

Review asupra capacității de adaptare respiratorie a nou-născutului prematur

Review on the respiratory adaptation capacity of premature newborn

Ruxandra Stănculescu¹,
Iulia Târcomnicu¹,
Cătălin Coroleucă¹,
Georgeta Sărdescu²,
Cristina Coman²

1. Disciplina
Obstetrică-Ginecologie,
UMF „Carol Davila”,
Spitalul Clinic de Urgență
„Sf. Pantelimon”, București
2. Secția Neonatologie,
Spitalul Clinic de Urgență
„Sf. Pantelimon”, București

Correspondență:
Conf. dr. Ruxandra
Stănculescu
e-mail: ruxandra_v_
stanculescu@yahoo.com

Abstract

Introduction. Respiratory adaptation of newborn (RANB) is the result of a succession of processes of differentiation and cell growth in lung alveoli and consequently the surfactant system development. The present paper proposes detailed analysis of the literature data on premature newborn respiratory adaptability (PNRA) life outside the womb.

Material and methods. Review of the literature on premature newborn respiratory adaptability (ARNNP). **Results.** Type II alveolar cells of the newborn at small gestational age, 22-24 weeks, synthesize quantitatively 50% of the existing surfactant at birth, this surfactant being fragile and instable. There are significant differences between the amounts of alveolar surfactant at term (100 mg/kg) in relation to the premature newborn (4-5 mg/kg). The abnormal quantity and quality of the surfactant is influenced by the internal and external factors, maternal or fetal. Diseases such as fetal hemorrhage, pulmonary edema and pneumonia cause the appearance of surfactant inactivating protein. Among the factors that inactivate the surfactant in vivo and in vitro are found albumin, fibrinogen, meconium, hemoglobin. Hyperglycemia and hyperinsulinemia inhibit its synthesis. Glucocorticoid hormones, prolactin, estrogen, thyroid hormones, catecholamines stimulate the synthesis of surfactant in utero. Female premature newborns have surfactant that ensures quantitative and qualitative better adaptability. Endotracheal administration in the first 2 hours of birth of porcine, bovine or synthetic surfactant preparations associated with antenatal corticosteroid administration favors PNRA. **Conclusion.** PNRA varies with the degree of prematurity but is influenced by other factors such as the sex of the PNB, pregnancy-associated pathology, duration and characteristics of labor, birth modality and the associated pathology of the PNB. These circumstances explain the different capacity of respiratory adaptation of the PNB and influence greatly the response to the administered therapy.

Keywords: respiratory adaptation capacity of premature newborn, surfactant

Rezumat

Introducere. Adaptarea respiratorie a nou-născutului (NN) este rezultatul unei succesiuni de procese de diferențiere și dezvoltare a celulelor pulmonare, a alveolelor și implică dezvoltarea sistemului surfactant. Lucrarea prezintă și propune analiza detaliată a datelor din literatură referitoare la adaptabilitatea respiratorie a nou-născutului prematur (NNP) la viața extrauterină. **Material și metodă.** Lucrarea se bazează pe analiza informațiilor furnizate de literatura de specialitate cu privire la adaptabilitatea respiratorie a NNP (ARNNP). **Rezultate.** Celulele alveolare, respectiv pneumocitele de tip 2 ale nou-născutului la vârstă foarte mică de gestație, 22-24 de săptămâni, sintetizează cantitativ 50% din cantitatea de surfactant existentă la nașterea la termen, calitativ acesta fiind fragil și instabil. Începând cu a 35-a săptămână de gestație, surfactantul devine funcțional și stabil. Există diferențe semnificative între cantitatea alveolară de surfactant a NN la termen (100 mg/kgc), în raport cu cea a NNP (4-5 mg/kgc). Cantitatea și calitatea anormale ale surfactantului sunt influențate de factori interni și externi, materni sau fetal. Afecțiuni fetale precum hemoragia, edemul pulmonar și pneumonia congenitală determină apariția unor proteine inactivatoare de surfactant. Printre factorii care in vivo și in vitro inactivează surfactantul se regăsesc albumina, fibrinogenul, meconiul, hemoglobina. Hiperglicemia și hiperinsulinemia inhibă sinteza acestuia. Hormonii glucocorticoizii, prolactina, estrogenii, hormonii tiroidieni, catecolaminele stimulează sinteza surfactantului in utero. Cantitativ și calitativ, surfactantul NNP de sex feminin asigură o adaptabilitate mai bună. Administrarea endotraheală în primele 2 ore de la naștere de surfactant de origine porcină, bovină sau de preparate sintetice asociată cu administrarea corticoterapiei antenatale favorizează ARNNP. **Concluzie.** ARNNP variază în raport cu gradele de prematuritate, dar este influențată și de alți factori precum sexul NNP, patologia asociată sarcinii, durata și caracteristicile travaliului, modalitatea de naștere și patologia asociată a NNP. Aceste circumstanțe reliefează capacitatea diferită de adaptare respiratorie a NNP și influențează major răspunsul la terapia administrată.

Cuvinte-cheie: adaptarea respiratorie a nou-născutului prematur, surfactant

Introducere

Adaptarea respiratorie a nou-născutului (NN) este rezultatul unei succesiuni de procese de diferențiere și dezvoltare a celulelor pulmonare, alveolelor, suprafeței

capilare și implică dezvoltarea sistemului surfactant. Eșecul schimbului gazos adecvat la nivel alveolar la naștere reprezintă principala cauză de mortalitate și morbiditate a nou-născutului prematur (NNP)⁽¹⁾. Lucrarea prezintă și

propune analiza detaliată a datelor din literatură referitoare la adaptabilitatea respiratorie a nou-născutului la viața extrauterină, în încercarea de a descoperi explicații pertinente privind resursele diferite de adaptare respiratorie raportat la vârsta de gestație la naștere.

Material și metodă

Analiza datelor publicate în literatura de specialitate cu privire la adaptabilitatea respiratorie a nou-născutului prematur.

Rezultate

Analiza profundă a publicațiilor de specialitate a permis structurarea informațiilor în scopul declarat de a evidenția cauzele adaptabilității respiratorii diferite a născutului raportat la vârsta de gestație la care s-a produs nașterea. În acest sens, lucrarea cuprinde în structura sa prezentarea unor noțiuni generale specifice dezvoltării pulmonare fetale, urmate de descrierea compoziției și rolului surfactantului. Ulterior, informațiile prezentate în lucrare se axează asupra sintezei de surfactant, fiind menționați factorii care sunt implicați în inhibarea producției de surfactant.

Organogeneza plămânului uman

Procesul de organogeneză cuprinde două perioade distincte pe parcursul dezvoltării intrauterine cunoscute sub denumirea de perioadă embrionară și perioadă fetală. Perioada embrionară durează până în luna a 3-a de viață intrauterină, fiind urmată de perioada fetală. Informațiile științifice pledează pentru existența a cinci etape distincte în dezvoltarea plămânului: etapa embrionară precoce, etapa pseudoglandulară, etapa canaliculată, etapa saculară și etapa alveolară. Fiecare etapă are caracteristici morfofuncționale.

■ **Etapa embrionară precoce** (3-7 săptămâni de sarcină), caracterizată prin procesul de inițiere a dezvoltării majorității conductelor respiratorii mari din terminația caudală a șanțului laringo-traheal;

■ **Etapa pseudoglandulară** (5-17 săptămâni de sarcină) este perioadă în care se dezvoltă arborele bronșic, glandele tubulo-acinare. La nivelul acestui plămân, epiteliul respirator va suferi o diferențiere în 3 tipuri de celule situate pe o membrană bazală, respectiv celule ciliate (prevăzute cu cili, care sunt proeminenți în lumen), celule secretorii (care vor forma pneumocitele de tip I și de tip II, din acestea sintetizându-se surfactantul) și celule endocrine. Mișcările cililor încep din săptămâna a 10-a de viață intrauterină, ritmul lor fiind aproximativ același cu ritmul bătailor cililor de la cel adult (10 bătaii/secundă).

■ **Etapa canaliculată** (16-26 săptămâni de sarcină), etapă în cursul căreia se dezvoltă vascularizația și atmosfera mezenchimală înconjurătoare, cu formarea barierei aer-sânge (membrana alveolo-capilară) și diferențierea atât a celulelor bronhiolare, cât și a epiteliului alveolar;

■ **Etapa saculară** (24-38 săptămâni de sarcină) se caracterizează prin extinderea căilor aeriene periferice, cu formarea de saci alveolari primitivi și septurile interalveolare. Etapa marchează debutul maturării funcționale a arborelui respirator. În acest stadiu numărul celulelor secretante devine din ce în ce mai mare și se diferențiază pneumocitele de tip I și II.

■ **Etapa alveolară** (36 săptămâni de sarcină până la vârsta de 3 ani) se caracterizează prin maturarea funcțională a sistemului respirator, mai precis reprezintă continuarea procesul de alveolizare cu creșterea numărului de alveole, creșterea suprafeței de schimb alveolo-capilare și edificarea barierei respiratorii. La naștere, plămânul conține doar 1/8 din numărul total de alveole^(2,3,4). Fiecare din aceste etape de dezvoltare include modificări celulare și implicit tisulare distincte ce reprezintă o importanță majoră în dezvoltarea și maturarea pulmonară. O modificare la orice nivel de dezvoltare poate duce la apariția unei stări patologice cu răsunet chiar fatal⁽²⁾.

Sistemul surfactant

Unica barieră fizico-chimică între gazele alveolare și moleculele dizolvate de la nivelul suprafeței aplicale ale epiteliului respirator generează o regiune cu importanță suprafață tensioactivă ce este implicată în obținerea unei interacțiuni remarcabile presiune-volum caracteristică plămânului⁽⁵⁾. Surfactantul este acea substanță tensioactivă care tapetează interiorul alveolelor pulmonare, fiind sintetizat, secretat și reciclat de pneumocitele de tip II. Surfactantul conține îndeosebi lipoproteine bogate în lecitine, mucopolizaharide acide, constituenți ale sistemului fibrinolitik, și fosfolipide. Inițial, surfactantul este produs sub două forme, lamelară și veziculară, forme catabolice care ulterior sunt preluate de pneumocitele de tip II și reciclate.

Informații despre compoziția surfactantului

■ **Lipidele: dipalmitoilfosfatidilcolină - DPPC (~40%)**

Dipalmitoilfosfatidilcolină - DPPC este un fosfolipid cu două lanțuri saturate 16-carbon și un fosfat cu o grupare amină cuaternară atașată. DPPC este cea mai puternică moleculă tensioactivă din amestecul de surfactant pulmonar. De asemenea, are o capacitate de compactare mai mare decât celelalte fosfolipidele, deoarece coada apolară este mai puțin îndoită. Cu toate acestea, fără alte substanțe ale amestecului surfactant pulmonar, absorbția cinetică a DPPC este foarte lentă. Acest lucru se întâmplă în primul rând pentru că temperatura la care apare faza de tranziție de la gel la cristale lichide pure a DPPC este de 41°C, deci mai mare decât temperatura corpului uman (37°C).

■ **Fosfolipide: fosfatidilcolina - PC (~40%)**

Moleculele de fosfatidilcolină formează aproximativ 85% din lipidele surfactantului și au lanțuri acil saturate. Fosfatidilglicerol (PG) formează aproximativ 11% din lipidele surfactantului, format din catene nesaturate de acizi grași care fluidizează monostratul de lipide de pe interfață. Lipidele neutre și colesterolul sunt de asemenea prezente. Componentele dispersate în sânge pentru aceste lipide sunt asamblate în celulele alveolare de tip II în vederea sintezei organitelor secretorii numite corpi lamelari.

■ **Proteine tensioactive (SP-A, B, C și D) (~5%)**

Proteinele constituie 10% din compoziția surfactantului. Jumătate din aceste 10% sunt proteinele plasmatiche, iar restul este format de apolipoproteine SP-A (SFTPA1), B (SFTPB), C (SFTPC) și D (SFTPD). Apolipoproteinele sunt produse de calea secretorie în celulele de tip II. Ele sunt supuse mult modificării care se încheie în corpii lamelari. Aceștia sunt inele concentrice de lipide și proteine, de

aproximativ 1 pm în diametru. SP-A și SP-D conferă imunitate înăscută. SP-A este, de asemenea, considerată a fi implicată într-un mecanism de feedback negativ pentru a controla producția de surfactant. SP-B și SP-C sunt proteine membranare hidrofobe care cresc rata de întindere pe suprafață. SP-B și SP-C sunt necesare pentru funcționarea biofizică corectă a plămânului. Oamenii și animalele născute cu o absență congenitală de SP-B suferă de insuficiență respiratorie greu de controlat terapeutic, iar cei cu lipsă congenitală de SP-C au tendința de a dezvolta pneumonia interstițială progresivă. Proteinele SP reduc temperatura critică a fazei de tranziție DPPC la o valoare mai mică decât 37°C, ceea ce îmbunătățește adsorbția și viteza de propagare pe interfață. Viteza de adsorbție rapidă este necesară pentru a menține integritatea regiunii de schimb de gaze din plămâni. Fiecare proteină SP are funcții distincte, care acționează sinergetic pentru a păstra o interfață bogată în DPPC în timpul expansiunii pulmonare și constricției. Modificări în compoziția amestecului surfactant modifică presiunea și temperatura, condiții ale schimbărilor din starea de gel în starea de cristale pure a DPPC. Proteinele SP atrag în mod selectiv mai mult DPPC la interfață decât alte fosfolipide sau colesterol, ale căror proprietăți de suprafață sunt mai proaste decât ale DPPC. SP fixează, de asemenea, DPPC pe interfață pentru a preveni înlăturarea acestuia de pe suprafață^(6,7). Răspândirea rapidă și stabilitatea surfactantului sunt obținute în urma interacțiunii proteinelor și fosfolipidelor din compoziția surfactantului. Lichidul intralveolar conține corpi lamelari ai surfactantului care odata eliminați în lichidul amniotic sunt un bun marker biochimic de evaluare a maturării pulmonare la naștere (rata lecitină-sfingomielina L-S și valoarea fosfatidilglicerolului⁽²⁾).

Rolul surfactantului

Surfactantul contribuie atât la diminuarea tensiunii superficiale a învelișului endoalveolar, facilitând astfel umplerea gazoasă a alveolelor în inspir (acțiune antiatelectazică), cât și la stoparea transsudării fluidelor din capilarele pulmonare spre interiorul alveolelor. În consecință, surfactantul are un rol important asupra mecanicii respiratorii: scade travaliul musculaturii respiratorii, favorizează expirul (histerezis), stabilizează alveolele cu rază mică (menține echilibrul alveolar), scade reculul elastic pulmonar la volume mici și se opune formării edemului pulmonar⁽⁵⁾. Printre altele, surfactantul deține și o importantă funcție imună atribuită în primul rând de cele două proteine: SP-A și SP-D. Aceste proteine pot lega zaharuri pe suprafața agentului patogen și astfel opsonizate favorizează preluarea ulterioară de către fagocite. Surfactantul modulează, de asemenea, reacții inflamatorii și interacționează cu răspunsul imun adaptativ. Degradarea surfactantului sau inactivarea acestuia pot contribui la procesul de sensibilitate sporită la inflamație și infecție a plămânilor⁽⁶⁾.

Producția de surfactant

Celulele alveolare de tip II ale nou-născutului la vârstă foarte mică de gestație, 22-24 săptămâni sintetizează cantitativ 50% din cantitatea de surfactant existentă la nașterea la termen. La această vârstă de sarcină surfactantul este fragil și instabil. Eliberarea surfactantului deja produs la acest nivel, precum și calitatea acestuia echivalează cu starea de viabilitate a fătului. Începând cu a 35-a săptămână de ges-

tație surfactantul devine funcțional, stabil și eliberat într-o cantitate mult mai mare.

Există diferențe semnificative între cantitatea alveolară de surfactant a NN la termen (100 mg/kgc), în raport cu cea a NNP (4-5 mg/kgc)⁽⁵⁾. Concentrația alveolară de surfactant este controlată de o serie de mecanisme ce modulează sinteza, stocarea, secreția și reciclarea sistemelor lipidice și protidice. Activitatea majorității enzimelor implicate în sinteza fosfolipidelor, proteinelor componente ale surfactantului crește odată cu vârsta de gestație, activitatea optimă fiind în trimestrul III de sarcină. *In vivo* și *in vitro* studiile au arătat rolul glucocorticoizilor în modularea producției fosfolipidelor și proteinelor din surfactantul pulmonar prin intermediul receptorilor pentru glucocorticoizi. Când receptorii de glucocorticoizi sunt legați de hormon, este influențată transcripția genei și stabilitatea ARN-mesager implicat în sinteza proteinelor. Sinteza surfactantului pulmonar este, de asemenea, strâns influențată de diferențele biochimice ale celulelor alveolare de la nivelul epitelului respirator periferic. Aceste diferențe biochimice pot fi determinate de anumiți factori endocri și paracri⁽⁸⁾. *In vivo* și *in vitro* a fost, de asemenea, demonstrat rolul glucocorticoizilor în modularea diferențierii morfologice a arhitecturii alveolare. Informațiile din literatura de specialitate susțin faptul că atât cantitatea, cât și calitatea anormală ale surfactantului sunt influențate de factori interni și externi, și în egală măsură materni sau fetali. Afecțiuni fetale precum hemoragia, edemul pulmonar și pneumonia congenitală determină apariția unor proteine inactivatoare de surfactant. Printre factorii care *in vivo* și *in vitro* inactivează surfactantul se regăsesc albumina, fibrinogenul, meconiul, hemoglobina. Hiperglicemia și hiperinsulinemia inhibă sinteza acestuia. Secreția de surfactant este inhibată de fumat și de terapia agresivă și excesivă cu oxigen hiperbar. Hormonii glucocorticoizi, prolactina, estrogenii, hormonii tiroidieni (T3, T4), TRH, catecolaminele, factorul de creștere epidermal EGF și alți factori care sporesc activitatea AMPc stimulează sinteza surfactantului *in utero*. Cantitativ și calitativ, surfactantul NNP de sex feminin asigură o adaptabilitate mai bună la viața extrauterină⁽⁸⁾.

Implicații patologice ale deficitului de surfactant

Sindromul de detresă respiratorie infantilă (SDRI), deficitul congenital de surfactant și proteinaza alveolară pulmonară sunt afecțiuni asociate cu un deficit de surfactant la nivel alveolar. Sindromul de detresă respiratorie imatură reprezintă tulburarea respiratorie apărută în primele 24 de ore de viață. Este cauzată de lipsa de surfactant, de obicei prezentă la nou-născuții prematuri născuți înainte de 28-32 de săptămâni de gestație, în special la cei de sex masculin. Copiii născuți din mame cu diabet dezechilibrat, născuți după un episod de asfixie fetală, hemoragie materno-fetală, sarcini cu risc obstetrical crescut, prezintă un risc mai mare pentru a dezvolta acest sindrom. Aproximativ 50% din NNP născuți între 26-28 de săptămâni de sarcină dezvoltă SDRI, iar 20-30% din cei născuți la 30-31 de săptămâni dezvoltă acest sindrom. Boala membranelor hialine este un termen mai vechi utilizat pentru definirea SDRI. Terminologia se bazează pe concluziile patologice de la autopsia nou-născutului prematur decedat. Membranele hialine reprezintă material proteic cantonat în

alveolele pulmonare deteriorate. Clinic, boala membranelor hialine se caracterizează prin tahipnee - până la 100-120 resp./min. (F.R. normală = 40-60 resp./min.), cianoză, semne de luptă respiratorie a căror gravitate indusă de schimbul gazos scăzut la nivel pulmonar se evaluează după scorul Silverman, simptomatologia fiind completată de apariția apneei. Paraclinic se caracterizează prin prezența atelectaziei, infiltrate difuze reticular-granulare pe radiografie toracică, care deseori progresaază către opacitate bilaterală. Necesitatea administrării oxigenului și a suportului ventilator crește încă din primele 24 de ore. Evoluția clinică depinde de severitatea RDS și dimensiunea prematurității. Majoritatea NNP prezintă riscuri mari de dezvoltare a RDS severă manifestată prin hemoragii SNC, pneumotorax, infecție⁽²⁾.

Terapia prin înlocuire a surfactantului

Datele din literatură susțin rata crescută a succesului terapeutic de înlocuire a surfactantului în cazul acestei patologii. Au fost studiate formele de surfactant uman, bovin, porc și preparatele sintetice. Procedura terapeutică a condus la scăderea necesității administrării de oxigen suplimentar sau inițierii ventilației mecanice. În consecință, a scăzut incidența cazurilor de pneumotorax și a deceselor perinatale. Produse precum Survanta (surfactant de origine bovină), Infasurf (extras din plămânilor de vițel) și Curosurf (surfactant de origine porcină) sunt aprobate pentru utilizarea pe scară largă pentru prevenția instalării SDR sever^(1,12). Administrarea profilactică endotraheală a surfactantului înainte ca leziunile pulmonare să apară determină rezultate mult mai bune în raport cu cazurile la care suplimentarea surfactantului se efectuează când leziunile sunt instalate. Administrarea înainte de două ore de la naștere reprezintă momentul optim de administrare, asociat cu oxigenarea adecvată, perfuzie și monitorizare. De asemenea, este indicată administrarea surfactantului cât mai rapidă de îndată ce IRDS este constatată. Administrarea profilactică la prematurii extremi (înainte de 27 de săptămâni) este puternic indicată.

Răspunsul la tratament

Răspunsul la tratament este individual. Cauzele variabilității tratamentului sunt date de timing-ul instituirii tratamentului și de factori particulari ai pacientului (imunitate scăzută sau alte boli). Resuscitarea tardivă, insuficiența respiratorie de cauză infecțioasă, excesul de fluide administrate scad beneficiile administrării de surfactant. Studiile au demonstrat faptul că corticoterapia prenatală combinată cu administrarea postnatală de surfactant în primele 2 ore de viață scade riscul de mortalitate și morbiditate neonatală în raport cu administrarea singulară postnatală de surfactant.

Nu a fost demonstrat un beneficiu prin repetarea dozei terapeutice de surfactant. Se recomandă totuși repetarea dozei la pacienții care îndeplinesc criterii clare de suferință pulmonară severă (repetare la 6-12 ore în funcție de preparat⁽¹³⁾).

Discuții

Obstetricienii se confruntă adesea cu situații oarecum imprevizibile referitoare la adaptarea respiratorie a nou-născutului la naștere indiferent de vârsta de gestație a acestuia. Reluarea și prelucrarea informațiilor din literatura de specialitate oferă argumente demne de luat în considerare. Pentru nou-născutul cu vârsta de gestație de 22-24 de săptămâni trebuie conștientizat faptul că acesta sintetizează cantitativ 50% din cantitatea de surfactant existentă la nașterea la termen. În același timp, calitatea surfactantului la această vârstă este fragilă și instabilă. Nou-născuții între 26-28 de săptămâni de sarcină dezvoltă SDRI în procent de 50%, iar cei născuți la 30-31 de săptămâni dezvoltă acest sindrom în procent de 20-30%. Surfactantul devine funcțional prin stabilitate, calitate și cantitate după a 35-a săptămână de gestație. Diferența cantitativă de surfactant între vârstele de viabilitate fetală, minimă și la termen este semnificativă, fiind de 4-5mg mg/kgc la nou-născutul prematur și de 100 mg/kgc la nou-născutul la termen. Dar, în egală măsură, trebuie reținut faptul că nu numai vârsta gestațională la naștere influențează capacitatea de adaptare respiratorie a nou-născutului. Această capacitate individuală de adaptare poate recunoaște și factori iatrogeni precum terapia agresivă și excesivă cu oxigen hiperbar sau aportul matern de nicotină. Incapacitatea de adaptare respiratorie se poate datora unor predispoziții genetice generate de absența congenitală de SP-B în măsură să conducă la insuficiență respiratorie greu de controlat terapeutic. De asemenea, în situația unei adaptări respiratorii dificile sau eșuate trebuie avută în vedere și posibilitatea lipsei congenitale de SP-C, fiind cunoscut faptul că acești nou-născuți au tendința de a dezvolta pneumonie interstițială progresivă.

Concluzie

ARNNP variază în raport cu gradele de prematuritate, dar este influențată și de alți factori precum sexul NN, patologia asociată sarcinii, durata și caracteristicile travaliului, modalitatea de naștere și patologia asociată a NNP. Aceste circumstanțe explică și capacitatea diferită la adaptare respiratorie a NNP și influențează major răspunsul la terapia administrată. ■

Bibliografie

1. J.P. Cloherty, E.C. Eichenwald, A.R. Stark, Manual of neonatal care, Sixth edition, cp. 24 A, pp 323-330.
2. C.B. Avery, M.G. MacDonald, Neonatology, Pathophysiology & management of the newborn, Fifth edition, cp. 28, pp 485-495.
3. P.H. Berry, R.G. In Crystal, J.B. West, P.J. Barnes, N.S. Cherniack, E. R. Weibel Postnatal development and growth, eds. The long scientific foundations, New York: Raven Press, 1991, pp 677.
4. R.A. Polin, W.W. Fox, S.H. Randell, S.L. Youn, Fetal and neonatal physiology, structure of alveolar and epithelial cell and the surface layer during development, Philadelphia: W.B Saunders, 1992, pp 962.
5. L.M.H Van Golde, J.J. Batenburg, B. Robertson, The pulmonary surfactant system: biochemical aspects and functional significance. *Physiol rev.* 1988; 68, pp 374.
6. R. Veldhuizen, K. Nagb, S. Orgeig, F. Possmayer, The role of lipids in pulmonary surfactant, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, (Nov 1998) pp: 90-108.
7. S. Schürch, H. Bachofen, F. Possmayer - Surface activity in situ, in vivo, and in the captive bubble surfactometer, *Comparative Biochemistry and Physiology - Part A: Molecular & Integrative Physiology* (May 2001), pp. 195-207.
8. S. Rooney, R.A. Polin, W.W. Fox, eds. Fetal and neonatal physiology synthesis and secretion, cp. Regulation of surfactant associated phospholipid synthesis and secretion; Philadelphia: WB Saunders, 1992; pp 986.
9. A.A. Moise, M.E. Wearden, C.A. Kozinetz, A.L. Gest, S.E. Welty, T.N. Hansen. Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. *Pediatrics.* 1995;95: 845-50.
10. A.N. Papageorgiou, J. Doray, R. Ardila, I. Kunos. Reduction of mortality, morbidity, and respiratory distress syndrome in infants weighing less than 1,000 grams by treatment with betamethasone and ritodrine. *Pediatrics.* 1989;83:493-7.
11. P.L. Ballard, R.A. Ballard. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:254.
12. A.H. Jobe, N. Engl, T.A. Merriott, R.F. Soll, M. Hallman- Pulmonary surfactant therapy, Overview of exogenous surfactants. *J. Intens. Care Med.* 1995, pp 205.
13. R. Ramanathan- Surfactant therapy in preterm infants with respiratory distress syndrome and in near-term or term newborns with acute RDS. *J. Perinatol* 2006, pp 51-56.