

Применение сурфактанта и риски формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей

Н.Е. Верисокина^{1,2✉}, veris.natalya@yandex.ru, Л.Я. Климов¹, А.Н. Обедин^{1,2}, О.С. Кириенко^{1,2}, С.В. Долбня^{1,2}, В.С. Каляндра¹, Е.А. Хлопьянова¹, М.А. Байрамкулов¹, С.А. Титоренко¹

¹ Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

² Ставропольский краевой клинический перинатальный центр №1; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3/1

Резюме

Преждевременные роды – это глобальная проблема здоровья, затрагивающая 11% всех живорожденных. За последнее десятилетие во многих развитых странах наблюдается рост числа недоношенных детей. Легочный сурфактант представляет собой сложную смесь фосфолипидов и белков, которые снижают поверхностное натяжение на границе раздела сред «воздух – жидкость» в альвеолах. Нарушение метаболизма сурфактанта может приводить к ухудшению прогноза младенцев, рожденных раньше срока. Глубоконедоношенные новорожденные подвержены более высокому риску возникновения респираторного дистресс-синдрома, что приводит к более длительному нахождению на искусственной вентиляции легких, а это, в свою очередь, увеличивает риск формирования бронхолегочной дисплазии. Бронхолегочная дисплазия остается самым распространенным неблагоприятным исходом у недоношенных новорожденных. Раннее введение экзогенного сурфактанта играет ключевую роль в лечении респираторного дистресс-синдрома у недоношенных новорожденных, снижая заболеваемость и смертность. В статье обобщены данные из современных источников литературы о физиологическом действии легочного сурфактанта, его составе, различных способах введения. Данный систематический обзор содержит описание наиболее известных методик введения поверхностно-активных веществ – INSURE, введение через тонкий катетер, аэрозольное введение сурфактанта и введение сурфактанта через гортань или надгортанные пути (SALSA). Поиск литературы осуществлялся по ключевым словам: преждевременные роды, последствия недоношенности, легочной сурфактант, экзогенный сурфактант, недоношенные дети, бронхолегочная дисплазия. Проведен детальный систематический анализ современной отечественной и зарубежной литературы, посвященный использованию сурфактанта, в итоге для анализа было отобрано 64 источника. Использованы информационные базы eLibrary, Scopus, PubMed, MEDLINE.

Ключевые слова: сурфактант, недоношенный новорожденный, респираторный дистресс-синдром, бронхолегочная дисплазия

Для цитирования: Верисокина НЕ, Климов ЛЯ, Обедин АН, Кириенко ОС, Долбня СВ, Каляндра ВС, Хлопьянова ЕА, Байрамкулов МА, Титоренко СА. Применение сурфактанта и риски формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. *Медицинский совет*. 2026;20(1):43–52. <https://doi.org/10.21518/ms2026-048>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Surfactant administration and risk of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants

Natalia E. Verisokina^{1,2✉}, veris.natalya@yandex.ru, Leonid Ya. Klimov¹, Alexander N. Obedin^{1,2}, Olga S. Kirienko^{1,2}, Svetlana V. Dolbnya^{1,2}, Varvara S. Kaliandra¹, Elizaveta A. Khlopyanova¹, Magomet A. Bayramkulov¹, Sofya A. Titorenko¹

¹ Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

² Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No. 1; 3/1, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia

Abstract

Preterm birth is a major public health concern with an estimated 11% of all live births affected globally. There is a rapid increase in the incidence of preterm births in many industrialized countries in the past decade. Pulmonary surfactant is a phospholipid/protein complex mixture reducing surface tension at the air-liquid interface in the alveoli. Defective surfactant metabolism can worsen the prognosis for infants born prematurely. Extremely preterm infants appear to have a greater risk of respiratory distress syndrome, leading to a longer duration of mechanical ventilation, which, in turn, increases the risk of bronchopulmonary dysplasia. Bronchopulmonary dysplasia remains the most common adverse outcome of preterm birth. Early exogenous-surfactant administration plays a pivotal role in the management of preterm infants with respiratory distress syndrome, reducing morbidity and mortality. This literature review summarizes current knowledge on the physiological effects of pulmonary surfactant, its composition, and various routes of administration. This systematic review describes the most common method of surface-active agent administration – INSURE, thin catheter techniques, surfactant aerosolization, and surfactant administration via laryngeal or supraglottic airway (SALSA). The literature search was conducted using the following keywords: preterm birth, lasting effects of premature birth, pulmonary surfactant, exogenous surfactant, preterm infants, bronchopulmonary dysplasia. A detailed systematic analysis of current domestic and international literature on surfactant use was conducted. A total of 64 scientific publications were selected for analysis. Databases of eLibrary, Scopus, PubMed, and MEDLINE were used.

Keywords: surfactant, premature newborn, respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia

For citation: Verisokina NE, Klimov LYa, Obedin AN, Kirienko OS, Dolbnya SV, Kaliandra VS, Khlopyanova EA, Bayramkulov MA, Titorenko SA. Surfactant administration and risk of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Meditsinskiy Sovet*. 2026;20(1):43–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2026-048>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире около 11% всех детей рождаются преждевременно, это почти 15 000 000 детей в год [1–3]. Недоношенность является одним из важнейших факторов риска неонатальной смертности. Уровень выживаемости недоношенных новорожденных при рождении значительно вырос благодаря современным технологиям, что, в свою очередь, увеличило частоту неонатальных заболеваний у выживших младенцев [4].

Согласно данным ВОЗ (2020 г.), раньше срока в мире появились на свет более 13,4 млн младенцев, в то время как умерло примерно 900 тыс. детей (2019 г.) вследствие осложнений, возникших в результате преждевременных родов [5]. Анализ литературных данных показал, что в начале XXI в. показатель преждевременных родов в Соединенных Штатах Америки и Германии составлял около 10%, Англии – почти 8%, Франции и Норвегии – около 7%. В Соединенных Штатах Америки в 1981 г. этот показатель составил 9,5%, а в 2005 г. – 12,7% [6]. С 2014 по 2022 г. уровень рождения раньше срока вырос в США на 12% [7]. В России, по данным Федеральной службы государственной статистики, данный показатель составляет в среднем 6% [8].

Почти 1% родов происходит на сроке 20–25 нед. беременности. Вероятность выживания на 22-й нед. составляет примерно 6%, на 23-й нед. – 26%, на 24-й нед. – 55% и на 25-й нед. – около 72% [9].

Смертность недоношенных новорожденных в первые 28 дней жизни составляет 28%, при этом около 50–70% смертей плода или новорожденного в период от 22-й нед. беременности до 7 сут. после рождения связано с осложнениями, обусловленными недоношенностью [10]. В странах – членах Европейского союза и Швейцарии средний уровень неонатальной смертности в период с 2000 по 2021 г., согласно данным ВОЗ, составлял 2,63 на 1000 живорожденных. Преждевременные роды и врожденные аномалии были наиболее частыми зарегистрированными причинами смерти младенцев в первые 28 дней жизни. Среди крайне недоношенных новорожденных наиболее частыми причинами летального исхода были инфекции, дыхательные и сердечно-сосудистые заболевания [11].

Недоношенные дети чаще имеют неврологические расстройства, такие как нейроразвивающиеся расстройства, синдром дефицита внимания и гиперактивности, задержка психического развития, неонатальные судороги. Один из трех детей, родившихся раньше 37-й нед. гестации, имеет детский церебральный паралич, который чаще всего связан с тяжелыми формами внутрижелудочковых

кровоизлияний (ВЖК) или перивентрикулярным поражением белого вещества. Младенцы с ЭНМТ зачастую имеют инвалидность, которая сопровождается тугоухостью, ретинопатией, хроническими заболеваниями легких [2, 12]. Обычно младенцы с массой тела менее 1000 г длительно находятся в отделениях интенсивной терапии. У них чаще развиваются осложнения, связанные с преждевременным рождением, такие как бронхолегочная дисплазия (БЛД), открытый артериальный проток (ОАП), ВЖК, некротизирующий энтероколит и сепсис [13].

Отчет, проведенный The Canadian Neonatal Follow-up Network, за 2022 г. показал, что при обследовании детей в 21 мес. скорректированного возраста ДЦП диагностируется у 6,2% детей, появившихся на свет в сроке менее 28 нед. гестации. Показано, что риск ДЦП обратно пропорционален гестационному возрасту: 14,8% у детей, родившихся на 23-й нед.; 10,2% – на 24-й нед.; 7,2% – на 25-й нед.; 5,6% – на 26-й нед.; 4,8% – на 27–28-й нед.¹

C.Y. Lin et al. в своем исследовании показали, что в этой когорте детей частота слепоты в возрасте двух лет составляет 2,4%, а глухота – 0,5%. В пятилетнем возрасте эти данные меняются: слепота составляет 0,2%, а частота потери слуха возрастет до 2,8% [14].

У людей, родившихся преждевременно, отмечается снижение сердечного резерва, что в будущем может приводить к систолической и диастолической дисфункции. Увеличивать риск сердечной дисфункции могут такие осложнения недоношенности, как БЛД, которая может увеличивать дисфункцию правого желудочка и приводить к развитию легочной гипертензии. В свою очередь, низкая выработка эластина, высокие концентрации кислорода, низкая способность к ангиогенезу у недоношенных детей приводят не только к необратимым нарушениям структуры и функционирования сосудов, но и увеличивают риск возникновения артериальной гипертензии в будущем. Нарушение образования кровеносных сосудов может негативно сказаться на функциях и других органов и систем, например, может увеличиваться риск таких осложнений, как ретинопатия и БЛД [15]. Проблемы со здоровьем младенцев, рожденных раньше срока, приводят к конфликтам в семье, отказу от последующей беременности на фоне страха повторения ситуации [10].

Процесс формирования альвеол начинается уже с 22-й нед. внутриутробного развития (рис. 1). На этом этапе легочная ткань находится в каналикулярном (канальцевом) периоде онтогенеза. Данный период характеризуется интенсивным развитием сосудистого русла, дальнейшим ветвлением дыхательных путей и увеличением

¹ QUALITY OF CARE [Internet]. [cited 2025 May 18]. Available at: <https://canadianneonatalfollowup.ca/wp-content/uploads/2023/05/Annual-Report-2020.pdf>.

объема мезенхимы, поэтому любые неблагоприятные факторы, такие как недоношенность, ИВЛ, инфекции и воспалительные процессы, могут существенно повлиять на развитие легких, т. к., по некоторым данным, формирование альвеол продолжается до 18 мес. [16].

Глубоконедоношенные новорожденные подвержены более высокому риску возникновения респираторного дистресс-синдрома (РДС), что приводит к более длительному нахождению на искусственной вентиляции легких, а это, в свою очередь, увеличивает риск формирования БЛД.

Впервые БЛД была описана W.H. Northway в 1967 г. С тех пор предпринимаются неустанные усилия по изучению патофизиологии и разработке эффективных методов ее профилактики и лечения. Данное заболевание является одним из самых распространенных и серьезных респираторных последствий преждевременных родов [17, 18]. Ряд крупных исследований демонстрирует распространенность БЛД от 11 до 56% недоношенных детей в зависимости от гестационного возраста и веса при рождении. Частота развития БЛД в России до настоящего времени точно не известна [19–21].

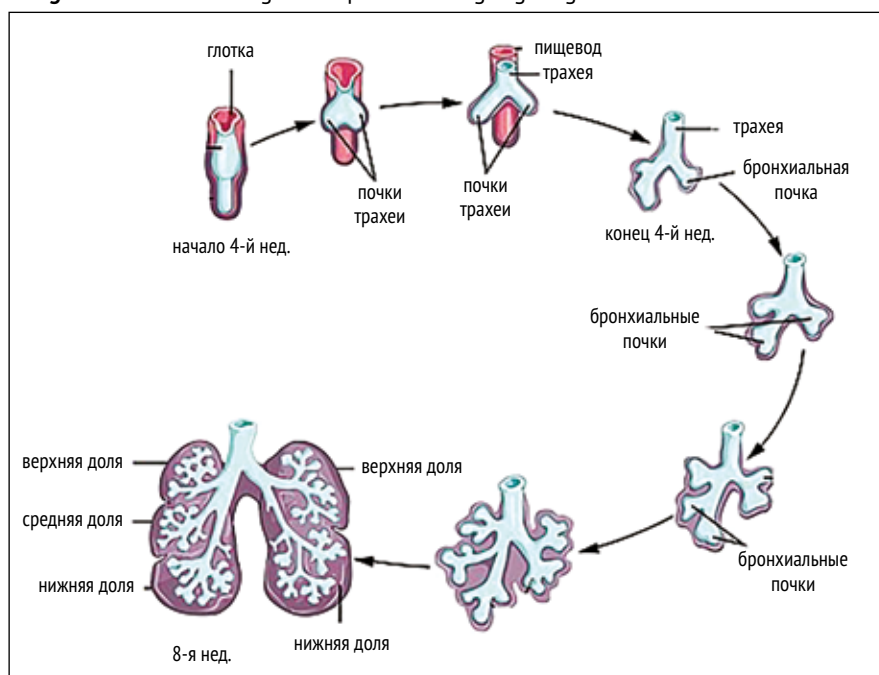
ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И СОСТАВ СУРФАКТАНТА

Легочный сурфактант (поверхностно-активное вещество (ПАВ)) – это сложная смесь белков и липидов (около 90%), образуемая альвеолярными клетками II типа, также называемыми пневмоцитами. Сурфактант состоит из сурфактанта дыхательных путей и альвеол (альвеолярный сурфактант). Альвеолярный сурфактант входит в состав аэрогематического барьера (рис. 2) [22, 23].

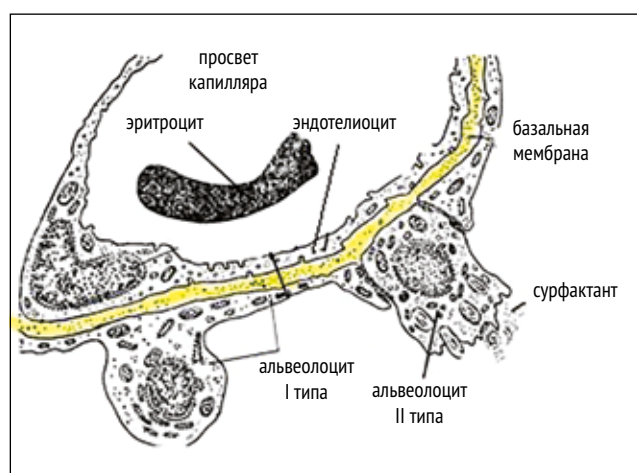
О наличии вещества, снижающего поверхностное натяжение в альвеолах, впервые было сказано в 1920-х гг. K. von Neergaard, который пытался доказать существование такого материала, но не смог использовать доступную на тот момент методологию.

Прямые доказательства существования поверхностно-активного вещества впервые были продемонстрированы R.E. Pattle в Англии в 1955 г. R.E. Pattle наблюдал, что пузырьки в пене при отеке легких, образующиеся при воздействии фосгена, нервно-паралитического газа, проявили необычайную стабильность. В 1957 г. J.A. Clements обнаружил, что сжимающие пленки, адсорбированные из фарша легких крыс, кошек и собак с поверхностным барьером, могут уменьшать поверхностное натяжение в альвеолах до очень низких значений [24]. В 1960-х и 1970-х гг. группа M. Adams подготовила серию статей о животных и человеческих поверхностно-активных веществах, которые предоставили дополнительные доказательства роли дефицита

● **Рисунок 1.** Этапы формирования легких в процессе органогенеза
● **Figure 1.** Phases of lung development during organogenesis



● **Рисунок 2.** Схематическое изображение аэрогематического барьера
● **Figure 2.** Schematic representation of the air-blood barrier



ПАВ в развитии заболевания гиалиновых мембран. Открытие R.E. Pattle и J.A. Clements о том, что альвеолы легких содержат вещество, способное уменьшать поверхностное натяжение в альвеолах до очень низких значений, было интересным и на самом деле поразительным. Однако ни научное, ни клиническое сообщество не обратили на это особого внимания. После доказательств M.E. Avery и J. Mead того, что недостаток ПАВ, возникающий в незрелых легких, может быть связан с формированием БЛД, сурфактант начал активно изучаться [25].

Последующее исследование J.A. Clements заложило основу для разработки терапии поверхностно-активными веществами, которые с тех пор стали стандартным методом лечения РДСН и значительно снизили уровень младенческой смертности [24].

Сурфактант был открыт в 1950-х гг., а для лечения и профилактики РДСН активно изучается с 1980-х гг. Были начаты клинические испытания по эндотрахеальному введению экзогенного сурфактанта. Т. Fujiwara удалось улучшить обеспеченность кислородом и снизить потребность в респираторной поддержке. С этого времени использование сурфактанта получило широкий спектр клинических испытаний, но только в 1990 г. был одобрен протокол по эндотрахеальному введению экзогенного сурфактанта. Комбинированная пренатальная профилактика и постнатальная селективная сурфактантная терапия в сочетании с современными методами респираторной терапии показали максимальную эффективность в лечении РДСН [10, 11].

Дипальмитоилфосфатидилхолин – один из главных структурных липидов легочного сурфактанта. Кроме липидов, в ПАВ содержатся сурфактант-ассоциированные белки: SP-A, SP-B, SP-C и SP-D, которые играют важную роль в стабилизации альвеол и иммуномодуляции [26, 27].

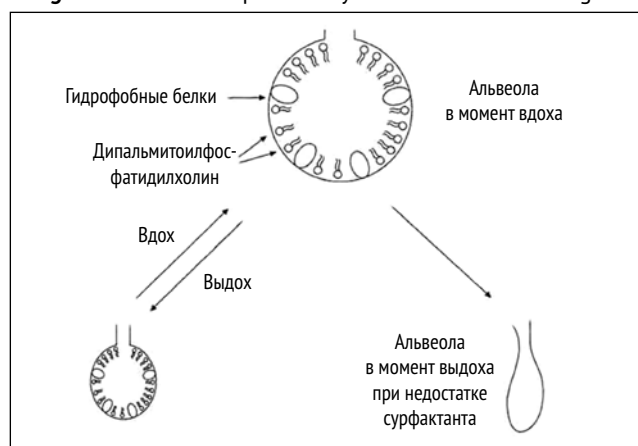
SP-B и SP-C характеризуются как гидрофобные полипептиды, которые усиливают адсорбцию липидов к поверхности альвеол, тогда как SP-A и SP-D являются гидрофильными соединениями и участвуют в иммунной защите. Гидрофильные белки, относящиеся к семейству коллектиновых, являются мультимерными макромолекулярными комплексами и играют важную роль во врожденных защитных механизмах, взаимодействуя с макрофагами и способствуя фагоцитозу вирусов и бактерий. SP-B и SP-C необходимы для распространения ПАВ и осуществления физико-химических функций [28–30].

Теория латеральной стабильности, индуцированной белком ПАВ (SP-B), была предложена как механизм, отвечающий за функциональную способность ПАВ снижать и изменять поверхностное натяжение с изменением площади поверхности в стабильной альвеоле. Эта теория возникла из исследований пептидов, синтезированных по последовательностям аминокислот SP-B, или имитации этих последовательностей, которые показали, что SP-B обеспечивает когезивность к молекулам фосфолипидов. Пептиды и SP-B являются гидрофобными и расположены в ациловых боковых цепях монослоя фосфолипидов с сильными электростатическими взаимодействиями между положительно заряженными аминокислотами и отрицательно заряженными фосфолипидами. Это соединение молекул SP-B, пептидов и фосфолипидов обеспечивает латеральную стабильность фосфолипидным молекулам в монослое альвеолы, благодаря чему предотвращается ателектаз [31–33].

Легочный сурфактант снижает альвеолярное поверхностное натяжение и поддерживает баланс между альвеолами, улучшает газообмен и предотвращает коллапс альвеолы, принимает участие в иммунной регуляции и врожденной защите дыхательной системы (рис. 3) [26]. Все это уменьшает несоответствие между вентилицией и перфузией, которое приводит к гипоксемии [27].

Главным звеном в патогенезе возникновения РДСН является первичный недостаток ПАВ – сурфактанта,

● **Рисунок 3.** Роль легочного сурфактанта в дыхании
● **Figure 3.** The role of pulmonary surfactant in breathing



в совокупности с нарушением выработки или высокой деградацией фосфатидилхолинов, таким образом, у глубоконедоношенных детей нарушается качественный и количественный состав сурфактанта, именно это жизненно важно для функции легких недоношенных детей [28]. Уменьшение эластичности легких приводит к увеличению сопротивления легочному кровотоку, в результате формируется гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток, возникает спазм легочных сосудов, увеличивается их проницаемость. В результате трансудации плазмы в альвеолы образуется фибрин, который при недостатке пламиногена является основой для формирования гиалиновых мембран, а их развитию predisполагают также артериальная гипотензия, гиповолемия, ацидоз, инфекция [34–36].

Сурфактант можно разделить на внутриальвеолярный и внутриклеточный, однако общий размер пула сурфактанта не эквивалентен количеству активного ПАВ [37]. Поддержание достаточного количества ПАВ в воздушном пространстве жизненно важно для функции легких и зависит от динамического цикла метаболизма поверхностно-активных веществ. У недоношенных детей с РДС он снижается до менее чем 10 мг/кг по сравнению с младенцами, рожденными в срок, у которых примерно 100 мг/кг сурфактанта [38, 39]. Во время терапии экзогенный сурфактант назначается в дозах в 10–20 раз больше обычного содержания [39].

Секрецию ПАВ можно стимулировать различными механизмами. Мощным стимулятором секреции сурфактанта является АТФ. Механическое растяжение, например гипервентиляция, стимулирует синтез и секрецию компонентов сурфактанта [40]. Гормоны также играют роль в секреции ПАВ [41]. Тироксин ускоряет дифференцировку клеток II типа, действуя синергетически с глюкокортикоидами, повышая растяжимость легких и синтез дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC). В клинической практике для индуцирования «созревания» легких используются пока только глюкокортикоиды. Тем не менее данные масштабного исследования показали, что применение гормонов не снижает частоту развития БЛД, но влияет на ее тяжесть [42, 43].

Нарушения метаболизма ПАВ приводят как к заболеваемости, так и смертности у недоношенных новорожденных [44, 45]. Метаболические нарушения возникают из-за ускоренного распада комплекса ПАВ в результате окисления, деградации протеолита и ингибирования. В последнее время все чаще встречаются данные о некоторых наследственных дефектах генов ПАВ [46, 47].

БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Развитию БЛД способствуют такие анатомо-физиологические особенности недоношенных новорожденных, как небольшой диаметр альвеол, низкая функциональная остаточная емкость и склонность к ателектазированию пораженных участков легких, обусловленная увеличением сил поверхностного натяжения из-за отсутствия сурфактанта [48, 49].

По современным данным, неинвазивная респираторная поддержка является одним из факторов профилактики БЛД.

Бронхолегочная дисплазия – это хроническое интерстициальное заболевание легких, развивающееся у недоношенных детей в исходе РДСН, диагностируемое на основании кислородозависимости в возрасте 28 сут. жизни и/или 36 нед. постконцептуального возраста. БЛД является причиной многих осложнений: острой и хронической дыхательной недостаточности, белково-энергетической недостаточности (БЭН), легочной гипертензии (ЛГ) и легочного сердца [50, 51].

Применение современных методов интенсивной терапии и заместительной терапии сурфактантом привело к появлению значительного числа детей с т. н. новой формой БЛД. Однако, как и у младенцев с классической формой БЛД, у пациентов с новой формой БЛД нарушения функции легких сохраняются и в дальнейшей жизни [52].

Новая форма БЛД характеризуется нарушением альвеологенеза и ангиогенеза (формирования альвеол и сосудов), что приводит к уменьшению числа альвеол с истонченными стенками и дефициту капилляров на фоне минимального фиброза. Активация фибробластов играет центральную роль в прогрессировании легочного фиброза. Пролиферация фибробластов способствует отложению внутриклеточного матрикса, что приводит к структурному разрушению легочной ткани. Сосудистый компартмент характеризуется гиперактивацией и повышенной адгезией иммунных клеток, а также нарушением барьерной функции эндотелия [53].

Важным предрасполагающим фактором развития БЛД является воспаление. У недоношенных новорожденных существует повышенный риск заражения инфекциями в неонатальном периоде, что связано с такими физиологическими особенностями, как незрелость защитных барьеров, антиген-наивный иммунологический фенотип, снижение вертикального переноса защитных материнских антител, а также высокая подверженность иммунологическим проблемам вследствие инвазивных манипуляций [54]. Главенствующую роль в системе иммунной защиты недоношенного играет неспецифический

врожденный иммунитет. Клеточный иммунитет, включая Т-регуляторные клетки, противодействующие воспалению, менее активен. Это приводит к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, фактор некроза опухоли (TNF) альфа) и С-реактивного белка, молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM) (эритропоэтин, ферритин), которых иммуносупрессивные элементы не в состоянии в полной мере подавить. Повреждение тканей, вызванное воспалением, способствует возникновению различных патологических состояний в течение неонатального периода, в частности БЛД [55].

Особое внимание следует уделить генам, участвующим в иммунных процессах, возникающих в результате окислительного стресса или инфекций, вследствие врожденного недоразвития легочной ткани. Считается, что эти процессы играют важную роль в развитии БЛД из-за их выраженных пагубных эффектов. Например, иммунные клетки, такие как макрофаги или нейтрофилы, выделяют кислородные радикалы и другие медиаторы воспаления в ответ на инфицирование бактериями или другими экзогенными организмами. Эти молекулы могут повреждать легочную ткань и дополнительно усиливать провоспалительные эффекты. Повышенные значения СРБ в плазме с первой недели жизни могут использоваться в качестве биомаркера повышенного риска БЛД. Увеличение уровня СРБ в плазме после рождения и поддержание повышенных уровней СРБ в течение первой недели жизни отличают младенцев, у которых разовьется БЛД, от тех, у кого не сформируется данное заболевание [54, 56].

Внутриутробная гипоксия, гипероксия и питание могут приводить к эпигенетическим изменениям, влияющим на экспрессию и метилирование генов, которые могут служить биомаркерами для раннего выявления БЛД. Взаимодействие генетических и эпигенетических факторов, включая роль RUNX3, модификации гистонов, нарушение регуляции микроРНК, lncRNA (long non-coding RNA) и метилирование ДНК, имеет решающее значение для понимания патогенеза БЛД у недоношенных детей. Исследования показали, что эти эпигенетические механизмы существенно влияют на развитие легких, иммунные реакции и воспалительные процессы, связанные с БЛД [57].

На развитие БЛД влияет дисбаланс между матриксными металлопротеиназами (ММР) и их тканевыми ингибиторами (апоптозными маркерами цитохром-С и аннексин В). Уровни апоптозных маркеров увеличиваются по мере прогрессирования заболевания. При этом на фоне снижения ММР-1 происходит повышение концентраций ММР-2, ММР-9 и TIMP (тканевого ингибитора металлопротеиназ) [58].

Исследования микро-РНК показали, что экспрессия miR-17 в кластере miR-17-92 слабо выражена у младенцев с диагнозом тяжелой БЛД. Hdac3 играет регуляторную роль в аномальном ангиогенезе и альвеоляризации при БЛД посредством ингибирования экспрессии кластера miR-17-92. MiR-34a может играть важную роль в возникновении и развитии БЛД, т. к. его уровни повышены

в альвеолоцитах II типа у младенцев, подвергшихся гипероксии [57]. Экспрессия miR-9-5p повышена при БЛД, причем высокая экспрессия наблюдается в клетках, поврежденных гипероксией, что позволяет предположить, что ее сверхэкспрессия может способствовать прогрессированию БЛД [59].

Поскольку лимфатическая и кровеносная сосудистая сеть развиваются параллельно, а лимфатические сосуды регулируют воспаление, которое является одним из звеньев патогенеза БЛД, следует обратить внимание на гены ангиогенеза. Во время ангиогенеза VEGF способствует росту и перемещению клеток эндотелия и образованию сосудистых канальцев. Уровни ангиогенных молекул VEGF, VEGFR1, VEGFR2, ангиопоэтинов и тирозин-протеинкиназного рецептора 2 (TIE-2) снижаются в условиях гипероксии [60, 61].

Обширные клинические данные, полученные в ходе наблюдений за пациентами с болезнью гиалиновых мембран как до, так и после применения сурфактанта, указывают на нарушение и дисморфизм развития легочных сосудов как ключевую особенность этого заболевания. Эти данные свидетельствуют о том, что при болезни гиалиновых мембран нарушаются нормальные механизмы, способствующие постнатальному росту легочных сосудов [52, 54, 58].

В течение первых двух лет жизни младенцы с БЛД чаще попадают в стационар, чем дети, рожденные в срок. У недоношенных младенцев снижена работа иммунной системы, что повышает риск тяжелых респираторных инфекций, особенно при связанной с БЛД легочной гипертензией. Основными патогенами являются респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и риновирусы. Дети дошкольного и школьного возраста с БЛД, соответственно, подвержены более высокому риску возникновения бронхиальной астмы [19].

Существует большое количество доказательств того, что раннее введение экзогенного сурфактанта играет ключевую роль в лечении РДС. Терапия ПАВ может снизить необходимость обязательной вентиляции. В краткосрочной перспективе это снижает риск возникновения пневмоторакса. В долгосрочной перспективе – улучшает выживаемость и минимизирует развитие бронхолегочной дисплазии и смерти [50–52].

ГРУППЫ ЭКЗОГЕННЫХ СУРФАКТАНТОВ

На сегодняшний день известно 3 группы экзогенных препаратов легочного сурфактанта, применяемых с заместительной целью у недоношенных новорожденных: синтетические, гибридные и естественные. Синтетические сурфактанты создаются химическим путем, отличительной особенностью является отсутствие компонентов животного происхождения. В состав таких сурфактантов входят дипальмитоилфосфатидилхолин и KL-4-пептид (синтетический аналог SP-B) [22]. Синтетический сурфактант содержит только дипальмитоилфосфатидилхолин или смесь дипальмитоилфосфатидилхолина с пальмитоилолеоил фосфатидилглицерином. Указанная группа

экзогенного сурфактанта менее эффективна в предотвращении БЛД. Гибридные сурфактанты имеют в своем составе как синтетические, так и природные компоненты, что объединяет плюсы естественных сурфактантов и снижает недостатки синтетических. На данный момент гибридные сурфактанты находятся на стадии разработки и клинических испытаний [26, 62].

Группа естественных сурфактантов, в свою очередь, делится на модифицированные и немодифицированные. Модифицированные сурфактанты получают путем добавления тех или иных компонентов к очищенным липидным экстрактам лаважной жидкости или ткани легкого животных. Немодифицированные препараты получают из легких крупного рогатого скота или свиней, а также из амниотической жидкости рожениц [29]. Эти препараты содержат сурфактантные белки SP-B и SP-C, а также все классы фосфолипидов легочного сурфактанта. Использование данной группы сурфактантов опасно риском передачи инфекционных агентов, иммуногенностью и неполной очисткой от примесей. Проведенные исследования демонстрируют, что препараты ПАВ, содержащие SP-A и SP-D, могут иметь лучшую эффективность, в то время как синтетические сурфактанты имеют большую степень химической чистоты [27].

СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ ЭКЗОГЕННОГО СУРФАКТАНТА

На сегодняшний день известно несколько методик введения поверхностно-активных веществ – интубация-сурфактант-экстубация (INSURE), введение через тонкий катетер (thin catheter administration, TCA), а в последнее время – аэрозольное введение сурфактанта и введение сурфактанта через гортань или надгортанные пути (SALSA). Рандомизированные контролируемые исследования и систематические обзоры подтвердили безопасность и эффективность этих новых методов [33–35].

В то время как INSURE требует эндотрахеальной интубации, методы TCA считаются менее травматичными для дыхательных путей, чем традиционные инвазивные методы введения сурфактанта. Аэрозольное введение сурфактанта не требует манипуляций с дыхательными путями и, следовательно, является наименее инвазивным из новых методов. Метод SALSA предполагает введение ларингеальной маски или надгортанной трубки в заднюю часть глотки без необходимости проведения ларингоскопии. Затем через устройство вводится жидкий сурфактант [36, 37].

Одним из последних достижений в области использования экзогенного сурфактанта стало применение аэрозолей или небулайзеров с поверхностно-активным веществом. При использовании этого метода сурфактант вводится с помощью устройства для распыления, которое превращает препарат в аэрозоль, позволяя его вдыхать и распределять по дыхательным путям, в конечном итоге достигая альвеол. На данный момент проведено несколько исследований, которые демонстрируют перспективные результаты применения аэрозолей с сурфактантом [34, 35]. S. Minocchieri показал снижение

необходимости интубации трахеи у младенцев, получавших аэрозольный сурфактант, родившихся на сроке с 29-й по 33-ю нед. [39].

По данным систематического обзора, в котором приняли участие около 1 095 недоношенных новорожденных, в группе, получавшей аэрозольный сурфактант, частота интубации трахеи была значительно ниже, чем в группе, в которой использовался иной способ введения экзогенного сурфактанта, через 72 ч после рождения. Частота интубации была ниже у новорожденных, родившихся на сроке более 28 нед., при этом не было выявлено различий в заболеваемости или смертности в неонатальном периоде [37].

Опубликованы исследования по применению сурфактанта у недоношенных новорожденных с риском формирования БЛД, оставшихся на ИВЛ в возрасте 2 нед. Несмотря на то что к постконцептуальному возрасту 36 нед. не было отмечено уменьшения случаев БЛД, у детей, получавших сурфактант, было меньше эпизодов повторной госпитализации в течение первого года жизни [52]. Имеются данные отечественных специалистов об эффективном применении ингаляционного препарата Сурфактант-БЛ с целью профилактики БЛД у детей из группы риска. В проведенном исследовании выживаемость младенцев с РДСН составила 92%. Доказано, что использование высокочастотной осцилляторной вентиляции совместно с Сурфактантом-БЛ приводит к уменьшению длительности нахождения на ИВЛ с концентрацией кислорода более 60% и более быстрому снижению его концентрации [63].

Сурфактант-БЛ (МНН таурактант) содержит сурфактантные белки SP-B и SP-C и все классы фосфолипидов легочного сурфактанта, т. е. относится к естественным немодифицированным препаратам, получаемым из легких крупного рогатого скота. Возможно ингаляционное использование этого препарата [43, 63]. Сегодня

активно продолжается использование ингаляционного Сурфактанта-БЛ. Так, например, в 2025 г. отечественными авторами опубликованы данные о положительных исходах недоношенных детей, у которых применялся таурактант (Сурфактант-БЛ). Показано, что аэрозольная заместительная терапия таурактантом (Сурфактант-БЛ) с целью профилактики БЛД приводит к снижению концентрации кислорода, повышает эластические свойства легких. Эффективность подтверждена переводом младенцев на неинвазивный метод вентиляции, снижением Mean Airway Pressure (MAP) и концентрацией кислорода у новорожденных, находящихся на ИВЛ [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание сложного метаболического процесса, включающего фосфолипиды и белки поверхностно-активных веществ, является ключом к лечению дыхательной недостаточности, возникшей вследствие дефектов в метаболизме сурфактантов. Совместное использование пренатальных кортикостероидов и послеродовой терапии сурфактантом можно считать значительным улучшением исхода у пациентов с РДСН. Преимущества использования поверхностно-активных веществ очевидны. Однако методы их введения будут и дальше совершенствоваться. При необходимости введение поверхностно-активного вещества необходимо применять на раннем этапе, используя менее инвазивные методы. Достоинство аэрозольного/ингаляционного введения поверхностно-активных веществ заключается в том, что это наименее инвазивный способ их введения, требующий минимальных навыков.

Поступила / Received 02.02.2026
Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2026
Принята в печать / Accepted 17.02.2026

Список литературы / References

- Lee HM, Shin J, Kim SY, Kim SY. Factors affecting length of stay according to bronchopulmonary dysplasia severity: a nationwide cohort study in Korea. *World J Pediatr.* 2024;20(5):470–480. <https://doi.org/10.1007/s12519-023-00794-8>.
- Зиганшин АМ, Цитерева ЭЗ, Фролов АЛ. Преждевременные роды и недоношенность в развитии неврологических расстройств у детей. *Acta Biomedica Scientifica.* 2025;10(3):141–153. <https://doi.org/10.29413/ABS.2025-10.3.15>.
- Ziganshin AM, Tsitereva EZ, Frolov AL. Premature birth and prematurity in the development of neurological disorders in children. *Acta Biomedica Scientifica.* 2025;10(3):141–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2025-10.3.15>.
- Deindl P, Diemert A. From structural modalities in perinatal medicine to the frequency of preterm birth. *Semin Immunopathol.* 2020;42(4):377–383. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00805-0>.
- Stensvold HJ, Klingenberg C, Stoen R, Moster D, Braekke K, Guthe HJ et al.; Norwegian Neonatal Network. Neonatal Morbidity and 1-Year Survival of Extremely Preterm Infants. *Pediatrics.* 2017;139(3):e20161821. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1821>.
- Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *Lancet.* 2023;402(10409):1261–1271. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00878-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00878-4).
- Скрипниченко ЮП, Баранов ИИ, Токова ЗЗ. Статистика преждевременных родов. *Проблемы репродукции.* 2014;4(4):11–14. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemey-reproduksii/2014/4/031025-7217201444>.
- Skrpniuchenko IuP, Baranov II, Tokova ZZ. Statistics of the preterm births. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2014;4(4):11–14. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/problemey-reproduksii/2014/4/031025-7217201444>.
- Martin JA, Osterman MJK. Shifts in the Distribution of Births by Gestational Age: United States, 2014–2022. *Natl Vital Stat Rep.* 2024;73(1):1–11. <https://doi.org/10.15620/cdc:135610>.
- Александрова ГА, Ахметзянова РР, Голубев НА, Кириллова ГН, Огрызко ЕВ, Оськов ЮИ и др. *Здравоохранение в России.* М.; 2023. 179 с.
- Quigley M, Embleton ND, Meader N, McGuire W. Donor human milk for preventing necrotising enterocolitis in very preterm or very low-birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;9(9):CD002971. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002971.pub6>.
- Мудров ВА, Зиганшин АМ, Яшук АГ, Даутова ЛА, Бадранова РШ. Возможности диагностики и прогнозирования преждевременных родов на современном этапе. *Казанский медицинский журнал.* 2021;102(1):47–59. <https://doi.org/10.17816/KMJ2021-47>.
- Mudrov VA, Ziganshin AM, Yashchuk AG, Dautova LA, Badranova RS. Possibilities for diagnosis and prediction of preterm labor at the present stage. *Kazan Medical Journal.* 2021;102(1):47–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2021-47>.
- La Cour EE, Malange VNE, Mohaissen T, Christiansen M, Brok J.S., Gade C, Lausten-Thomsen U, Hedley PL. Causes of neonatal mortality in the European Economic Area and Switzerland: a WHO-based analysis and systematic review. *Eur J Pediatr.* 2025;184(10):628. <https://doi.org/10.1007/s00431-025-06467-0>.
- Захарова ИН, Мальцев СВ, Зубков ВВ, Курьянинова ВА, Дмитриев АВ, Малявская СИ и др. Витамин D, маловесные, рожденные раньше срока

- и доношенные новорожденные дети: время изменить парадигму. *ПМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(2):142–148. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-2-142-148>.
- Zakharova IN, Mal'tsev SV, Zubkov VV, Kur'yaninova VA, Dmitriev AV, Malyavskaya SI et al. Vitamin D, low birthweight preterm and full-term newborns: time for a paradigm shift. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2020;3(2):142–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-2-142-148>.
13. Божбанбаева Н, Сулейменова И, Саиранкызы С, Айдарова А, Нармухамбет М. Выживаемость недоношенных и их долгосрочные исходы: обзор литературы. *Репродуктивная медицина*. 2025;3(3):124–136. <https://doi.org/10.37800/RM.3.2025.516>.
 - Bozhbanbayeva N, Suleymenova I, Sairankyzy S, Aydarova A, Narmykhambet M. Survival of preterm infants and their long-term outcomes: A literature review. *Reproductive Medicine*. 2025;3(3):124–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.37800/RM.3.2025.516>.
 14. Lin CY, Hsu CH, Chang JH; Taiwan Premature Infant Follow-up Network. Neurodevelopmental outcomes at 2 and 5 years of age in very-low-birth-weight preterm infants born between 2002 and 2009: a prospective cohort study in Taiwan. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(1):36–44. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.05.00618>.
 15. Morniroli D, Tiraferri V, Maiocco G, De Rose DU, Cresi F, Coscia A et al. Beyond survival: the lasting effects of premature birth. *Front Pediatr*. 2023;11:1213243. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1213243>.
 16. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett J, Abman SH, Steinhorn RH et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):78. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0127-7>.
 17. Adams M, Bassler D, Bucher HU, Roth-Kleiner N, Berger TM, Braun J; Swiss Neonatal Network and the Vermont Oxford Network. Variability of Very Low Birth Weight Infant Outcome and Practice in Swiss and US Neonatal Units. *Pediatrics*. 2018;141(5):e20173436. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-3436>.
 18. Miller AN, Shepherd EG, El-Ferzli G, Nelin LD. Multidisciplinary bronchopulmonary dysplasia care. *Expert Rev Respir Med*. 2023;17(11):989–1002. <https://doi.org/10.1080/17476348.2023.2283120>.
 19. Isayama T, Lee SK, Yang J, Lee D, Daspal S, Dunn M, Shah PS; Canadian Neonatal Network and Canadian Neonatal Follow-Up Network Investigators. Revisiting the Definition of Bronchopulmonary Dysplasia: Effect of Changing Panoply of Respiratory Support for Preterm Neonates. *JAMA Pediatr*. 2017;171(3):271–279. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.4141>.
 20. Lee JH, Noh OK, Chang YS; Korean Neonatal Network. Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight Infants in Korean Neonatal Network from 2013 to 2016. *J Korean Med Sci*. 2019;34(5):e40. <https://doi.org/10.3346/jkms.2019.34.e40>.
 21. Su BH, Hsieh WS, Hsu CH, Chang JH, Lien R, Lin CH; Premature Baby Foundation of Taiwan (PBFT). Neonatal outcomes of extremely preterm infants from taiwan: comparison with Canada, Japan, and the USA. *Pediatr Neonatol*. 2015;56(1):46–52. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.05.002>.
 22. Харитонов МА, Рудаков ЮВ, Салухов ВВ, Волошин НИ. Роль сурфактанта в патогенезе бронхолегочной патологии. *Медицинский совет*. 2023;17(20):52–66. <https://doi.org/10.21518/ms2023-340>.
 - Kharitonov MA, Rudakov YV, Salukhov VV, Voloshin NI. Role of surfactant in the pathogenesis of bronchopulmonary pathology. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(20):52–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-340>.
 23. Bonadies L, Cavicchiolo ME, Priante E, Moschino L, Baraldi E. Prematurity and BPD: what general pediatricians should know. *Eur J Pediatr*. 2023;182(4):1505–1516. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04797-x>.
 24. Clements JA. Surface tension of lung extracts. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1957;95(1):170–172. <https://doi.org/10.3181/00379727-95-23156>.
 25. Gruenewald P. Surface tension as a factor in the resistance of neonatal lungs to aeration. *Am J Obstet Gynecol*. 1947;53(6):996–1007. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(16\)39775-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(16)39775-7).
 26. Зизюкина КС, Саркисян ЕА, Ворона ЛД, Левченко ЛА, Шабельникова ЕИ, Хохлова АП и др. Сурфактант и сурфактантная терапия у новорожденных: от начала до современных особенностей применения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2025;70(2/2):5–16. [https://doi.org/10.21508/1027-4065-2025-70-2\(p.2\)-5-16](https://doi.org/10.21508/1027-4065-2025-70-2(p.2)-5-16).
 - Zizyukina KS, Sarkisyan HA, Vorona LD, Levchenko LA, Shabelnikova EI, Khokhlova AP et al. Surfactant and surfactant therapy in neonates: from the beginning to the modern features of the application. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2025;70(2/2):5–16. (In Russ.) [https://doi.org/10.21508/1027-4065-2025-70-2\(p.2\)-5-16](https://doi.org/10.21508/1027-4065-2025-70-2(p.2)-5-16).
 27. Dargaville PA, Herting E, Soll RF. Neonatal surfactant therapy beyond respiratory distress syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2023;28(6):101501. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2023.101501>.
 28. Гасанов СШ, Мирзоева ИА, Алджанова СБ, Гасимова ЕА, Гулиева ГМ. Современные представления о функциях белков легочного сурфактанта. *Медицинские новости*. 2019;2(4):44–46. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=8599>.
 - Hasanov SSh, Mirzoeva IA, Aldjanova SB, Gasimova YA, Gulieva GM. Modern representations of the functions of the pulmonary surfactant proteins. *Meditsinskie Novosti*. 2019;2(4):44–46. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=8599>.
 29. Hallman M, Herting E. Historical perspective on surfactant therapy: Transforming hyaline membrane disease to respiratory distress syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2023;28(6):101493. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2023.101493>.
 30. Леньюшкина АА, Андреев АВ, Ионов ОВ, Зубков ВВ. Обзор рекомендаций по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2024;12(1):84–99. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-1-84-99>.
 - Lenyushkina AA, Andreyev AV, Ionov OV, Zubkov VV. Review of guidelines on the management of respiratory distress syndrome. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2024;12(1):84–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-1-84-99>.
 31. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology*. 2023;120(1):3–23. <https://doi.org/10.1159/000528914>.
 32. Ишутина ОВ. Сурфактантная система легких. Обзорная статья. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2021;20(4):7–17. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.4.7>.
 - Ishutina OV. The surfactant system of the lungs. A review article. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2021;20(4):7–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2021.4.7>.
 33. Smee NJ, O'Shea JE. Can the laryngeal mask airway be used to give surfactant in preterm infants? *Arch Dis Child*. 2020;105(6):601–603. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-318562>.
 34. Cummings JJ, Gerday E, Minton S, Katheria A, Albert G, Flores-Torres J et al; AERO-02 Study Investigators. Aerosolized Calfactant for Newborns With Respiratory Distress: A Randomized Trial. *Pediatrics*. 2020;146(5):e20193967. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3967>.
 35. Mani S, Rawat M. Less Invasive Surfactant Administration: A Viewpoint. *Am J Perinatol*. 2024;41(2):211–227. <https://doi.org/10.1055/a-2001-9139>.
 36. Zapata HA, Fort P, Roberts KD, Kaluarachchi DC, Guthrie SO. Surfactant Administration Through Laryngeal or Supraglottic Airways (SALSA): A Viable Method for Low-Income and Middle-Income Countries. *Front Pediatr*. 2022;10:853831. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.853831>.
 37. Boskabadi H, Maamouri G, Gharaei Jomeh R, Zakerhamidi M. Comparative study of the effect of the administration of surfactant through a thin endotracheal catheter into trachea during spontaneous breathing with intubation (intubation-surfactant-extubation method). *J Clin Neonatol*. 2019;8(4):227–231. https://doi.org/10.4103/jcn.JCN_32_19.
 38. Sood BG, Cortez J, Kolli M, Sharma A, Delaney-Black V, Chen X. Aerosolized surfactant in neonatal respiratory distress syndrome: Phase I study. *Early Hum Dev*. 2019;134:19–25. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2019.05.005>.
 39. Minocchieri S, Berry CA, Pillow JJ; CureNeb Study Team. Nebulised surfactant to reduce severity of respiratory distress: a blinded, parallel, randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(3):F313–F319. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-315051>.
 40. Panza R, Laforgia N, Bellos I, Pandita A. Systematic review found that using thin catheters to deliver surfactant to preterm neonates was associated with reduced bronchopulmonary dysplasia and mechanical ventilation. *Acta Paediatr*. 2020;109(11):2219–2225. <https://doi.org/10.1111/apa.15374>.
 41. Gaertner VD, Thomann J, Bassler D, Rüegger CM. Surfactant Nebulization to Prevent Intubation in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*. 2021;148(5):e2021052504. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-052504>.
 42. Dani C, Talosi G, Piccinno A, Ginocchio VM, Balla G, Lavizzari A et al. A randomized, controlled trial to investigate the efficacy of nebulized poractant alfa in premature babies with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 2022;246:40–47.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.02.054>.
 43. Игнатова ГЛ, Антонов ВН, Захарова ИА. Применение экзогенного сурфактанта в пульмонологической практике. *Медицинский совет*. 2024;18(5):41–48. <https://doi.org/10.21518/ms2024-089>.
 - Ignatova GL, Antonov VN, Zakharova IA. The use of exogenous surfactant in pulmonological practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;5(4):41–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-089>.
 44. Hutcheon JA, Liaw J. Improving the external validity of Antenatal Late Preterm Steroids trial findings. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2023;37(1):1–8. <https://doi.org/10.1111/ppe.12856>.
 45. Regioli G, Loi B, Fortas F, Centorrino R, Mosca F, De Luca D. Effect of inspired gas temperature on lung mechanics and gas exchange in neonates in normothermia or therapeutic hypothermia. *Resuscitation*. 2021;163:116–123. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.04.015>.
 46. Hentschel R, Bohlin K, van Kaam A, Fuchs H, Danhaive O. Surfactant replacement therapy: from biological basis to current clinical practice. *Pediatr Res*. 2020;88(2):176–183. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0750-8>.

47. Abdel-Latif ME, Davis PG, Wheeler KI, De Paoli AG, Dargaville PA. Surfactant therapy via thin catheter in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(5):CD011672. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011672.pub2>.
48. Murphy MC, Galligan M, Molloy B, Hussain R, Doran P. Study protocol for the POPART study – prophylactic oropharyngeal surfactant for preterm infants: a randomised trial. *BMJ Open*. 2020;10(7):e035994. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035994>.
49. Wright CJ, Glaser K, Speer CP, Härtel C, Roehr CC. Noninvasive ventilation and exogenous surfactant in times of ever decreasing gestational age: how do we make the most of these tools? *J Pediatr*. 2022;247:138–146. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.04.011>.
50. Enzer KG, Baker CD, Wisniewski BL. Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Chest Med*. 2024;45(3):639–650. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2024.03.007>.
51. Ramaswamy VV, Abiramalatha T, Bandyopadhyay T, Boyle E, Roehr CC. Surfactant therapy in late preterm and term neonates with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2022;107(4):393–397. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-322890>.
52. Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ*. 2021;375:n1974. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1974>.
53. Fließer E, Jandl K, Lins T, Birnhuber A, Valzano F, Kolb D et al. Lung Fibrosis Is Linked to Increased Endothelial Cell Activation and Dysfunctional Vascular Barrier Integrity. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2024;71(3):318–331. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2024-0046OC>.
54. Geng Y, Li L, Yan J, Liu K, Yang A, Zhang L et al. PEAR1 regulates expansion of activated fibroblasts and deposition of extracellular matrix in pulmonary fibrosis. *Nat Commun*. 2022;13(1):7114. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-35543-4>.
55. Blume F, Kirsten H, Ahnert P, Chakraborty T, Gross A, Horn K et al. Verification of immunology-related genetic associations in BPD supports ABCA3 and five other genes. *Pediatr Res*. 2022;92(1):190–198. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01689-y>.
56. Вязовая ИВ, Хиштилива ПБ. Бронхолегочная дисплазия у детей в фокусе фенотип-ассоциированных полиморфизмов кандидатных генов. *Фарматека*. 2021;28(10):46–51. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.10.46-51>.
- Вязовая ИВ, Хиштилива ПБ. Bronchopulmonary dysplasia in children in the focus of phenotype-associated candidate gene polymorphisms. *Farmateka*. 2021;28(10):46–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.10.46-51>.
57. Huo M, Mei H, Zhang Y, Zhang Y, Liu C. Expression and regulatory mechanism of miR-34a in neonatal rat model of bronchopulmonary dysplasia induced by hyperoxia. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2025;57(2):237–244. (In Chinese) <https://doi.org/10.19723/j.issn.1671-167X.2025.02.003>.
58. Мурсалова ЗШ. Роль матричных металлопротеиназ и маркеров апоптоза в патогенезе бронхолегочной дисплазии у детей, рожденных с низкой массой тела. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2020;(8):22–26. Режим доступа: <https://applied-research.ru/article/view?id=13110>.
- Мурсалова ЗШ. The role of matrix metalloproteinases and markers of apoptosis in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia in children born with low body weight. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2020;(8):22–26. (In Russ.) Available at: <https://applied-research.ru/article/view?id=13110>.
59. Zhang X, Zhu L, Wang H, Hu J, Huo J, He S et al. Screening for biomarkers of bronchopulmonary dysplasia: a bioinformatics analysis. *Transl Pediatr*. 2025;14(4):658–670. <https://doi.org/10.21037/tp-2024-595>.
60. Shankar N, Thapa S, Shrestha AK, Sarkar P, Gaber MW, Barrios R, Shivanna B. Hyperoxia Disrupts Lung Lymphatic Homeostasis in Neonatal Mice. *Antioxidants*. 2023;12(3):620. <https://doi.org/10.3390/antiox12030620>.
61. Hu X, Zheng Y, Fang M, Liang Z, Wen C, Lin J et al. Knockdown of the long noncoding RNA VSLG2-1:1 promotes the angiogenic ability of human pulmonary microvascular endothelial cells by activating the VEGF/PI3K/AKT pathway. *Respir Res*. 2024;25(1):412. <https://doi.org/10.1186/s12931-024-03039-y>.
62. El-Saie A, Varghese NP, Webb MK, Villafranco N, Gandhi B, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia – associated pulmonary hypertension: An updated review. *Semin Perinatol*. 2023;47(6):151817. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2023.151817>.
63. Антонов АГ, Рындин АЮ. Сурфактант-БЛ в комплексной терапии респираторных нарушений у новорожденных детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2007;2(4):61–64. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2007/tom-2-nomer-4/11391>.
- Antonov AG, Ryndin AYU. Surfactant-BL in complex therapy of respiratory disorders in the neonate. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2007;2(4):61–64. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrii/2007/tom-2-nomer-4/11391>.
64. Гузиков ЭВ, Гузиков ОВ. Ингаляционное применение сурфактанта с целью профилактики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. *Медицинский совет*. 2025;19(11):38–43. <https://doi.org/10.21518/ms2025-264>.
- Guzikov EV, Guzikov OV. Inhalational administration of surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(11):38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-264>.

Вклад авторов. Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors. All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Верисокина Наталья Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, Ставропольский краевой клинический перинатальный центр №1; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3/1; <https://orcid.org/0000-0001-5444-8351>; veris.natalya@yandex.ru

Климов Леонид Яковлевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; klimov_leo@mail.ru

Обедин Александр Николаевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; заместитель главного врача по педиатрической помощи, Ставропольский краевой клинический перинатальный центр №1; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3/1; <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>; volander@mail.ru

Кирienko Ольга Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных №1, Ставропольский краевой клинический перинатальный центр №1; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3/1; <https://orcid.org/0000-0002-7904-0755>; o-kirie@yandex.ru

Долбня Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-педиатр, Ставропольский краевой клинический перинатальный центр №1; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3/1; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Каляндра Варвара Степановна, студент педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0009-0005-9791-7054>; varya.kalyandra@mail.ru

Хлопянова Елизавета Андреевна, студент педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; ehlopyanova@mail.ru

Байрамкулов Магомед Алиевич, студент лечебного факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0009-0009-8881-0780>; bayramkulov.m.01@gmail.com

Титоренко Софья Алексеевна, студент лечебного факультета, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0009-0007-9029-3853>; ivanisova2002@inbox.ru

Information about the authors:

Natalia E. Verisokina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Intermediate Level Paediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Neonatologist, Department of Pathology of Newborns and Premature Babies, Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No. 1; 3/1, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5444-8351>; veris.natalya@yandex.ru

Leonid Ya. Klimov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Intermediate Level Paediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; klimov_leo@mail.ru

Alexander N. Obedin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation with Continuing Professional Education Course, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Deputy Chief Medical Officer for Pediatric Care, Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No. 1; 3/1, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9990-7272>; volander@mail.ru

Olga S. Kirienko, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant, Department of the Intermediate Level Paediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Head of Neonatal Resuscitation and Intensive Care Unit No. 1, Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No. 1; 3/1, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7904-0755>; o-kirie@yandex.ru

Svetlana V. Dolbnya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Intermediate Level Paediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Paediatrician, Stavropol Regional Clinical Perinatal Center No. 1; 3/1, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

Varvara S. Kaliandra, Student of the Faculty of Paediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-9791-7054>; varya.kalyandra@mail.ru

Elizaveta A. Khlopyanova, Student of the Faculty of Paediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; ehlopyanova@mail.ru

Magomet A. Bayramkulov, Student of the Faculty of General Medicine, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-8881-0780>; bayramkulov.m.01@gmail.com

Sofya A. Titorenko, Student of the Faculty of General Medicine, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-9029-3853>; ivanisova2002@inbox.ru