

Н.П. ЕВСИКОВА, В.М. ДЕЛЯГИН, М.А. МЕЛЬНИКОВА,
Б.М. БЛОХИН, Н.Б. ТРОИЦКАЯ, Е.А. КОБОЛЬ

615.03:612-648

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, г. Москва
Российский государственный медицинский университет, г. Москва

Современные аспекты фармакотерапии дыхательной недостаточности у новорожденных

Делягин Василий Михайлович

доктор медицинских наук, профессор Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии, иммунологии, профессор кафедры поликлинической педиатрии Российского государственного мед. университета 119526, г. Москва, ул. 26 Бакинских комиссаров, д. 4, корп. 1, кв. 30, тел.: (843) 434-09-38

Представлен обзор литературы и собственные данные по применению аэрозольных бронхолитических средств, системных и ингаляционных кортикостероидов, макролидных антибиотиков, кромолина, системных и ингаляционных мочегонных, белка клеток Кульчицкого и муколитиков в лечении дыхательной недостаточности у новорожденных.

Ключевые слова: новорожденные, дыхательная недостаточность, фармакотерапия.

N.P. EVSIKOVA, V.M. DELYAGIN, M.A. MELNIKOVA, B.M. BLOKHIN, N.B. TROITSKAYA, E.A. COBOL

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow
Russian State Medical University, Moscow

Modern aspects of pharmacotherapy of respiratory failure at newborns

A review of the literature and own data on the use of aerosol bronchodilators, systemic and inhaled steroids, macrolide antibiotics, cromolyn, systemic and inhaled diuretics, proteins of cells Kulchitsky and mucolytics in the treatment of respiratory failure in newborns are presented.

Keywords: newborn, respiratory insufficiency, pharmacotherapy.

Введение

Респираторная патология наряду с сосудистыми церебральными поражениями является одной из определяющих смертность новорожденных и инвалидность выживших. Особенно это касается маловесных детей. Респираторный дистресс-синдром (РДС) обусловлен незрелостью легких недоношенного, дефицитом сурфактанта, интерстициальным воспалением. Возникает дыхательная недостаточность. В патогенетической фармакотерапии дыхательной недоста-

точности новорожденных, прежде всего недоношенных, особое внимание вполне обоснованно уделяется сурфактанту [1]. Но лечение дыхательных расстройств включает в себя ингаляционную гормональную терапию, назначение антибиотиков, мочегонных. Хотя в повседневной работе эти технологии известны меньше [2].

1. **Ингаляционные бронходилататоры** привлекают внимание исследователей и практических врачей возможностью достижения высокой концентрации в дыхательных путях без



нежелательных высоких системных концентраций и проистекающих из этого побочных эффектов. Наиболее эффективными устройствами доставки ингаляционных бронходилататоров являются небулайзеры (струйный и ультразвуковой) и ингаляторы, контролирующие дозу (MDI). Предпочтение отдается ультразвуковому небулайзеру и MDI, применяемому вместе со спейсером [3]. Независимо от используемого устройства, количество аэрозоля, достигающего нижних дыхательных путей новорожденных, не превышает 0,22-1,3%. Ингаляционные бронходилататоры показаны при лечении бронхолегочной дисплазии (БЛД), характеризующейся воспалением слизистой оболочки и гипертрофией гладких мышц бронхов. Чаще всего используется β -адренергический препарат — сальбутамол. Возможность применения других ингаляционных β -агонистов (метапротеренол, тербуталин, изопротеренол, изотерин) изучена меньше. У детей с БЛД аэрозольные лекарственные формы β -агонистов топически не менее эффективны, чем их системные варианты, при меньшей вероятности осложнений. Поэтому системные β -агонисты показаны только в экстренных тяжелых случаях для кратковременного улучшения механики внешнего дыхания.

В практику постепенно внедряются ингаляционные антихолинергические средства (атропин, ипратропиум), вызывающие бронходилатацию за счет снижения парасимпатического тонуса. У детей с БЛД аэрозольные формы метапротеренола, 1% изотерина или сальбутамола приводят к увеличению эластичности легкого, уменьшению сопротивления дыхательных путей и улучшению газообмена. Терапевтический дозозависимый эффект был зарегистрирован и при сочетании сальбутамола с ипратропиумом. Отдаленный эффект монотерапии дыхательной недостаточности ингаляционными бронхолитическими препаратами у новорожденных и детей раннего возраста сомнителен. Бронходилататоры вызывают кратковременное улучшение функций легких и могут быть рекомендованы для симптоматического лечения детей с БЛД только в период обострений.

По результатам мета-анализа [4] контролируемых рандомизированных исследований показано, что применение ингаляционных бронхолитиков у детей с риском развития БЛД не приводило ни к какому значимому различию в продолжительности вентиляционной поддержки, длительности кислородотерапии или возрасте снятия с искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Видимо, низкий отдаленный терапевтический эффект сальбутамола и его аналогов связан с многофакторностью патогенеза БЛД, а бронхолитики действуют прежде всего только на гладкие мышцы бронхиол.

2. Противовоспалительные препараты широко используются при лечении дыхательной недостаточности у новорожденных и детей раннего возраста, особенно при БЛД и/или меконияльной аспирации (МАС). Эти два состояния, обуславливающие существенную часть всех случаев дыхательной недостаточности у новорожденных и детей грудного возраста, протекают с отчетливым воспалительным компонентом. В качестве противовоспалительных препаратов используют кортикостероиды, кромолин, макролидные антибиотики, пентоксифиллин, а в эксперименте — белок прозрачных клеток (клеток Кульчицкого).

2.1. Кортикостероиды при внутривенном или ингаляционном применении уменьшают количество провоспалительных цитокинов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости [4]. При МАС с постоянной легочной артериальной гипертензией внутривенное введение дексаметазона в дозе 0,5 мг/кг/сутки в 90% случаев приводило к улучшению показателей дыхания. Особенно эффективно введение дексаметазона в сочетании

с сурфактантом в первые же часы жизни [6]. В небольшой группе пациентов это проявлялось существенным укорочением длительности искусственной вентиляции, снижением зависимости от кислорода, быстрой нормализацией рентгенологической картины и меньшей продолжительностью пребывания в стационаре. Систематический кокрановский обзор показал, что лечение стероидами не влияет на показатели смертности младенцев, не было зарегистрировано значительных различий в продолжительности стационарного пребывания или искусственной вентиляции легких.

Системные кортикостероиды до недавнего времени были основой лечения БЛД. Их назначение в первые 14 дней жизни у недоношенного новорожденного, находящегося на ИВЛ по поводу респираторного дистресс-синдрома, способствуют более ранней экстубации, уменьшению риска развития БЛД, персистенции открытого артериального протока и уменьшению смертности. Если стероидная терапия была начата после 3 недель жизни, единственная польза — это более ранняя экстубация. Побочные эффекты, связанные с использованием стероидов, включали артериальную гипертензию, гипергликемию, желудочно-кишечное кровотечение, гипертрофическую кардиомиопатию и инфекцию. В качестве отдаленных побочных эффектов системной стероидной терапии известны патологический неврологический статус, детский церебральный паралич, задержка развития, увеличение частоты и тяжести ретинопатии недоношенных. Американская академия педиатрии с 2002 года не рекомендует рутинное использование кортикостероидов для профилактики или лечения хронических заболеваний легких у младенцев с очень низким весом при рождении и установила, что использование системных кортикостероидов должно быть ограничено исключительными клиническими обстоятельствами [2].

Ингаляционные стероиды, будучи доставленными непосредственно к нижним дыхательным путям, требуют значительно более низкой дозы чем системные, и теоретически связаны с менее неблагоприятными системными побочными эффектами. Считается, что ингаляционные кортикостероиды в профилактике и лечении БЛД приводят к кратковременным положительным результатам (ранняя экстубация, улучшение эластичности легких, уменьшение потребности в системных стероидах, сокращение маркеров воспаления в трахеальном аспирате). Противоречивость в оценке эффективности ингаляционных стероидов может быть объяснена тем, что исследовались разные препараты и различные по своей тяжести группы детей. Показатели исходов БЛД у детей, получавших ингаляционный будесонид (1-я группа), не отличались значительно от тех, кому давался системный дексаметазон (2-я группа), но побочных реакций в 1-й группе было меньше; то есть ингаляционные стероиды — более безопасная альтернатива системным. Вероятность формирования астмы у детей, получавших ингаляционные кортикостероиды по поводу БЛД, ниже, чем у детей, не леченных ингаляционными стероидами. Но и при назначении ингаляционных стероидов вероятность отдаленных неврологических осложнений выше, чем у детей, не получавших эти препараты. Применение ингаляционной кортикостероидной терапии у детей с массой при рождении <1 500 грамм снижает риск развития легочных осложнений, но неблагоприятно влияет на неврологический исход (рис. 1).

Видимо, это может быть объяснено как тяжестью состояния детей, которым требовалось назначение ингаляционных стероидов, так и степенью гидратации (отека) тканей (в том числе и нервной) на фоне приема стероидов.

2.2. Макролидные антибиотики. Азитромицин и другие макролидные антибиотики — мощные иммуномодуляторы и противовоспалительные средства, которые подавляют об-



разование провоспалительных цитокинов в легких, ингибируют хемотаксис нейтрофилов и продукцию нейтрофилами супероксида. Они эффективны против *Ureaplasma urealyticum*, микроорганизма, связанного с развитием БЛД у недоношенных новорожденных. Контролируемое рандомизированное исследование оценило эффективность азитромицина в предотвращении БЛД у младенцев с чрезвычайно низким весом при рождении (≤ 1000 грамм). Группе исследуемых давали 6-недельный курс азитромицина, начиная с 72 часов после рождения и с 12 часов после начала искусственной вентиляции легких. По сравнению с контрольной группой пролеченные новорожденные характеризовались значительным снижением потребности в механической вентиляции и стероидах. Эти результаты открывают новые перспективы. Но дети раннего возраста, получающие макролиды, предрасположены к формированию гипертрофического пилоростеноза. Группой максимального риска являются дети первых 2 недель жизни при длительности приема препарата более 14 дней. Поэтому макролиды у детей 1 месяца жизни можно применять по строгим показаниям, когда терапевтическая польза превышает риск и нет никаких других альтернативных препаратов [7, 8].

2.3. Кромолин (интал) используется в лечении бронхиальной астмы, стабилизируя тучные клетки и предотвращая их разрушение IgE антителами. Препарат является сильным противовоспалительным средством, ингибирует миграцию и приток нейтрофилов и предотвращает образование супероксида активизированными нейтрофилами. В двух контролируемых рандомизированных исследованиях получены совершенно противоположные результаты. По итогам более раннего исследования вероятность развития БЛД, ее тяжесть и исходы не зависели от ингаляций кромолина. В более поздних исследованиях кромолин, назначаемый с 3 дня до 28 дня через небулайзер каждые 6 часов недоношенным, находящимся на ИВЛ, привел к снижению летальности [9].

2.4. Пентоксифиллин — производное метилксантина, ингибитор фосфодиэстеразы. Относится к категории антифлогистиков из-за его противовоспалительного действия на ткань легкого и способности подавлять активность нейтрофилов и провоспалительных цитокинов в поврежденном легком. Угнетение активности фосфодиэстеразы увеличивает легочный сосудорасширяющий эффект простагландинов, блокируя катаболизм циклической гуанидин-монофосфатазы. Ингаляции пентоксифиллина через небулайзер у детей с очень низкой массой тела снижают вероятность формирования БЛД сопоставимо с внутривенным введением дексаметазона. Но клинических рекомендаций по применению пентоксифиллина для предотвращения БЛД у новорожденных из группы риска нет.

2.5. Белок прозрачных клеток (клеток Кульчицкого). Клетки Кульчицкого — секреторные стволовые эпителиальные безворсинчатые клетки бронхола, способные трансформироваться как в клетки мерцательного эпителия, так и в безворсинчатые клетки. Полная функциональная активность клеток у доношенного ребенка проявляется не ранее 3-4 недели постнатальной жизни. Максимальное количество клеток Кульчицкого зарегистрировано при воспалении и/или на фоне аэрозольных поллютантов [Pneumologie]. Это важнейшая защитная реакция организма. Прозрачные клетки секретируют не менее 19 биологически активных соединений (в том числе входящие в состав сурфактанта протеины А, В и D). Одним из наиболее примечательных соединений является низкомолекулярный (10 kDa) протеин CC10 (clara cell protein) — утероглобин. CC10 — мощное противовоспалительное средство, ингибирует хемотаксис нейтрофилов и разнообразных провоспалительных цитокинов. То есть недоношенный ребенок

оказывается лишенным важного противовоспалительного фактора, что является одним из условий развития БЛД и дыхательной недостаточности.

Контролируемое рандомизированное исследование показало, что недоношенные новорожденные, находящиеся на ИВЛ по поводу респираторного дистресс-синдрома, хорошо переносят эндотрахеальное введение рекомбинантного человеческого белка прозрачных клеток (rhCC10). Введение препарата активировало синтез сурфактанта, снижало концентрацию маркеров воспаления [10, 11]. По итогам исследований получен патент США на применение протеина CC10 (утероглобина) для лечения воспаления и фиброза [12].

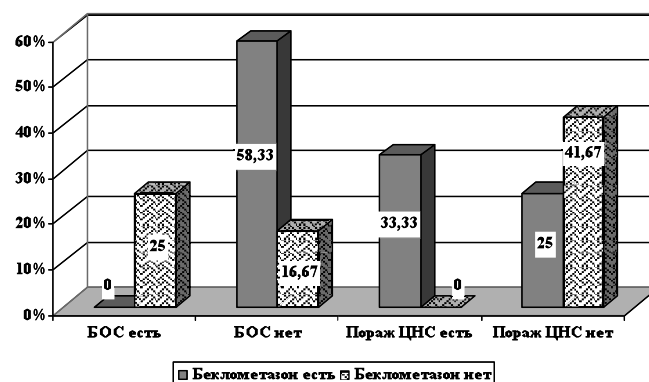


Рисунок 1.

Частота развития бронхообструктивного синдрома (БОС) и неврологических осложнений у детей с тяжелой БЛД и массой при рождении менее 1500 грамм в зависимости от применения беклометазона.

3. Диуретики. У детей с острой дыхательной недостаточностью, ранней стадией БЛД развивается отек альвеол и интерстициального пространства легких. Наличие отека еще больше подавляет и без того ограниченные функции легкого, уменьшая его эластичность и увеличивая резистентность дыхательных путей. Теоретически назначение диуретиков, удаляющих избыточную жидкость из легких, может уменьшить проявления дыхательной недостаточности. Обычно у новорожденных используют фуросемид, тиазиды и спиронолактон [13].

3.1. Системные мочегонные средства. Фуросемид действует на уровне восходящей петли Генле, где блокирует транспорт хлорида. Это ускоряет реабсорбцию жидкости в легком и улучшает легочную механику у больных с отеком легкого. Эффект действия фуросемида реализуется двумя путями. Первый механизм — непосредственный, независимый от диуреза: увеличивается реабсорбция жидкости из легкого через системную венодилатацию, что уменьшает легочный кровоток. Одновременно расширяются и вены легкого, что увеличивает транспульмональную абсорбцию жидкости. Второй механизм — отсроченная фаза диуреза, которая уменьшает внеклеточный объем и повышает онкотическое давление плазмы. Побочные эффекты фуросемида: уменьшение объема жидкости, метаболический алкалоз, гипонатриемия, гиповолемия, снижение концентрации хлоридов, ототоксичность, вторичные гиперкальциурии, уrolитиаз, холелитиаз, а также нарушение остеогенеза, вторичное к гиперфосфатурии. Одновременно фуросемид увеличивает экскрецию про-



стагландин Е и может у недоношенных задержать закрытие артериального протока.

Тиазидные диуретики проявляют свой мочегонный эффект экскрецией натрия и хлорида в дистальных почечных канальцах. Это сопровождается сопутствующей потерей калия и бикарбонатов, что может приводить к гипокалиемии. Другие побочные эффекты включают гиповолемию, увеличение лекарственно-индуцированной нефротоксичности, гипонатриемию, гипохлоремию, гиперурикемию и метаболический алкалоз. Чтобы минимизировать гипокалиемический эффект тиазидных диуретиков, лекарственные препараты назначают обычно в комбинации со спиронолактоном, который является конкурентоспособным ингибитором альдостерона, что увеличивает экскрецию натрия, хлорида и воды, сберегая калий.

Во множестве контролируемых рандомизированных исследований, проведенных в 1970-ых и 1980-ых годах оценена эффективность мочегонных средств в лечении недоношенных с дыхательной недостаточностью. Обычное назначение фуросемида у недоношенных с РДС не влияло на показатели летальности, частоту внутрижелудочковых кровоизлияний, течение БЛД и ее отдаленные исходы. Было отмечено транзитное улучшение оксигенации и снижение риска экстубации в течение ближайших 3 дней после назначения системных мочегонных. Но зафиксированы значительные побочные эффекты (персистенция открытого артериального протока, гиповолемия). Таким образом, обычное назначение фуросемида недоношенным младенцам с РДС не показано, вероятная польза не перевешивает риск гиповолемии и открытого артериального протока.

Результаты назначения фуросемида, тиазидов и спиронолактона вне острого периода БЛД, точно так же как и отдаленные последствия терапии этими препаратами, изучены мало. Доступные исследования посвящены кратковременному эффекту препаратов на механику дыхания без изучения более важных исходов: продолжительности вентиляции, развитие хронических заболеваний легких, летальности. Многие из этих исследований выполнены более 20 лет тому назад. Назначение недоношенным, выздоравливающим от респираторного дистресс-синдрома, фуросемида внутривенно или энтерально в дозе 1-2 мг/кг может вызвать транзитное (на несколько часов) улучшение оксигенации, легочной эластичности, уменьшение сопротивления дыхательных путей. 7-8-дневный курс требовался для улучшения оксигенации или легочной механики, способствовал более ранней экстубации. После нескольких дней применения фуросемида у детей может развиться толерантность к препарату и, соответственно, снижение диуреза. Это связано с уменьшением внеклеточного объема, приводящего к компенсаторному увеличению реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах. Быстрое развитие толерантности преодолевается дополнительным назначением тиазидных или тиазидно-подобных диуретиков.

Гиперкальциурия, связанная с лечением фуросемидом, может приводить к нефрокальцинозу. Тиазиды, назначаемые одновременно с фуросемидом, уменьшают содержание кальция в моче и могли бы защитить почки. Это предположение не подтверждено другими исследованиями.

Эффект тиазидов, используемых в комбинации со спиронолактоном, был оценен во многих рандомизированных испытаниях. Назначение указанной комбинации в течение 1-4 недель недоношенным новорожденным с очень низкой массой тела при рождении со средней степенью тяжести БЛД привело к увеличению экскреции мочи, улучшению оксигенации и легочной эластичности, уменьшению сопротивления дыхательных путей, повышению выживаемости у выписавшихся пациентов.

3.2. Ингаляционные диуретики. Мочегонные средства можно доставить местно в дыхательные пути в форме аэрозоля. Среди ингаляционных доступных форм мочегонных средств у новорожденных использовался только фуросемид. Бронхопротективный эффект ингаляционной формы фуросемида оказался независимым от его мочегонного эффекта. Местный бронхопротективный эффект обусловлен торможением натрий-калий-хлоридного транспорта через клеточные мембраны, что уменьшает сократимость гладких мышц бронхиол. Это может в свою очередь ингибировать как холинергическую, так неадренергическую, нехолинергическую возбуждающую нейротрансмиссию в дыхательные пути. Другой легочный эффект фуросемида — индукция простагландина эпителиальными клетками дыхательных путей. Простагландин способствует снятию бронхоспазма путем подавления выброса воспалительных медиаторов, включая лейкотриены и гистамин. Пр продемонстрировано значительное улучшение легочной эластичности и дыхательного объема в течение 2 часов после ингаляции фуросемида в дозе 2 мг/кг. Сравнение эффективности ингаляционной и внутривенной форм фуросемида показало, что у ИВЛ-зависимых недоношенных (беременность 24-30 недель, постнатальный возраст 14-52 дней), периодическое назначение фуросемида внутривенно не изменяло функцию легких, сопровождалось значительным увеличением диуреза. Единственная доза фуросемида, вводимого через небулайзер, улучшала легочную функцию без отрицательного влияния на водный и электролитный баланс. Ни одно из исследований не выявило изменения показателей сопротивления дыханию после ингаляции фуросемида.

4. Муколитические средства.

4.1. Ацетилцистеин используется обычно для лечения взрослых и детей с дыхательными расстройствами, связанными с образованием густой слизи (муковисцидоз, бронхит, бронхиолит). Муколитическое действие ацетилцистеина связано с сульфгидрильной группой, которая уменьшает вязкость слизи, расщепляя соединения дисульфида, связывающие мукопротеины, главного элемента слизи. Ацетилцистеин, будучи предшественником глутатиона, — мощный антиоксидант. Его сульфгидрильная группа (тиол) действует как нейтрализатор свободных радикалов.

По результатам нескольких рандомизированных исследований внутривенное вливание ацетилцистеина новорожденным с чрезвычайно низким весом при рождении, находившихся на искусственной вентиляции, не защищало от развития БЛД и не улучшало функции легкого перед выпиской из отделения интенсивной терапии.

У находящихся на ИВЛ новорожденных интубационная трубка часто вызывает чрезмерную секрецию слизи в дыхательных путях. Стандартные меры по предотвращению закупорки дыхательных путей густой слизью включают адекватное увлажнение воздуха вентилятора и регулярного очищения интубационной трубки. Использование муколитического средства оценено в рандомизированных исследованиях недоношенных младенцев с хроническим заболеванием легких и увеличенной секрецией в дыхательных путях. По сравнению с плацебо (солевой раствор) эндотрахеальная инстилляцией ацетилцистеина не вызвала никакой пользы, но приводила к значительному увеличению сопротивления дыхательных путей к третьему дню лечения.

4.2. Дезоксирибонуклеаза. Так как вязкость секрета дыхательных путей связана с наличием внеклеточной ДНК, поступившей из ядер разрушенных лейкоцитов, назначение гидролазы ДНК — дезоксирибонуклеазы — может разжижать секрет и облегчать его удаление из дыхательных путей. Контроли-

руемых рандомизированных исследований по использованию дезоксирибонуклеазы у новорожденных нет. В доступных нам публикациях описаны положительные результаты применения ДНКазы у новорожденных (в том числе недоношенных) и детей раннего возраста с ателектазами, не чувствительных к другим методам лечения. Назначение ДНКазы через небулайзер приводило к полному расправлению ателектаза в ближайшие 3 дня после начала лечения [14].

Заключение

Результаты современных исследований открывают новые возможности в лечении дыхательной недостаточности у новорожденных и детей грудного возраста. Перспективным может оказаться применение противовоспалительных препаратов, в том числе кромолина, пентоксифиллина и белка прозрачных клеток (клеток Кульчицкого). Требуются дальнейшие клинические исследования по тактике применения ДНКазы, ингаляционных гормональных препаратов, ингаляционной формы фуросемида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киртбая А.Р. Оптимизация подходов к респираторной терапии новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела: автореферат к.м.н., Москва, 2009. 25 с.
2. Fok T.-F. Adjunctive pharmacotherapy in neonates with respiratory failure. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2009; 14: 49-55.
3. Duarte A., Momii K., Bidani A. Bronchodilator therapy with metered-dose inhaler and spacer versus nebulizer in mechanically ventilated patients: comparison of magnitude and duration of response. *Respir Care*, 2000; 45: 817-823.
4. Nguen C., Da S., Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment of chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2001; 3: 003214.
5. Tripathi S., Saili A. The effect of steroids on the clinical course and outcome of neonates with meconium aspiration syndrome. *Journal of Trop. Pediatric* 2007; 25: 103-107.
6. Salvia-Roiges M., Carbonell-Estrany X., Figueras-Aloy J. et al. Efficacy of the treatment schedules in severe meconium aspiration syndrome. *Acta Paediatr.*, 2001; 93: 60-65.
7. Maheshwari N. Are young infants treated with erythromycin at risk for developing hypertrophic pyloric stenosis? Last Modified: 6th March 2007 <http://www.bestbets.org/bets/bet.php?id=1378>
8. Morrison W. Infantile hypertrophic pyloric stenosis in infants treated with azithromycin. *Pediatric Infections Diseases Journal* 2007; 26: 186-188.
9. Christou H., Brodsky D. Lung Injury and Bronchopulmonary Dysplasia in Newborn Infants. *Journal Intensive Care Medicine* 2005; 20: 76-87.
10. Schrama A., Bernard A., Poorthuis B. et al. Cord Blood Clara Cell Protein CC16 predicts the Development of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics* 2008; 167: 1305-1312.
11. Sudhish C., Jonathan D., Drexler S. et al. Safety and Efficacy of Intratracheal Recombinant Human Clara Cell Protein in a Newborn Piglet Model of Acute Lung Injury. *Pediatrics research* 2003; 54: 509-515.
12. Use of recombinant human uteroglobin in treatment of inflammatory and fibrotic conditions United States Patent 6255281.
13. Brion L., Primhak R., Yong W. Aerosolized diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane review in The Cochrane Library* 2003, Issue 3.
14. Hassan N., Chess P., Huysman M. et al. Rescue use of Dnase in critical lung atelectasis and mucus retention in premature neonates. *Pediatrics* 2001; 108: 468-470.
15. American Academy of Pediatrics CoFaN. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002; 109: 330-338.



Глубокоуважаемые авторы!

Журнал ориентирован на практикующих врачей, поэтому приветствуются статьи в виде клинических лекций для врачей на актуальные темы и обзоры литературы, отражающие современное состояние проблемы диагностики, профилактики и лечения отдельных заболеваний и синдромов.

К каждой статье необходимо приложить резюме на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице, размером примерно 1/4 страницы машинописи, в начале которого повторить Ф.И.О. авторов и название материала. В конце резюме с красной строки нужно указать 3-5 ключевых слов или выражений. Также необходимо указать Ф.И.О., адрес и место работы основного автора, а также его должность и научную степень.

При описании лекарственных препаратов должно быть указано международное непатентованное наименование (МНН). Торговое название, фирма-изготовитель и страна производства могут быть указаны в случае участия компании-производителя в рекламном бюджете издания. Информацию об этом авторы могут получить у ответственного редактора по телефону: (843) 267-60-96 либо у представителей фармкомпаний.