 4: 61–64.)
4. Овсянников Д.Ю. Современные представления о бронхолегочной дисплазии. *Вопр практ педиат* 2007; 4: 32–39. (Ovsjannikov D.Yu. Sovremennye predstavlenija o bronholegochnoj displazii. *Vopr prakt pediat* 2007; 4: 32–39.)
5. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: Естественное развитие, исходы и контроль. *Педиатрия* 2011; 90: 1: 141–150. (Ovsjannikov D.Yu. Bronholegochnaja displazija: Estestvennoe razvitie, ishody i kontrol'. *Pediatrija* 2011; 90: 1: 141–150.)
6. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2010; 31. (Ovsjannikov D.Yu. Bronholegochnaja displazija u detej pervyh treh let zhizni: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. М 2010; 31.)
7. Пулин А.М. Новое в дефиниции, тактике профилактики и лечения бронхолегочной дисплазии. 2003; <http://www.google.ru/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja> (Pulin A.M. Novoe v definicii, taktike profilaktiki i lechenija bronholegochnoj displazii. 2003.)
8. Cogo P.E., Zimmermann L.J., Pesavento R. et al. Surfactant kinetics in preterm infants on mechanical ventilation who did and did not develop bronchopulmonary dysplasia. *Crit Care Med* 2003; 1: 5: 1532–1538.
9. Awasthi S., Coalson J.J., Crouch E. et al. Surfactant proteins A and D in premature baboons with chronic lung injury (Bronchopulmonary dysplasia). Evidence for an inhibition of secretion. *Am J Res Crit Care Med* 1999; 160: 3: 942–949.
10. Merrill J.D., Ballard R.A., Cnaan A. et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants. *Pediatr Res* 2004; 56: 6: 918–926.
11. Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н., Бабак О.А. и др. Использование экзогенного сурфактанта у недоношенных детей при бронхолегочной дисплазии. *Вестн Рос гос мед университета* 2010; 2: 41–46. (Volodin N.N., Degtjarev D.N., Babak O.A. et al. Ispol'zovanie jekzogennoego surfaktanta u nedonoshennyh detej pri bronholegochnoj displazii. *Vestn Ros gos med universiteta* 2010; 2: 41–46.)
12. Розенберг О.А., Данилов Л.Н., Волчков В.А. и др. Фармакологические свойства и терапевтическая активность отечественных препаратов легочного сурфактанта. *Бюлл эксперим биол и мед* 1998; 126: 10: 455–458. (Rozenberg O.A., Danilov L.N., Volchikov V.A. et al. Farmakologicheskie svojstva i terapevticheskaja aktivnost' otechestvennyh preparatov legochnogo surfaktanta. *Bjull jeksperim biol i med* 1998; 126: 10: 455–458.)
13. Possmayer F. A proposed nomenclature for pulmonary surfactant-associated proteins. *Am Rev Res Dis* 1988; 138: 4: 990–998.
14. Wright S.M., Hockey P.M., Enhorning G. et al. Altered airway surfactant phospholipids composition and reduced lung function in asthma. *J Appl Physiol* 2000; 89: 4: 1283–1292.

Поступила 26.03.15