

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**КАДОЧНИКОВА
ПОЛИНА АНДРЕЕВНА**

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА У
НЕДОНОШЕННЫХ
ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ СТАДИЕЙ РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ**

3.1.21. – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Чистякова Гузель Нуховна

доктор медицинских наук, профессор,

заслуженный деятель науки

Российской Федерации

Екатеринбург - 2024

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ЗРЕЛОСТИ ЛЕГКИХ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ. 13	
1.1. Медицинские и социально–экономические проблемы рождения недоношенных детей	13
1.2. Особенности респираторной заболеваемости недоношенных детей	15
1.3. Стадии развития легких у плода и новорожденного	17
1.4. Особенности функционирования системы сурфактанта.....	21
1.5. Влияние обменно-метаболических факторов матери на степень развития легких	25
1.6. Влияние факторов роста на развитие легких у плода и новорожденного..	27
1.7. Использование методов компьютерной морфометрии	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
2.1. Объем и дизайн исследования	35
2.2. Методы исследования.....	38
2.3. Компьютерная морфометрия цифровых рентгенологических снимков легких новорожденных.....	41
2.4. Структура и объем исследований.....	44
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ	47
3.1. Клиническая характеристика недоношенных детей.....	47
3.1.1. Иммуногистохимическое исследование ткани легких	60
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С БЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ.....	66
4.1. Клиническая характеристика недоношенных детей.....	66
4.2. Прогнозирование риска летальности у недоношенных новорожденных с различной стадией развития легких	89
4.3. Прогнозирование бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с различной стадией развития легких.....	93
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ЦИТОКИНОВ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С РАЗЛИЧНОЙ СТАДИЕЙ РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ.....	98
5.1. Определение уровней цитокинов	98

5.2. Способ определения степени зрелости легких недоношенных новорожденных	102
5.2.1. Алгоритм дополнительного обследования недоношенных новорожденных	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	107
ВЫВОДЫ	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработки

Ведущей причиной неонатальной заболеваемости и смертности недоношенных новорожденных является морфофункциональная незрелость различных органов и систем: дыхательной, нервной, эндокринной, сосудистой, иммунной. [3,8,28,136,]. По данным Федеральной службы статистики в России в 2020 году на 1000 родившихся живыми пришлось 1,59 новорожденных, умерших в возрасте до 7 дней, в возрасте до года от дыхательных расстройств – 3,1 на 10000 детей [53].

Возможность дыхательной системы обеспечивать адекватный газообмен определяется зрелостью легких у новорожденных. Незрелость легочной ткани и дефицит сурфактанта в первые дни жизни приводят к развитию дыхательной недостаточности у недоношенных новорожденных [22].

Формирование легочной ткани плода начинается внутриутробно и продолжается до конца третьего триместра беременности, однако дети, рожденные недоношенными, не достигают функциональной зрелости к моменту рождения [65].

В соответствии с гистологической классификацией различают 5 основных стадий развития легких (эмбриональная, псевдогландулярная, каналикулярная, саккулярная и альвеолярная) [121,132]. В связи с переходом на новые критерии живорождения, утвержденные Приказом Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 №1687н живым считается ребенок, рожденный в сроке гестации 22 недели и более, стадии развития легких которых могут соответствовать как каналикулярной, так и саккулярной стадии. По данным различных авторов, каналикулярная стадия начинается с 16 недели гестации и продолжается до 24-28 недели, характеризуется образованием гемато-паренхиматозного барьера в ткани легкого, развитием сосудистой сети в дыхательных путях, периферическим ветвлением промежуточной мезенхимы, дифференциацией альвеолоцитов 1-го и 2-го типов [128]. Период развития саккулярной стадии протекает с 24-28 до 32-36

недели и характеризуется дифференциацией альвеолоцитов, увеличением поверхности для газообмена и возможности для диффузии газов у новорожденных после рождения, формированием двойного слоя капилляров.

Осложненное течение периода гестации, срок родоразрешения, особенности течения неонатального периода оказывают влияние на развитие легких. Внутриутробная гипоксия обуславливает нарушение иммунной системы плода, приводит к изменению клеточных и гуморальных механизмов с запуском патогенетического «порочного круга», связанного с синтезом и функционированием сурфактанта. Недостаточность продукции сурфактанта у недоношенных новорожденных включает иммунологические механизмы компенсации, характеризующиеся активацией сосудистых факторов и выработки про- и противовоспалительных цитокинов [7].

На сегодняшний день остается актуальным поиск информативных лабораторных и клинических признаков оценки и разработка способа определения степени зрелости легких при рождении. Создание алгоритма дополнительного обследования недоношенных новорожденных позволит усовершенствовать подходы к диагностике патологических состояний у детей, что и явилось целью нашего исследования.

Цель исследования: изучить особенности течения неонатального периода у недоношенных детей с различной стадией развития легких для оптимизации тактики ведения и разработки алгоритма дополнительного обследования новорожденных.

Задачи исследования

1. Выявить особенности клинического течения ante- и неонатального периодов у недоношенных детей с летальным исходом, разработать способ определения степени зрелости легких при рождении на основании рентгенографических и патоморфологических данных.

2. Изучить клиническую характеристику и иммунологические показатели у недоношенных детей с различной стадией развития легких с благоприятным исходом в неонатальном периоде.

3. Установить информативные лабораторные показатели у недоношенных новорожденных для создания компьютерной модели определения различной стадии развития легких.

4. Разработать алгоритм дополнительного обследования недоношенных детей с различной стадией развития легких при рождении для оптимизации тактики ведения новорожденных.

Научная новизна

Впервые разработан способ определения степени зрелости легких с использованием данных рентгенографического исследования и метода компьютерной морфометрии недоношенных детей при рождении.

Получены новые данные об особенностях течения неонатального периода у недоношенных новорожденных с различной стадией развития легких, проявляющиеся при каналикулярной стадии глубокой морфофункциональной незрелостью головного мозга, развитием ВЖК, респираторным ацидозом, повышенным уровнем мочевины, при сакулярной – снижением уровня бикарбонатов, гипергликемией, низкими показателями сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитозом.

Определены уровни экспрессии VEGF R1, CD3, SP-B и SP-C в альвеолярной ткани и эпителии бронхов, продукция провоспалительных цитокинов TNF, IGF, FGF, NSE в сыворотке у недоношенных детей с различной стадией развития легких.

Создана компьютерная модель расчета прогностического индекса, позволяющая осуществлять определение степени зрелости легких, разработан алгоритм дополнительного обследования недоношенных новорожденных.

Теоретическая и практическая значимость работы

Расширены представления о течении неонатального периода и изменении уровня цитокинов и факторов роста у детей с каналикулярной и саккулярной стадиями развития легких. На основании полученных данных создан способ определения зрелости легких недоношенных новорожденных. Создана компьютерная программа на основании данных математической модели определения степени зрелости легких. Разработаны способы прогнозирования бронхолегочной дисплазии и летальности у новорожденных с различной стадией развития легких.

Методология и методы исследования

Для решения поставленных задач проведено двухэтапное исследование. На первом этапе проведено ретроспективное сплошное когортное исследование 169 недоношенных новорожденных рожденных в сроке 22-31,6 недель гестации с летальным исходом. В исследование вошли 118 детей, имеющих цифровой рентгеновский снимок.

На основании данных патоморфологического исследования дети были разделены на две группы в зависимости от стадии развития легких:

1А группа – 59 новорожденных, родившихся в сроке 22-31,6 недель гестации, с каналикулярной стадией развития легких.

2А группа - 59 новорожденных, родившихся в сроке 22-31,6 недель гестации, с саккулярной стадией развития легких.

На основании проведенного исследования был разработан способ определения степени зрелости легких с использованием данных рентгенографического исследования при помощи метода компьютерной морфометрии (патент на изобретение №2819234. Кадочникова П.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Гришкина А.А., Зырянов М.Н., Бычкова С.В., Ягубова Г.Х.).

На втором этапе было проведено проспективное исследование 51 недоношенного ребенка, родившихся в сроке гестации 22-31 неделя и 6 дней в период с 2021 по 2023 год.

На основании разработанного способа определения степени зрелости легких с использованием данных рентгенографического исследования при помощи метода компьютерной морфометрии дети 2 этапа были разделены на две группы в зависимости от степени зрелости легких:

1Б группа – 22 новорожденных, родившихся в сроке 22-31,6 недель гестации, с каналикулярной стадией развития легких;

2Б группа – 29 новорожденных, родившихся в сроке 22-31,6 недель гестации, с сакулярной стадией развития легких.

Исходя из полученных данных, выявлены информативные параметры определения степени зрелости легких и создана компьютерная программа определения степени зрелости легких недоношенных новорожденных.

Методы исследования, которые были выбраны, базировались на рекомендациях по лабораторным исследованиям, данных статистики и отраслевых стандартах обследования в педиатрии и неонатологии.

Критерии включения

Новорожденные дети в сроке 22-31,6 недель гестации.

Критерии невключения

1. Врожденные пороки развития плода, затрагивающие сердечно-сосудистую и дыхательную системы;
2. Наличие хромосомных аномалий;
3. Наличие у матери вируса иммунодефицита человека.

Критерии исключения

1. Новорожденные дети, рожденные в сроке гестации 32 недели и более;
2. Синдром задержки роста плода.

Положения, выносимые на защиту:

1. Течение неонатального периода недоношенных новорожденных связано со степенью зрелости легких. Дети с каналикулярной стадией развития легких характеризуются высокой частотой неврологических и респираторных нарушений при рождении, изменением иммунологических показателей на локальном и системном уровне в сравнении с саккулярной стадией.

2. Исследование уровня Na^+ в анализе кислотно-основного состояния, гематокрита в общем анализе периферической крови в первые часы жизни, $\text{TNF-}\alpha$ в пуповинной крови, рентгенологических снимков с использованием программы компьютерной морфометрии в первые сутки жизни позволяет определить степень зрелости легких у недоношенных новорожденных.

3. Определение степени зрелости легких у недоношенных новорожденных и прогнозирование рисков реализации бронхолегочной дисплазии и летального исхода в раннем неонатальном периоде возможно с помощью алгоритма дополнительного обследования новорожденных.

Личный вклад автора

Представленные в настоящем исследовании результаты и данные получены автором самостоятельно. Им проводился анализ литературных данных о строении и развитии легких у плодов и новорожденных, о влиянии на процесс созревания различных факторов. Во время всех этапов подготовки к защите диссертации соискатель внес свой вклад. Основополагающая идея, план и организация научного исследования, цели и задачи были разработаны в тесном сотрудничестве с научным руководителем д.м.н., профессором, заслуженным деятелем науки Российской Федерации Г.Н. Чистяковой.

Для создания базы данных, включающей в себя особенности материнского анамнеза, данные о состоянии ребенка при рождении, показатели лабораторных и инструментальных тестов автором был проведен сбор клинической информации. Соискатель участвовал в стабилизации и реанимации недоношенных

новорожденных начиная с этапа родильного зала, продолжая оказывать помощь в отделении реанимации и интенсивной терапии. Для того, чтобы определить уровень цитокинов в пуповинной крови, автор самостоятельно осуществлял забор материала. В процессе работы над диссертацией, автор занимался ее оформлением и написанием, а также представлением результатов в виде публикаций и докладов на конференциях и конгрессах.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседаниях Ученого Совета и проблемной комиссии Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, VI Научно-практической интернет-конференции молодых ученых с международным участием, 2022, Иваново, международной научно-практической конференции «Инструменты и механизмы устойчивого инновационного развития», 2022, Таганрог, 39-м конкурсе научно-исследовательских работ Всероссийского общества научных исследователей, 2023, Москва, XVIII Международной (XXVII Всероссийская) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых, 2023, Москва, VII Научно-практической интернет-конференции молодых ученых с международным участием, 2023, Иваново, X общероссийской научно-практической конференции акушеров-гинекологов, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов УФО Малышевские чтения: Демографические вызовы современности: курс на репродуктивное здоровье, 2023, Екатеринбург, XI научно-практической конференции акушеров - гинекологов, анестезиологов - реаниматологов и неонатологов УФО Малышевские чтения: Репродуктивное здоровье семьи - сила и безопасность страны, 2024, Екатеринбург.

В целях обеспечения достоверности результатов и выводов исследования был представлен достаточный объем проведенного исследования, а также

использованы современные и отвечающие требованиям методы статистического анализа.

Внедрение результатов исследования в практику

Разработанный способ определения степени зрелости легких с использованием данных рентгенографического исследования при помощи метода компьютерной морфометрии, способы прогнозирования бронхолегочной дисплазии и летальности у новорожденных с различной стадией развития легких внедрены в практическую работу отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и образовательный процесс ординаторов по специальности «неонатология» ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ (Екатеринбург).

Публикация материалов

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 6 публикаций в изданиях из перечня ВАК, получен 1 патент РФ на изобретение (Способ определения степени зрелости легких с использованием данных рентгенографического исследования при помощи метода компьютерной морфометрии. Опубл. 15.05.2024) 2 приоритетные справки на изобретения (Приоритетная справка №2024116994 на изобретение. Способ прогнозирования летальности у недоношенных новорожденных с различной стадией развития легких. Приоритетная справка № 2024122311 на изобретение. Способ прогнозирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с различной стадией развития легких).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав с изложением результатов

собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и библиографического указателя, включающего 146 источников, в том числе 84 иностранных. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 15 рисунками.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 13.09.2022 г. (протокол №10). От всех матерей получено информированное согласие на использование биологического материала в научных целях.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ ЗРЕЛОСТИ ЛЕГКИХ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

1.1. Медицинские и социально–экономические проблемы рождения недоношенных детей

Каждый год в мире рождается около 15 миллионов детей в сроке недоношенной беременности [4,47,98], около 5% попадают в категорию крайне недоношенных (<28 недель), 10% рождаются на сроке 28–32 недели, остальные рождаются в сроке 32 недели и более [141].

Процент преждевременных родов составляет от 6 до 12 %. По данным Федеральной службы статистики Российской Федерации состоянию на 2018 год 4,4% беременностей заканчиваются родами раньше срока [51].

В соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов по преждевременным родам (2020) принята классификация, учитывающая срок преждевременного родоразрешения. В связи с данной классификацией выделяют: 22 – 27 недель и 6 дней - экстремально ранние преждевременные роды; 28 – 31 недель и 6 дней - ранние преждевременные роды; 32 – 33 недели и 6 дней – преждевременные роды; 34 – 36 недель и 6 дней – поздние преждевременные роды [27].

В литературе имеются данные об использовании другой классификации, разделяющей новорожденных в зависимости от массы тела: низкая масса тела (НМТ) - < 2500 гр., очень низкая масса тела (ОНМТ) - < 1500 гр, экстремально низкая масса тела (ЭНМТ) - < 1000 гр. [11,16,27].

Дети, рожденные преждевременно и имеющие малый вес при рождении, подвержены развитию дыхательных нарушений в связи с морфофункциональной незрелостью организма. Уменьшение тяжести дыхательных расстройств и частоты бронхолегочной дисплазии стало возможным благодаря применению препаратов сурфактанта у недоношенных новорожденных с очень низкой

массой тела при рождении, которым требовалось проведение респираторной поддержки [32].

С увеличением срока беременности у новорожденных детей регистрируется тенденция к значимому подъему выживаемости. В связи с достижением морфофункциональной зрелости не менее 90% детей, рожденных в сроке гестации 28-32 недели, демонстрируют большую выживаемость, с учетом исходного состояния матери и течения беременности. И.В. Виноградовой и соавт. (2008) установлено, что выживаемость детей с экстремально низкой массой тела напрямую зависит не столько от массы тела, сколько от гестационного возраста [5]. А.С. Симаходским и соавт. (2020) продемонстрировано, что эффективность оказания помощи недоношенным новорожденным в сроке гестации 22-23 недели сталкивается со значительными трудностями, связанными с глубокой морфологической незрелостью ребенка [41].

Выжившие недоношенные новорожденные подвергаются большему риску ряда краткосрочных и долгосрочных заболеваний (бронхолегочная дисплазия, ретинопатия, белковая недостаточность и др.). Преждевременные роды связаны со значительными затратами для систем здравоохранения и семьи недоношенных новорожденных часто испытывают значительные психологические и финансовые трудности. Риски смертности и заболеваемости гораздо выше на ранних сроках гестации (менее 34 недель). Дети, рожденные в сроке поздних преждевременных родов (от 34 до 37 недель), имеют значительно более высокие риски неблагоприятных исходов, чем у детей, рожденных в срок [79].

Наиболее частыми причинами смерти недоношенных детей являются инфекционные заболевания и тяжелые гипоксически-ишемические и геморрагические поражения центральной нервной системы [102]. Однако, респираторный дистресс-синдром и гнойно-септические осложнения, по-прежнему являются ведущей причиной смерти недоношенных детей, которые родились в сроке гестации менее 28 недель [93].

Недоношенность остается серьезной проблемой для всей системы здравоохранения. Новорожденные с экстремально низкой массой тела имеют

высокий риск инвалидизации, несмотря на развитие способов выхаживания недоношенных детей.

1.2. Особенности респираторной заболеваемости недоношенных детей

Несмотря на прогресс в области медицины, РДС для недоношенных детей по-прежнему является серьезной проблемой. Причиной относительно высокого уровня неонатальной смертности является респираторный дистресс-синдром, который занимает лидирующие позиции в структуре заболеваемости. [134].

В соответствии с клиническими рекомендациями по ведению новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (2016), РДС следует рассматривать как нарушение дыхания у детей в первые дни жизни, которое обусловлено первичным дефицитом сурфактанта и недостаточностью развития легких. Встречаемость его тем выше, чем меньше гестационный возраст и масса тела ребенка при рождении [22].

Синдром респираторного дистресса у новорожденных впервые был описан Эйвери и Мидом в 1959 году [71]. Основные диагностические критерии острого респираторного-дистресс синдрома были продемонстрированы Американской - Европейской консенсусной группой, но без учета особенностей анатомии и физиологии новорожденного ребенка [125]. Ключевые факторы риска и критерии диагностики РДС у новорожденных детей были озвучены на согласительной конференции по острому повреждению легких у детей (PALICC - Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference), которая прошла в 2015 году [92]. В 2017 году, при проведении международного многоцентрового исследования были дополнены критерии диагностики неонатального РДС (критерии Монтрё) [104]. В стандарте учтены следующие критерии: применимый возраст неонатального ОРДС, параметры диагностики (включая различные формы респираторной поддержки) и исключения, критерии нарушения и оценки оксигенации, осложнения и т. д., что является первым международным эталоном для неонатального ОРДС [83].

В Российской Федерации в 2019 доля РДС среди всех случаев ранней неонатальной смерти составляет 18,4%, наиболее высокие значения в структуре причин ранней неонатальной смерти зарегистрированы в Дальневосточном и Уральском федеральных округах (27,1 и 24,5% соответственно) [49].

Наиболее частой причиной РДС у глубоко и умеренно недоношенных детей является незрелость легких. Кесарево сечение и инфекционный процесс играют основную роль в развитии данной патологии у поздних недоношенных [105].

По мнению О.В. Заявьялова и соавт. (2020), основными факторами риска развития РДС у новорожденных являются мужской пол, семейная предрасположенность, европейское происхождение, сахарный диабет у матери, операция кесарева сечения, повторная беременность, второй ребенок из двойни, мутация в гене ABCA3 [14].

Респираторный дистресс-синдром характеризуется стадийностью развития клинических проявлений и изменения инструментальных данных. Через 2-8 часов после рождения у детей с РДС развивается тахипноэ, экспираторный стон, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, угнетение функции центральной нервной системы [17].

Лечение РДС предусматривает проведение респираторной поддержки. В клиническую практику непрерывно вводятся новые концепции и виды респираторной терапии. Основная задача респираторной поддержки – обеспечение адекватного газообмена, однако минимизация риска вентилятор-ассоциированного повреждения легких при этом остается проблемой, которую необходимо решать [13].

Неинвазивная респираторная поддержка является наиболее предпочтительной стратегией оптимизации оксигенации и элиминации углекислого газа при РДС или высоком риске его развития в соответствии Европейским клиническим рекомендациям по тактике ведения новорожденных с РДС; основная задача врача при лечении новорожденных с РДС – минимизация длительности ИВЛ [31].

В последнее время изучение и использование препаратов сурфактанта, совершенствование методов респираторной поддержки и обучение персонала способам искусственной вентиляции привело к улучшению состояния здоровья недоношенных детей и повышению их выживаемости. Но, с другой стороны, увеличивается частота развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) [34].

В настоящее время БЛД является результатом аберрантной репаративной реакции как на антенатальное повреждение, так и на повторяющееся постнатальное повреждение развивающихся легких [135]. Бронхолегочная дисплазия является следствием отклонения от нормального паттерна развития легких, на который оказывает влияние недоношенность, генетическая патология, повреждающие легочную систему факторы [63].

Авторы рассматривают БЛД как результат агрессивного подхода к влиянию ИВЛ с точки зрения воздействия пиковых давлений и концентраций кислорода в относительно зрелом легком с недостатком сурфактанта (т.е. ≥ 32 недель беременности). Экспериментальные исследования на животных показали, что вентиляция с высоким положительным давлением и избыточным объемом может привести к повреждению альвеол и тяжелому локальному воспалению с высоким уровнем фактора некроза опухоли- α , интерлейкина (IL)- 1β , интерлейкина-6 и макрофагального воспалительного белка [122].

Таким образом, неонатальная заболеваемость недоношенных новорожденных характеризуется развитием респираторного дистресс-синдрома, который занимает лидирующее положение в заболеваемости у детей с ЭНМТ и дальнейшим развитием бронхолегочной дисплазии.

1.3. Стадии развития легких у плода и новорожденного

У детей, рожденных в сроке до 32 недель гестации, недостаточная зрелость респираторного тракта, которая является следствием недостижения стадии развития легких, при которой газообмен осуществляется в достаточном количестве, является основной причиной развития респираторных нарушений.

Формирование легких продолжается до конца третьего триместра, однако значительное число детей рождается задолго до этого периода. При рассмотрении сроков родов, особенно при беременности с высоким риском преждевременного родоразрешения, важным фактором, который следует учитывать, является зрелость легких. Незрелые легкие плода обуславливают значительную неонатальную заболеваемость, проявляющуюся в развитии респираторного дистресс-синдрома или транзиторного тахипноэ новорожденных [65].

Согласно данным литературы, легкие имеют этапность своего структурного развития. Так, С. Loosli и Е. Potter (1951) выделяли 4 стадии: эмбриональную, псевдогландулярную, каналикулярную и терминальную саккулярную [121]. Р. Burri et al. (1997) описывают три периода: псевдогландулярную, каналикулярную и саккулярную [75]. Альвеолярную степень эти авторы, а также L.J Smith et al. (2010) относят к постнатальному развитию [132].

С момента оплодотворения и до 7 недели гестации протекает эмбриональная стадия. Филиация легочного зачатка происходит в период с 4 по 7 неделю и характеризуется развитием двух легочных ростков по обе стороны от созревающего пищевода. В процессе васкуляризации происходит одновременное развитие двух легочных артерий. Сосуды внедряются в мезенхимальную ткань и охватывают полностью легочные каналы, формируя сосудистое сплетение, которое первоначально впадает в системные вены, затем сосуды образуют контакт с легочной веной. На завершающей стадии эмбрионального развития уже можно наблюдать структуру центральных сосудов и дыхательных путей, которая состоит из долевого и сегментарного ветвления [114].

Псевдогландулярная стадия развития протекает с 7 до 16 недели гестации. Основная функция данного периода – это формирование проводящих респираторных путей и окончание васкулогенеза. Дальнейшее разветвление бронхиальной системы формирует проводящую часть дыхательной системы до уровня терминальных бронхиол. В это время будущие дыхательные пути узкие с небольшим просветом и псевдомногослойным плоским эпителием, встроены в быстро пролиферирующую мезенхиму. Ветвления бронхов выстланы однорядным

цилиндрическим эпителием, концевые отделы включают скопления клеток без просвета. Верхние отделы легких к этому времени менее развиты, нежели средние и нижние. В легких плода, к 16-й неделе, происходит окончательное формирование преацинарных артериол, что является завершающим этапом в функционировании сосудистой сети. Согласно этому в результате завершения стадии псевдограндулярного развития, в организме появляются компоненты внутрилегочной фетальной жидкости [77].

Наиболее важным этапом является достижение плодом каналикулярной стадии. Каналикулярная стадия начинается с 16 и продолжается до 24-28 недели гестации и характеризуется началом развития легочной паренхимы и увеличением количества капилляров. В это время ацинус выглядит, как трубочка, которая в дальнейшем станет терминальной бронхиолой. Периферическое ветвление с участием промежуточной мезенхимы обеспечивает рост данных канальцев [76]. Начало каналикулярной стадии характеризуется стремительным ростом респираторного (однослойного многорядного столбчатого реснитчатого) эпителия. В этот период происходит интенсивное развитие легочных сосудов, которые в свою очередь увеличивают свою пролиферацию и объединяются в капиллярную сеть вокруг воздушных пространств. Сеть капилляров отделена от ацинуса мезенхимой в период с 12 по 14 недель. Приблизительно в течение 23 недель сеть капилляров становится похожей на альвеолярный эпителий. На 20-й неделе происходит процесс дифференцировки кубовидных клеток, в результате которого они превращаются в альвеолоциты 1-го и 2-го типов [110].

Именно в каналикулярную стадию происходит процесс формирования гемато-паренхимотозного барьера, а также начало выработки минимальных количеств сурфактанта в альвеолоцитах, и, как следствие, на этом этапе возможно некоторое дыхание из-за образования газообменной части легких, поэтому дети, рожденные на этой стадии, могут выжить, если им будет оказана интенсивная терапия, но могут не выжить из-за отсутствия площади поверхности для газообмена и ограниченной продукции легочного сурфактанта альвеолоцитами II

типа. Дети, рожденные в этот период, требуют протезирования дыхательной функции [128].

Саккулярная стадия, по мнению различных авторов, начинается с 24 недели до рождения или с 28 и длится 32-36 недели [111,132]. В этот период продолжается дифференциация альвеолярного эпителия и развитие сурфактантной системы. После образования эпителиальных клеток типа I и типа II в каналикулярном периоде увеличение количества каналикулярного миелина в воздушном пространстве свидетельствует о повышении секреторной активности клеток типа II. Показано, что тубулярный миелин формируется непосредственно из ламеллярных телец и считается, что он соответствует резервному пулу поверхностно-активного материала, при этом эти ламеллярные тельца являются внутриклеточными единицами хранения сурфактанта [64]. Поверхность газообмена заметно увеличивается в размерах, что приводит к истончению интерстициальной ткани. Изменения в капиллярной сети влекут за собой формирование двойного капиллярного слоя, что является предпосылкой для формирования альвеол внутри паренхимы, и продолжается формирование тонкого воздушно-гематологического барьера [132].

Альвеолярная стадия начинается с 36 недели. С развитием альвеол достигается заключительная внутриутробная стадия развития легких человека. Именно эта стадия септации определяет различия в созревании между животными моделями и новорожденными людьми при рождении. Дополнительные альвеолы и дыхательная поверхность увеличиваются к подростковому возрасту (примерно в 18 лет) благодаря тому, что у человека быстрое формирование альвеол происходит постнатально (по крайней мере, в возрасте 2-3 лет у человека) [95]. Альвеолярные клетки I и II типов входят в состав альвеолярного эпителия. Около 90% альвеолярной поверхности покрыто клетками типа I. Это тонкие уплощенные клетки, которые имеют форму тонких пластинок и осуществляют барьерную функцию.

Первоначально, в период каналикулярного периода происходит процесс дифференциации альвеолярных клеток I и II типов. Эти клетки являются основой

для образования функционально активных альвеол, которые начинают свою деятельность на поздних сроках беременности и уже после рождения ребенка (в постнатальном периоде). Неизвестно точное время, когда альвеолярное развитие завершено, и все еще ведутся дискуссии о том, в каком именно возрасте это происходит [114].

Послеродовое количество альвеол резко увеличивается в течение первых 2–3 лет жизни. Нет единой точки зрения на вопрос, когда заканчивается процесс увеличения количества альвеол. Недавние данные (2017) свидетельствуют о том, что рост легких человека продолжается в позднем подростковом возрасте, и альвеолы могут продолжать увеличиваться в размерах и количестве и в раннем взрослом возрасте [80].

Таким образом, развитие легких представляет собой стадийный процесс, однако стадии не имеют точного начала и конца. Это может привести к тому, что ребенок, рожденный в сроке экстремальных преждевременных родов, будет иметь стадию развития легких, которая не способна адекватно обеспечивать дыхательную функции и газообмен.

1.4. Особенности функционирования системы сурфактанта.

Поверхностно-активное вещество (ПАВ), уменьшающее натяжение в конце выдоха и продуцируемое альвеолоцитами, представлено сурфактантом [45].

Поверхностно-активное вещество состоит из липидов и белков. Белки являются специальными сурфактантными белками (surfactant protein), которые делятся на четыре группы: SP-A, SP-B, SP-C и SP-D. [18]. Эта сложная смесь из 90% липидов и 10% белков и синтезируется, хранится и секретируется альвеолоцитами II типа, которые являются выстилкой альвеолы [70,116].

Сурфактантные белки А и D представляют собой массивные по молекулярной массе гидрофильные белки [6, 33,48.]. С помощью этих белков осуществляется обеспечение поглощения различных инфекционных агентов. Также они способствуют увеличению способности макрофагов к захвату

фосфолипидов сурфактанта. Белки, участвуя в регуляции активности иммунных клеток, способствуют контролю объема поверхностно-активного вещества в альвеоле, тем самым препятствуя избыточному накоплению липидных компонентов в альвеолах [97].

В процессе протеолитического расщепления и посттрансляционных изменений белки-предшественники про-SP-B и про-SP-C модифицируются с созданием сурфактантных белков SP-B и SP-C [74], которые являются гидрофобными компонентами ПАВ и важны для обеспечения нативного иммунитета легких [142]. Оба белка усиливают поверхностную активность, в частности начальное образование пленки и повторное растяжение, которые являются ключевыми для правильного динамического поведения во время дыхательного цикла [130].

Основная функция SP-B заключается в реорганизации монослоев и бислоев, что позволяет переносить липиды из мембран на границу раздела воздух-жидкость. Таким образом, дестабилизация липидного слоя, вызванная SP-B, является ключом к быстрым переходам между различными структурами сурфактанта, что в конечном итоге влечет за собой снижение поверхностного натяжения на альвеолярной границе раздела воздух-жидкость и стабилизацию дыхательной поверхности во время дыхательных циклов [106].

Основным фосфолипидом сурфактанта является дипальмитоилфосфатидилхолин (ДПФХ), также называемый лецитином. Фосфатидилглицерин и ДПФХ являются двумя маркерами зрелости легких, полученными при анализе амниотической жидкости. Во время каналикулярной стадии респираторного развития альвеолоциты 2-го типа в эпителиальной выстилке альвеол продуцируют и накапливают сурфактант начиная примерно с 22-й недели беременности [126].

Синтез сурфактантных липидов происходит в эндоплазматическом ретикулуме альвеолоцитов 2-го типа, а затем транспортируются через комплекс Гольджи и пластинчатые тельца. Молекулы фосфатидилхолина синтезируются преимущественно по цитидил-трифосфатному пути [40].

Существует ряд заболеваний, при которых нарушается состав и свойства сурфактанта. Это респираторный дистресс-синдром новорожденных, острый респираторный синдром у взрослых, бронхиальная астма, пневмония, туберкулез легких [12].

Большая часть внутриклеточного сурфактанта (по крайней мере, липиды и гидрофобные SP-B и SP-C) собирается в специфических органеллах, ламеллярных телах, перед секрецией. Внутриальвеолярный сурфактант включает поверхностную пленку и различные подтипы в гипофазе, которые можно различить морфологически. Морфологически различные подтипы в значительной степени соответствуют разным стадиям метаболизма и активности сурфактанта. Свежесекретируемые ламеллярные тельца трансформируются в трубчатый миелин, который может действовать как предшественник поверхностной пленки на границе раздела воздух-жидкость, хотя предполагаются дополнительные многослойные поверхностно-ассоциированные резервуары. «Отработанный» сурфактант обычно присутствует в виде небольших однослойных везикул, которые могут поглощаться клетками типа II для повторного использования или деградации или альвеолярными макрофагами («пылесосами» внутри гипофазы) для деградации. В целом сурфактант выполняет как биофизические, так и иммуномодулирующие функции. В частности, сурфактант стабилизирует альвеолярные размеры и, таким образом, предотвращает альвеолярный коллапс за счет снижения альвеолярного поверхностного натяжения в зависимости от площади поверхности [100].

Синтез сурфактанта генетически обусловлен. Звено A3 (ABCA3 - АТФ-связывающая кассета, член подсемейства A, звено 3) высоко экспрессируется в альвеолоцитах 2 типа, где он расположен на пограничной мембране ламеллярных тел. ABCA3 транспортирует необходимые поверхностно-активные липиды, особенно ДПФХ и фосфатидилглицерол в ламеллярные тельца, и может играть роль во внутриклеточном метаболизме холестерина [145]. ABCA3 кодируется большим геном (ABCA3) на хромосоме 16, который направляет синтез белка из 1704 аминокислот с двумя трансмембранными доменами и двумя доменами

связывания нуклеотидов (АТФ). ABCA3 также экспрессируется в головном мозге, почках и тромбоцитах, хотя его роль в этих органах неясна.

Мутации с полной потерей функции обоих аллелей (биаллельных) ABCA3 приводят к фенотипу тяжелого дефицита сурфактанта и неонатального РДС [139]. Большинство детей с дефицитом ABCA3 рождаются в срок. Мутация только одного аллеля (моноаллельного) ABCA3 может предрасполагать недоношенных детей к РДС. У крайне недоношенных детей другие генетические факторы и факторы окружающей среды, влияющие на созревание системы сурфактанта и развитие легких, могут в большей степени влиять на фенотип.

Исследования на животных и людях показывают, что мутации с полной потерей функции приводят к тяжелому дефициту сурфактанта, объясняющему неонатальный фенотип РДС. Недостаточная продукция сурфактанта может привести к рецидивирующим ателектазам, рецидивирующей гипоксемии и последующему хроническому воспалению [118].

Биаллельные мутации с потерей функции в SFTPB (гене SP-B на 2 хромосоме) приводят к дефициту SP-B и фенотипу тяжелого РДС, обычно у доношенных детей, который клинически и рентгенологически имитирует РДС, наблюдаемый у недоношенных детей [117].

Поздние недоношенные дети рождаются на саккулярной стадии развития, когда сурфактантная и антиоксидантная системы еще незрелы. Незрелая структура легкого может быть функционально связана с замедленным всасыванием внутрилегочной жидкости, что приводит к неэффективному газообмену. Более того, в течение последних 6 недель беременности у плода начинает развиваться контроль над дыханием, поэтому преждевременные роды повышают риск апноэ [29,35,85,132].

Дети, рожденные путем кесарева сечения, независимо от срока гестации, имеют больший остаточный объем легочной жидкости, выделяют меньше сурфактанта на альвеолярную поверхность и имеют замедленный клиренс легочной жидкости, таким образом, они подвергаются более высокому риску развития РДС [124]. Снижение риска развития пневмотораксов и неонатальной

смертности от РДС удалось достичь благодаря использованию препаратов сурфактанта [119].

1.5. Влияние обменно-метаболических факторов матери на степень развития легких

Степень развития легких у плода и новорожденного является важным фактором для выживаемости в постнатальной жизни. На развитие легких могут влиять различные материнские факторы, в том числе и обменные процессы, происходящие в материнском организме [89].

Поступление глюкозы через плаценту напрямую влияет на процессы созревания легких. Высокое воздействие глюкозы на плод при инсулинозависимом сахарном диабете (СД) у матери увеличивает риск респираторного дистресс-синдрома у поздних недоношенных и доношенных детей [72]. Изменение развития легких плода опосредовано глюкокортикоидами и задержкой созревания сурфактанта из-за резистентности к инсулину на поздних сроках беременности. И наоборот, субоптимальное постнатальное потребление углеводов и отсроченное энтеральное питание предрасполагают к БЛД у недоношенных детей [107].

Для регуляции раннего развития легких и формирования альвеол необходим витамин А и, в частности, его основной биоактивный метаболит ретиноевая кислота, которые способствуют морфогенезу ветвления, адекватному формированию и поддержанию пролиферации пневмоцитов типа II альвеол и синтеза сурфактант-ассоциированных белки В и С через сложные пути, модулирующие белки внеклеточного матрикса, особенно эластин [69].

В недавнем метаанализе четырех исследований (Arigiani, 2018) дотация витамина А для детей с экстремально низкой массой тела при рождении показало значительные преимущества в отношении кислородной зависимости в постконцептуальном возрасте 36 недель у выживших младенцев и продолжительности пребывания в стационаре [69].

Задержка созревания легочной ткани также возможна при дефиците витамина D. R. Zosky, et al. (2014) установлена взаимосвязь между дефицитом витамина D у матери в сроке беременности 16-20 недель с нарушением функции легких плода [146].

Витамин D имеет промежуточный продукт своего превращения в виде 25-гидроксикальциферол (25(OH)D), который является фактором определения насыщения кальциферолом. Уровни 1,25(OH)-дигидроксивитамина D₃ во время беременности многократно возрастают в организме матери и сохраняются повышенными весь период гестации, тогда как уровень 25(OH)D в плазме матери остается неизменным. Следовательно, передача 25(OH)D в организм плода полностью зависима от концентрации данного метаболита у матери [78].

Патогенез преэклампсии опосредуется растворимым эндоглином (sEnd) - одним из антиангиогенных факторов. S.K. Kim и его коллеги (2013) исследовали амниотическую жидкость у женщин с хориоамнионитом и преэклампсией и обнаружили, что повышение уровня sEnd в околоплодных водах коррелирует с развитием бронхо-легочной дисплазии у новорожденных детей. Авторами установлено, что высокий уровень sEnd в амниотической жидкости был связан с почти 8-кратным увеличением вероятности развития БЛД у младенцев, чьи матери перенесли хориоамнионит [99].

К развитию гипоплазии легких, задержке внутриутробного развития плода, инфицирования приводит маловодие, которое является одним из самых частых осложнений в акушерстве. Научные эксперименты по индуцированию маловодия, проведенные на животных, показали, что развитие легочной гипоплазии не только ведет к уменьшению массы легких и изменению их формы, но и к уменьшению размеров клеток и изменению их структуры, влияет на ангиогенез и апоптоз, но при этом не оказывает влияния на клеточную пролиферацию. В большей степени недостаток околоплодных вод влияет на легкие, о чем свидетельствует более низкое отношение их массы к массе тела плодов. Уменьшение содержания воды в легких и уменьшение размеров дистальных воздушных пространств, которые

являются основой для растяжения легких, способствует нарушению их развития без изменения клеточной пролиферации [115].

Согласно полученным результатам, соматическая патология матери и осложнения течения беременности являются факторами риска и напрямую влияют на рост и развитие легких плода и новорожденного, а также могут привести к необходимости проведения респираторной поддержки и лечения сурфактантом.

1.6. Влияние факторов роста на развитие легких у плода и новорожденного

Важную роль в регуляции воспалительных и невоспалительных процессов, на протяжении всего периода беременности играют интерлейкины амниотической жидкости [81,133].

Рядом автором в ходе проведенных исследований было установлено, что для наступления, сохранения и развития беременности необходим определенный цитокиновый баланс, который поддерживает сохранение гестации. Нарушение стабильности данного процесса во время беременности влияет на течение многих химических реакций, происходящих в организме [30].

Факторы, влияющие на раннее постнатальное развитие легких и приводящие к развитию определенного иммунофенотипа и профиля легочной микробиоты у новорожденных, изучены недостаточно. В модели созревания легких на животных было выявлено, что уменьшение роста коррелирует со снижением экспрессии IL-33, нарушением активации миелоидных клеток легких, а также с уменьшением колонизации и разнообразия микробиоты [129].

Наиболее изученным иммунологическим маркером, чувствительным к гипоксии, является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Присутствие его необходимо для того, чтобы обеспечить развитие сосудистой системы эмбриона. Альвеолоцитами 2-го типа, которые являются производителями VEGF и участвуют в процессе производства этого вещества, осуществляется активация

роста сосудов, благодаря стимуляции пролиферации и дифференцировки эндотелиальных клеток [68,94]. На протяжении всего развития легких плода VEGF необходим для того, чтобы обеспечить нормальное развитие дыхательных путей и альвеоляризацию, а также принимает участие в процессе формирования сурфактанта. Вследствие использования нокаута для субъединицы V, который индуцирован гипоксией (HIF)-2 α , происходит уменьшение его экспрессии и возникает респираторный дистресс-синдром. Во время изучения плацентарной рестрикции в исследованиях на мышах, которая представляет собой хроническую гипоксию плода и характеризуется интранатальной гипертензией, было установлено, что введение VEGF после родов способствует увеличению аэрации в легких недоношенных животных, а прямое блокирование передачи сигналов VEGF у новорожденных крыс уменьшает количество альвеол и постнатальную альвеоляризацию [108].

Скорость внутриутробного и постнатального роста плода и новорожденного коррелирует с уровнями инсулиноподобного фактора роста (IGF). Пренатальная окклюзия или перевязка трахеи стимулирует рост легких плода и сопровождается увеличением экспрессии IGF в легких крыс [112]. IGF и IGFBP в плазме пуповины новорожденных связаны с ростом плода и, возможно, с ростом легких плода и снижены у детей курящих матерей [84]. Снижение уровня IGF приводит к индуцированному гипоксией аномальному развитию и хроническому воспалению легких у крыс в постнатальном периоде [123]. В ходе исследований на животных было установлено, что IGF регулирует развитие и дифференцировку клеток легких, в том числе базальных клеток дыхательных путей, альвеолярных эпителиальных клеток и фибробластов. Вовлеченные механизмы остаются в значительной степени неизвестными, но вполне вероятно, что задействованы аутокринные и паракринные эффекты, возможно, через нижестоящие и взаимодействующие сигнальные пути IGF-1 [140]. Блокирование IGF-1 или IGF-1R укороченным растворимым IGF-1R снижает фракцию легочной ткани, продукцию легочного проколлагена I и эластиновых волокон, общий синтез ДНК

клеток легких, а также плотность мелких сосудов легких и нарушает альвеологенез [103].

Факторы роста фибробластов (FGF) описаны у многих многоклеточных видов, таких как ксенопусы, дрозофилы, рыбы данио, грызуны и люди, и, как известно, участвуют в широком спектре биологических процессов, включая органогенез, гомеостаз, репарацию и метаболизм. Факторы роста фибробласта подразделены на семь различных подсемейств (FGF1, FGF4, FGF7, FGF8, FGF9, FGF11 и FGF15/19), которые классифицируются в соответствии с единством биохимических функций, последовательностей и взаимоотношений с иными факторами. На основе генетических исследований, проведенных на мышах, было установлено, что нарушение рецепторов фактора роста фибробластов (FGF) на определенных стадиях развития может привести к дефектам ветвления легких. Несколько лигандов и рецепторов FGF экспрессируются в развивающихся легких человека. Особый интерес представляет то, что экспрессия FGF значительно увеличивается на псевдогландулярной стадии развития легких человека, во время достижения наибольших темпов роста ветвления [86]. FGF обуславливает формирования альвеол на более поздних стадиях развития легких плода, также участвует в развитии легочных сосудов. На 11–14 или 20 неделе беременности экспрессия FGF значительно увеличивается. Однако снижение экспрессии FGF было обнаружено в гипоплазированных легких у пациентов с врожденной диафрагмальной грыжей [144].

Фактор некроза опухолей (TNF) является цитокином иммунной системы, регулирующим различные биологические процессы, такие как пролиферация, дифференцировка и гибель клеток. Кроме того, он координирует иммунные реакции и компоненты иммунитета, способствует формированию компонентов различных органов и тканей, таких как вторичные лимфоидные органы. Цитотоксические или апоптотические эффекты TNF- α обеспечивают защиту от образования опухолей. TNF- α способствует восстановлению тканей, а также регенеративным и пролиферативным процессам. Он либо не обнаруживается, либо обнаруживается в низких концентрациях в кровообращении в нормальных

условиях, но его продукция и секреция увеличиваются на фоне воспаления [109]. Выработка антител к TNF осуществляется иммунными клетками в ответ на различные стимулы. В этот список входят моноциты, макрофаги, дендритные клетки, Т- и В-лимфоциты, тучные клетки, а также клетки нервной системы, кожи и эндотелия. [62]. По данным литературы, TNF- α играет ключевую роль в остром воспалении и может приводить к разным формам легочного повреждения. Стимулируя синтез других провоспалительных веществ, TNF- α регулирует клеточную дифференцировку, рост и метаболизм клеток, но также действует как медиатор иммунопатологических процессов. TNF- α , который синтезируется макрофагами и моноцитами во время фазы альтерации воспалительного процесса, является одним из факторов, которые способствуют выработке других провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IFN γ , GM-CSF), которые разделяют свойства с TNF- α [10,38].

Важным компонентом в иммунной системе, которая формируется в период внутриутробного развития, является IL-8 (интерлейкин 8). Клинические исследования показали, что он является одним из основных провоспалительных хемокинов. Его образование происходит из макрофагов, эпителиальных и эндотелиальных клеток. В литературе имеются данные о повышении уровня провоспалительных (IL-6, IL-8, IL-18) цитокинов в плазме у невыживших новорожденных, перенесших РДС. IL-8, способствует стимуляции секреции гистамина базофилами, что является одним из факторов ангиогенеза [143]. Согласно данным литературы, экспрессия IL-8 в остаточной пуповиной крови недоношенных детей наиболее выражена у недоношенных новорожденных с тяжелым течением РДС [61].

Прокальцитонин (ПКТ) является предшественником кальцитонина и состоит из 116 аминокислот и является достоверным показателем инфекционного воспаления за счет его стабильности и длительного периода полужизни. Однако, у недоношенных новорожденных, повышение уровня прокальцитонина может быть связано и с неинфекционными процессами, такими как развитие респираторного дистресс-синдрома [127]. В литературе встречаются данные, что у

новорожденных с перинатальной асфиксией, внутричерепным кровоизлиянием, пневмотораксом уровень ПКТ в сыворотке повышается, как и у новорожденных с сепсисом, в течение 48 часов после появления клинических признаков дистресса или инфекции. Гипоксемия, которая часто встречается у новорожденных, может влиять на повышение концентрации ПКТ [90].

Таким образом, анализ литературы показывает, что, несмотря на совершенствование технологий оказания помощи недоношенным новорожденным проблема выхаживания этих детей остается актуальной. Учитывая тот факт, что каналикулярная и саккулярная стадия развития легких не имеют четких временных промежутков своего начала, а время перехода от одной стадии к другой занимает порядка четырех недель, то недоношенный ребенок большего гестационного возраста может иметь менее зрелые легкие, чем предполагает клиницист. Это ставит перед нами задачу получение новых знаний о течении перинатального периода у недоношенных новорожденных с различной стадией развития легких и выявить эффективные критерии определения степени зрелости легочной ткани.

1.7. Использование методов компьютерной морфометрии

Использование компьютерных технологий давно вошло в медицинскую среду в форме оцифровки изображений, использовании искусственного интеллекта, роботизированных устройств для оказания помощи пациентам. Однако методы обработки изображений (гистологических срезов, биоптатов, снимков, полученных с помощью КТ, МРТ, рентгенографии) имеют большие диагностические возможности, которые используются в различных направлениях медицины.

Компьютерная морфометрия является методом математического исследования цифровых изображений, который нашел свое применение в медицине.

Математическая морфология представляет собой технику анализа и обработки геометрических структур, основанная на теории множеств, топологии и случайных функциях и применяется в обработке цифровых изображений [58].

Описаны возможности использования компьютерной морфометрии в гематологии. Так российскими авторами была разработана методика «автоматизированной тромбоцитометрии с соответствующими компьютерными программами и алгоритмами для автоматизированного выделения границ клеток, измерения морфологических и цветоярких характеристик тромбоцитов, позволяющий описывать размерные и оптические характеристики тромбоцитов периферической крови с определением точных значений площади, диаметра, фактора формы и поляризации» [46]. В акушерстве и гинекологии методы цифрового анализа изображений так же нашли свое применение. Так, для ранней диагностики нарушений фетоплацентарной системы был предложен метод компьютерной морфометрии десквамированных эндотелиоцитов и определен средний эквивалентный диаметр десквамированных эндотелиальных клеток [51].

В неврологии методика компьютерной морфометрии используется при диагностике патологических изменений нейронов гиппокампа у мышей при помощи программы Image-Pro 4.5 с оценкой площади перикарионов нейронов, площади ядер нейронов, что позволяет проводить комплексную морфологическую оценку нейронов гиппокампа в рамках диагностики алкогольиндуцированных нарушений [42].

Программы для компьютерной морфометрии широко используются в патоморфологии. Они позволяют определить готовность эндометрия к имплантации эмбриона путем морфометрической оценки парафиновых срезов образцов эндометрия, полученных при Пайпель биопсии или гистероскопии. Для этого используется программа ImageJ 1,50d (Java-based) [44].

Для проведения метода компьютерной морфометрии возможно использования различных программ. Программа PhotoM 1.21 предназначена для цитофотометрии. Данное приложение позволяет проводить вычисление

оптической плотности снимков с использованием функций корректировки формата, просмотра и масштаба фотографии.

Для проведения измерений морфологических структур, была создана программа ScreenMeter. С ее помощью можно проводить измерения непосредственно на поверхности тела, что является очень важным в области морфометрии гистологических препаратов. Устройство имеет возможность производить цитокариометрические измерения в ручном режиме, а также линейные и угловые измерения в том же режиме. Кроме того, она имеет возможность преобразовать полученные данные в физические единицы длины и произвести расчет наиболее часто используемых описательных статистик. При необходимости провести более детальный анализ математических данных, их можно экспортировать в формат таблицы MS Excel с помощью функции экспорта данных.

Программа Морфометрия 7.0 - программное обеспечение для облегчения рутинной работы по анализу изображений и проведению измерений. Удобная работа с серией изображений, относящихся к одному эксперименту / образцу / препарату в одном документе.

ImageJ - это онлайн-сервис, который позволяет просматривать, редактировать и обрабатывать изображения, а также печатать их. Программа поддерживает чтение изображений в различных форматах, включая TIFF, PNG, GIF, JPEG, BMP, DICOM и FITS. ImageJ предлагает несколько основных функций, таких как логические и арифметические операции между изображениями, операции с контрастом, преобразование цвета и анализ Фурье. Кроме того, пользователи могут измерять расстояния и углы, создавать гистограммы плотности и рисовать профили линий. В функционале программы заложены возможности конфигурационных изменений, таких как способность изменять положение объекта, переводить изображение в зеркальное отображение, редактировать масштаб. Количество изображений, которые могут быть использованы в одно и то же время ограничено только той памятью, которая доступна.

Таким образом, использование дополнительного программного обеспечения для оценки цитологических, рентгенографических и других видов снимков, для оценки состояния клеток, площади, плотности и других параметров.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Объем и дизайн исследования

Для достижения поставленной цели и решения задач, проведена двухэтапная система исследования.

На первом этапе было проведено ретроспективное, когортное исследование 169 обменных карт беременных женщин, историй родов, развития детей, рожденных в сроке гестации от 22 до 31,6 недель в период с 2017 по 2022 год. Проанализированы протоколы вскрытия умерших новорожденных. Проведено гистологическое изучение парафиновых срезов ткани легких для определения стадии развития легких. В исследование вошли 118 детей, имеющих цифровой рентгеновский снимок. На основании данных патоморфологического исследования дети были разделены на две группы в зависимости от стадии развития легких:

1А группа – 59 новорожденных, родившихся в сроке 22-31,6 недель гестации, с каналикулярной стадией развития легких.

2А группа - 59 новорожденных, родившихся в сроке 22-31,6 недель гестации, с саккулярной стадией развития легких.

На основании проведенного исследования был разработан способ определения степени зрелости легких с использованием данных рентгенографического исследования при помощи метода компьютерной морфометрии.

На втором этапе было проведено проспективное исследование 51 недоношенного ребенка, родившегося в сроке гестации 22-31 неделя и 6 дней в период с 2021 по 2023 год.

На основании разработанного способа определения степени зрелости легких с использованием данных рентгенографического исследования при помощи метода компьютерной морфометрии дети 2 этапа были разделены на две группы в зависимости от степени зрелости легких:

1Б группа – 22 новорожденных, родившихся в сроке 22-31,6 недель гестации, с каналикулярной стадией развития легких;

2Б группа – 29 новорожденных, родившихся в сроке 22-31,6 недель гестации, с сакулярной стадией развития легких.

Детям исследуемых групп было проведено клиническое обследование (использование оценки по шкале Апгар на первой и пятой минутах, анализ антропометрических показателей с учетом гестационного возраста при рождении с использованием графиков роста Фентона, оценка зрелости новорожденных с соотношением гестационного возраста по шкале Балларда, оценка тяжести дыхательных нарушений по шкале Сильвермана).

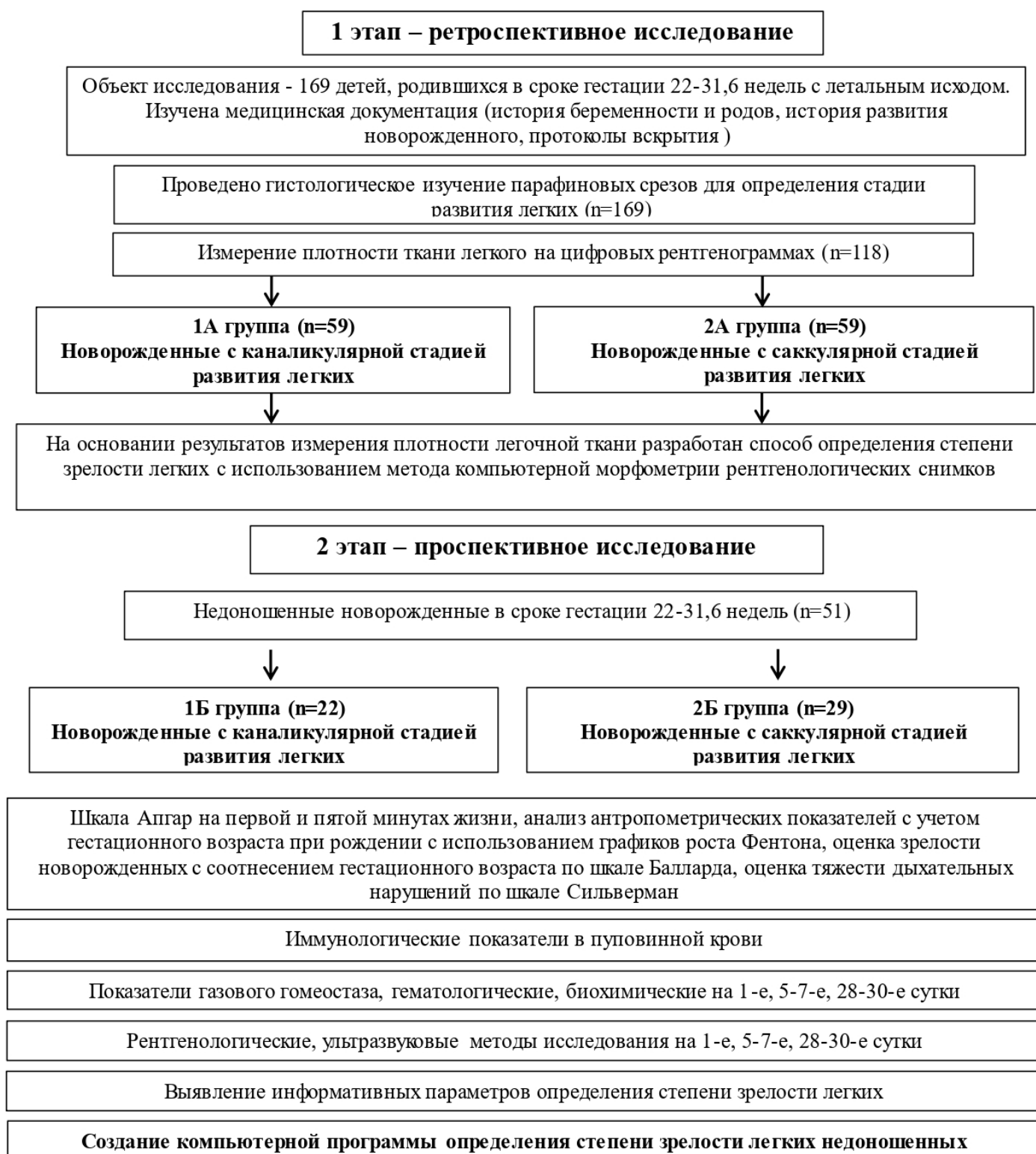


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Недоношенные новорожденные получали уход в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) и в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей №1 (ОПННД №1). Лабораторные исследования проводились в клинко-диагностической и экспресс-лаборатории. Иммунологические, бактериологические и патоморфологические исследования проводились в отделениях иммунологии, микробиологии, патоморфологии и цитодиагностики.

Критерии включения:

- новорожденные дети в сроке 22-31,6 недель гестации

Критерии не включения:

- недоношенные новорожденные, рожденные в сроки гестации более 32 недель
- врожденные пороки развития плода, затрагивающие сердечно-сосудистую и дыхательную системы;
- наличие хромосомных аномалий.

2.2. Методы исследования

1. Проведен анализ медицинской документации: обменная карта беременной (форма 113/у), история развития новорожденного (форма 027/у), протоколы патолого-анатомического вскрытия плода, мертворожденного и новорожденного (форма № 013/у). Была разработана база данных, в которую вносились сведения о течении внутриутробного, интра-, неонатального периода развития детей.

2. Клиническое состояние детей при рождении оценивались по шкале Апгар, дыхательные нарушения оценивались по шкале Сильвермана, физиологическая и нейромышечная зрелость оценивались по шкале Балларда, анализ антропометрических показателей с учетом гестационного возраста при рождении с использованием графиков роста Фентона в соответствии с приказом

Минздрава России от 10.05.2017 N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»

3. Лабораторные и инструментальные исследования.

Определение показателей газового гомеостаза и кислотно-основного состояния, уровня электролитов проводилось с помощью автоматизированных систем определения ионного и газового состава крови «RAPIDpoint 500» от компании «Siemens» (Германия), использовались реактивы этих же производителей.

Гематологические. Общий анализ периферической крови с определением уровня гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и лейкоцитарной формулы проводились на анализаторе ABX Micros 60-OT18 (Франция).

Биохимические. Определение уровня общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, глюкозы и билирубина в сыворотке крови проводились на анализаторе «Sapphire 400» (Япония) и тест-наборов фирмы "Cormey" (Польша).

Иммунологические. Методом иммуноферментного анализа определяли уровень провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL6, IL-8), васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF-A) с помощью тест-систем «ВекторБест (Россия); содержание нейроспецифической енолазы (NSE), белка S-100, матриксной металлопротеиназы MMP-9, инсулиноподобного фактора роста (IGF), – RayBiotech Inc. (Китай), фактора роста фибробластов (FGF) – R&D Systems (США).

Оценку уровня прокальцитонина в сыворотке крови осуществляли на иммунохимическом анализаторе ECL фирмы Lifotronic для диагностики in vitro (Китай) и тест-системах того же производителя.

Рентгенологические. Исследование легких ребенка проводили на цифровом рентгеновском аппарате Samsung GM85 с принадлежностями (2020 года выпуска) (Корея).

Ультразвуковые. Нейросонография, сканирование сосудов головного мозга в режимах цветового и импульсного сканирования проводила с помощью

ультразвуковых аппаратов LOGIQe (GE Healthcare (США)) и "PHILIPS HD 15" (Philips Healthcare (Нидерланды)).

4. Патоморфологическое исследование.

Аутопсийные препараты легких подвергались комплексному морфологическому и морфометрическому анализу. Гистологические исследования парафиновых срезов проводились путем окрашивания материала гематоксилином и эозином. При проведении иммуногистохимического исследования использовали двухэтапный стрептавидин-биотин-пероксидазный метод с демаскировкой антигена и применением стандартных наборов моноклональных и поликлональных антител фирмы «Bond RTU Primary» США с использованием иммуногистостейнера закрытого типа Bond- maX (Leica, Германия). Проявление реакции осуществлялось системой визуализации «Dako Cytomation» (Дания). Для визуализации первичных антител использовали безбиотиновую систему детекции Super Sensitive Polymer-HPR Detection System (Biogenex США). Экспрессию ($CD3^+$, $CD20^+$, $CD138^+$, VEGF R1, SP-B, SP-C) определяли в образцах с толщиной 4.0 мкм, которые были помещены на предметное стекло с адгезивным покрытием. Анализ микропрепаратов осуществлялся на микроскопе Leica DM2500 (Германия).

5. Статистические методы. Статистическая обработка результатов исследований проводилась с использованием пакетов Microsoft Excel 7.0 для Windows 10 и Statistica 6.0, а также IBM SPSS Statistics 22. Сведения, не соответствующие правилам нормального распределения, были представлены в виде медианы (Me) или нижнего и верхнего квартилей (25-го и 75-го процентов). Критерий Краскела-Уоллиса использовался для оценки значимости различий между количественными признаками, которые были распределены неравномерно. U-критерий Манна-Уитни был использован для проведения парных сопоставлений. В случае, если поправка Бонферрони учитывает этот параметр, значение (p) должно быть равно или меньше 0,017. Повышение значения параметра на 0,05 привело к тому, что появилась тенденция изменения значения. В целях определения качественных характеристик, было использовано два

показателя: абсолютная величина и относительная доля в процентах. Использовались такие критерии, как критерий Хи-квадрат (χ^2) и точный критерий Фишера. Корреляционный анализ осуществлялся с учетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Корреляция с коэффициентом корреляции $|r| < 0,25$ считается слабой, $|r| = 0,75-0,25$ средней и $|r| = 1-0,75$ сильной [31].

2.3. Компьютерная морфометрия цифровых рентгенологических снимков легких новорожденных

Морфометрия цифровых рентгенологических снимков осуществлялась с помощью компьютерной программы ImageJ (Java-based, США). Рентгеновские снимки в формате JPEG загружались в программу ImageJ, в которой проводился расчет плотности легочной ткани правого легкого. Исследование плотности левого легкого не проводилось в связи с наложением на большую часть исследуемого поля тени сердца. Легкое делилось на три равные части: латеральную, среднюю и медиальную. Плотность оценивали в точках, находящихся в межреберьях каждой из частей правого легкого, не перекрывающихся тенью лопатки, сосудов, ребер. Методом пошагового дискриминантного анализа с исключением переменных определены наиболее значимые точки в межреберьях правого легкого, определяющие степень зрелости легких новорожденного – медиальная точка 4-го, латеральная точка 6-го, средняя точка 7-го межреберья.

На основании проведенного исследования разработан способ определения степени зрелости легких с использованием данных рентгенографического исследования при помощи метода компьютерной морфометрии (патент №2819234: заявл. 25.05.2023: опубл. 15.05.2024).

Цифровое изображение, полученное при проведении рентгенологического исследования, загружается в программу ImageJ в формате JPEG. В программе изображение легких оценивается с помощью команды Analyze → Tools → ROI Manager (рисунок 2).

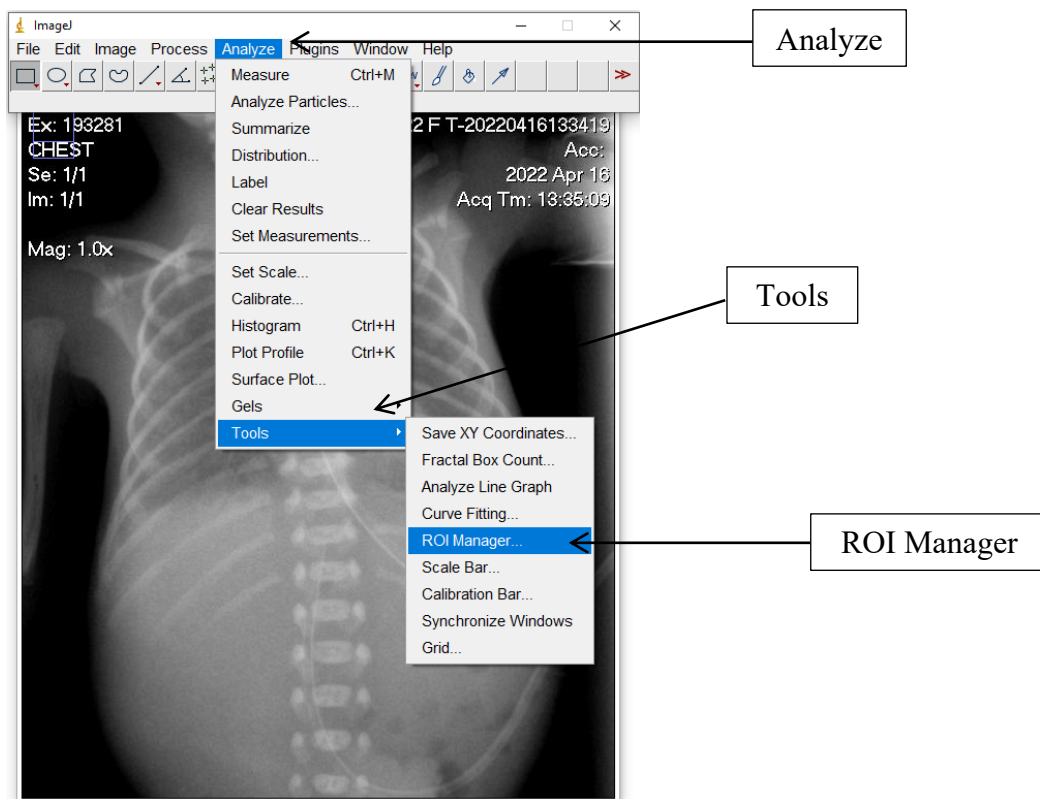


Рисунок 2 – Использование программы ImageJ.

Для того, чтобы отметки, выделенные на рентгенологическом снимке, оставались видимыми, в появившемся окне ставятся галочки для параметров «Show All» и «Labels» (рисунок 3).

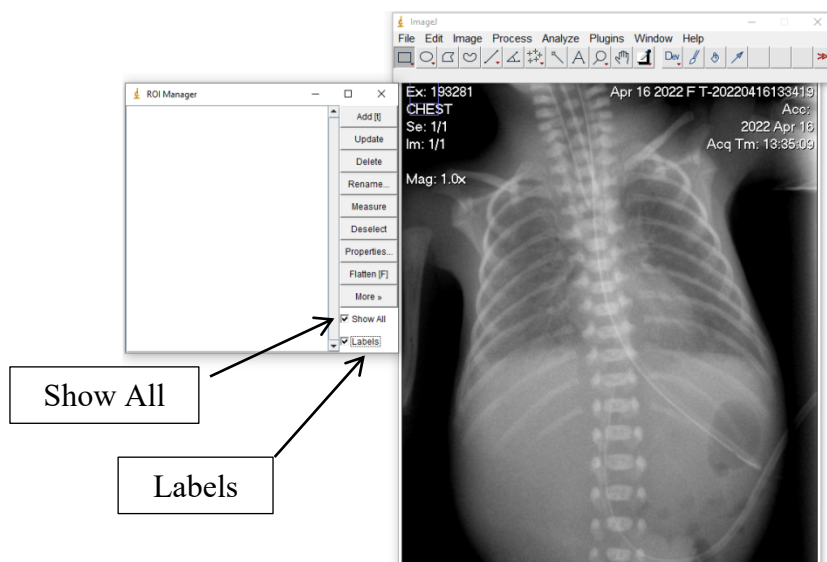


Рисунок 3 – Использование программы ImageJ. Работа с программой.

Затем с помощью функции Oval на рентгенологическом снимке выделяются участки правого легкого. Участки должны быть равные по площади, для чего при

выделении участка ориентируются на параметры w (ширина)=10, h (высота)=10 (рисунок 4).

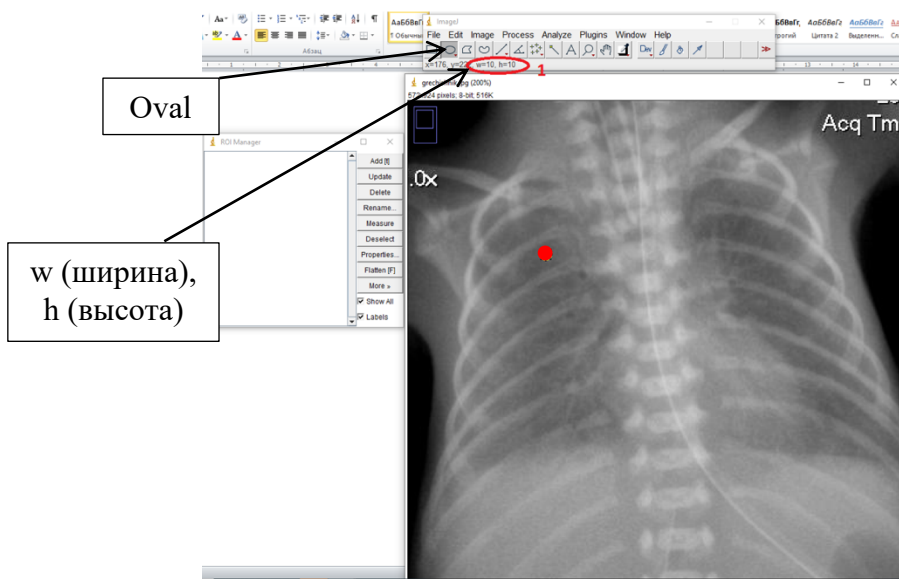


Рисунок 4 – Использование программы ImageJ. Определение площади точки.

Точки, необходимые для оценки, выбираются следующим образом: 4-е, 6-е и 7-е межреберья делятся на три равные части (латеральную, среднюю и медиальную), в каждой части выбираются участки, не перекрываемые тенью ребер, лопатки, сердца. Программа рассчитывает параметры $area$ – площадь, $mean$ – среднее значение плотности, min – минимальное значение плотности, max – максимальное значение плотности. С использованием функции Measure возможно посмотреть получаемые данные по каждому выделенному участку (рисунок 5).

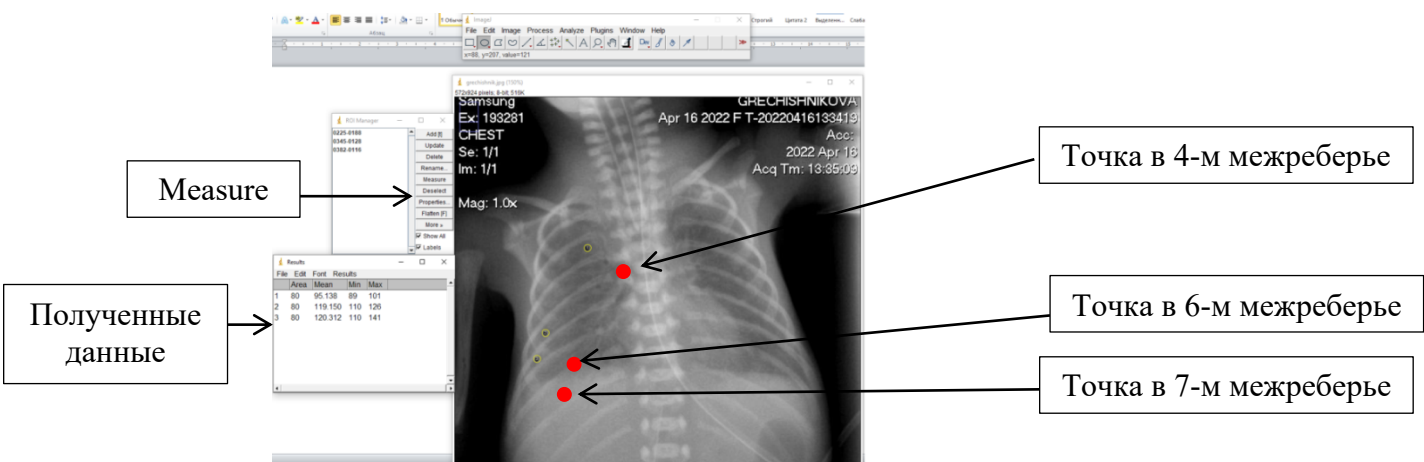


Рисунок 5 – Использование программы ImageJ. Определение плотности выбранных точек.

При отсутствии факторов осложняющих оценку плотности (наложение катетеров, пневмония, пневмоторакс) проводят определение плотности легочной ткани в медиальной точке 4-го и латеральной точке 6-го межреберья с расчетом прогностического индекса (PI) по формуле:

$$PI = 1,621 \times X1 + 0,069 \times X2 - 0,132 \times X3 - 31,899, \text{ где:}$$

X1 – срок гестации

X2 – максимальное (max) значение медиальной точки 4-го межреберья

X3 - значение «max» латеральной точки 6-го межреберья

- 31,899 – Const

и при PI менее 0 прогнозируют наличие каналикулярной стадии развития легких у недоношенных новорожденных, при PI более 0 делают заключение о саккулярной стадии развития легких

При наложении катетеров, пневмонии или пневмотораксе учитывают показатели латеральной точки 6-го и средней точки 7-го межреберья с последующим вычислением прогностического индекса (PI) по формуле:

$$PI = 1,585 \times X1 - 0,193 \times X2 + 0,085 \times X3 - 25,623, \text{ где:}$$

X1 – срок гестации

X2 – среднее (mean) значение латеральной точки 6-го межреберья

X3 - среднее (mean) значение средней точки 7-го межреберья

- 25,623 – Const

и при PI менее 0 прогнозируют наличие каналикулярной стадии развития легких у недоношенных новорожденных, при PI более 0 делают заключение о саккулярной стадии развития легких.

Чувствительность метода составляет – 84,6%, специфичность – 84,2%, диагностическая эффективность = 84,4%.

2.4. Структура и объем исследований

Всем недоношенным детям (при ретроспективном и проспективном исследовании) в первые часы и на 5-7-е сутки жизни проведен общий, биохимический анализ крови, измерение электролитного и кислотно-основного

состояния, определение уровня С-реактивного протеина, выполнена нейросонография и рентгенографии органов грудной клетки. На 28-30-е сутки жизни все перечисленные исследования выполнены новорожденным группы 1Б и 2Б.

У недоношенных новорожденных при проспективном исследовании проводился забор пуповинной крови для проведения иммунологического исследования.

Структура и объем исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Структура и объем исследований

п/п	Методы	Виды
1.	Анамнестические	Анализ медицинской документации (обменные карты беременных, рожениц и родильниц; медицинские карты беременных, рожениц и родильниц, получающих медицинскую помощь в стационарных условиях, истории родов; истории развития и болезни новорожденного.
2.	Гематологические	Гемоглобин, гематокрит, количество форменных элементов периферической крови.
3.	Биохимические	Общий белок, глюкоза, С-реактивный белок, билирубин, печеночные ферменты, мочевины, креатинин.
4.	Анализ газов крови и кислотно-основного состояния	pH, pCO ₂ , pO ₂ , BE, cHCO ₃ ⁻ , Na ⁺ , K ⁺ , Ca ⁺⁺
5.	Иммунологические	FGF, IGF, TNF-α, IL-8, VEGF-A, NSE
6.	Иммуногистохимические	CD3, CD20, CD138, VEGF R1, SP-B, SP-C

Продолжение таблицы 1

п/ п	Методы	Виды
7.	Биофизические	НСГ
8.	Рентгенологические	Рентгенография легких

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ

3.1. Клиническая характеристика недоношенных детей

Возраст женщин, родивших детей 1А и 2А группы составил $33 \pm 6,4$ и $32 \pm 5,4$ лет соответственно ($p > 0,05$). Более половины женщин находились в браке (71,1% и 66,1% $p > 0,05$) и проживали в городе (83,0 % в 1А, 77,9% во 2А группе, $p > 0,05$). Никотинозависимость у женщин 1А и 2А групп отмечена в 13,5% и 23,7% случаев соответственно.

Наиболее часто у матерей детей 2А группы отмечался хронический пиелонефрит (1,6% и 16,9% соответственно, $p < 0,05$). Миомы матки встречались с одинаковой частотой (16,9% и 11,8% соответственно, $p > 0,05$). Показатели состояния эндокринной системы, в том числе такие заболевания как ожирение и гипертиреоз, статистически не отличались друг от друга.

Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матерей детей обеих групп исследования был представлен выкидышами, регрессами беременностей, медицинскими абортами и антенатальной гибелью плода.

Более половины женщин, родивших детей с каналикулярной и саккулярной стадией развития легких, были повторнобеременными (74,5% и 69,4% соответственно, $p > 0,05$). Первородящие и повторнородящие встречались с одинаковой частотой.

Угроза прерывания настоящей беременности преимущественно регистрировалась у матерей детей 1А группы, при этом статистически значимо чаще в 1-м триместре беременности (таблица 2).

Таблица 2 – Особенности течения настоящей беременности, %

Нозологическая форма	1А группа (женщины, родившие детей с каналикулярной стадией развития легких, n=59)		2А группа (женщины, родившие детей с саккулярной стадией развития легких, n=59)	
	абс	%	абс	%

Продолжение таблицы 2

Нозологическая форма	1А группа (женщины, родившие детей с каналикулярной стадией развития легких, n=59)		2А группа (женщины, родившие детей с саккулярной стадией развития легких, n=59)	
	абс	%	абс	%
О20.0 Угрожающий аборт, в том числе	51	86,4	35	59,3
в 1-м триместре	20	33,8*	8	13,5
во 2-м триместре	31	52,5	27	45,7
О14.0 Преэклампсия от легкой до умеренной	2	3,3	4	6,7
О14.1 Тяжелая преэклампсия	8	13,5	9	15,2
О43 Плацентарные нарушения, в том числе	19	32,0	31	52,5*
О41.0 Маловодие	11	18,6	14	23,7
О40 Многоводие	8	13,5	8	13,5
О34.3 ИЦН	36	61,0*	20	33,8
О24.4 Гестационный сахарный диабет	14	23,7	9	15,2
О23 Инфекция мочеполовых путей при беременности (кольпит)	9	15,2*	2	3,3

Примечание: * $p < 0,05$ между группами

У матерей детей 2А группы в 1,9 раз чаще регистрировались плацентарные нарушения. Частота встречаемости многоводия и маловодия была сопоставима. Более чем у половины женщин, родивших детей 1А группы беременность осложнялась истмико-цервикальной недостаточностью. Новая коронавирусная инфекция была выявлена у двух матерей новорожденных 2А группы. Инфекционное осложнение в виде кольпита во время настоящей беременности чаще отмечались у матерей детей с каналикулярной стадией развития легких (15,2% и 3,3% соответственно, $p < 0,05$).

Частота преждевременных родов у женщин способом кесарева сечения была высокой в обеих группах (74,5% и 89,8% соответственно, $p>0,05$).

Следовательно, высоким риском для рождения недоношенных детей является: соматическая патология, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, осложненное течение настоящей беременности у матери.

Физическое развитие недоношенных детей при рождении представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Антропометрические данные новорождённых, ($M \pm SD$)

Показатель	1А группа (новорожденные, с каналикулярной стадией развития легких, $n=59$)	2А группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, $n=59$)	Уровень статистической значимости (p)
Гестационный возраст, недель	$25 \pm 1,9$	$27 \pm 2,3$	0,000172
Масса, г	$640 \pm 344,2$	$760 \pm 364,3$	0,017
Длина, см	$30 \pm 4,1$	$33 \pm 5,0$	0,013

Наименьший гестационный возраст и антропометрические показатели имели новорожденные 1А группы ($p<0,05$). При оценке гендерной принадлежности новорожденных выявлено превалирование мужского пола в обеих группах (64,4% в 1А группе, 59,3% во 2А группе, $p<0,05$).

По результатам оценки состояния здоровья, было установлено, что у всех новорожденных достоверно не различались значения по шкале Апгар и соответствовали тяжелой асфиксии при рождении согласно МКБ-10 (оценка 3 и менее баллов в конце 1-й минуты) (таблица 4).

Таблица 4 - Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, $Q1-Q3$

Показатель	1А группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, $n=59$)	2А группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, $n=59$)	Уровень статистической значимости (p)
1-я минута	2[2;3]	2[1;3]	0,470

Продолжение таблицы 4

Показатель	1А группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=59)	2А группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=59)	Уровень статистической значимости (p)
5-я минута	5[4;6]	5[3;6]	0,170

Все дети исследуемых групп получали респираторную поддержку методом инвазивной искусственной вентиляции в родильном зале и были транспортированы в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных в условиях транспортного инкубатора с контролем витальных функций, обеспечением адекватной ИВЛ и сохранением тепловой цепочки. Использование препаратов экзогенного сурфактанта (порактант альфа) из расчета 200 мг/кг получили 88,1% и 86,4% новорожденных соответственно ($p>0,05$), повторное введение с лечебной целью было проведено у 15,2% и 10,1% соответственно ($p>0,05$).

Новорожденным назначалась стартовая антибактериальная терапия в соответствии с протоколом рационального использования антимикробных препаратов в акушерско-гинекологической и неонатальной практике № 171-п ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России от 2022 года. Дети с каналикулярной стадией развития группы в 100% случаев получали начальную терапию препаратами ампициллин+сульбактам и амикацин, средняя продолжительность приема составила $1\pm 1,1$ день. Во 2А группе стартовая антибактериальная терапия проводилась в 96,6% случаев (длительность приема $1\pm 2,6$ дней). Смена препаратов на группу резерва осуществлялась в связи с нарастанием синдрома системного воспалительного ответа, отрицательной или отсутствием положительной динамики у новорожденного. Ванкомицин (группа гликопептидов) был назначен 71,1% детей из 1А группы и 66,1% из 2А группы, со средней продолжительностью приема $2\pm 4,3$ дня и $4\pm 7,5$ дней соответственно. Имипенем+циластатин (группа карбапенемов) назначался в 67,7% и 66,1% случаев соответственно с длительностью $2\pm 4,4$ дня в 1А группа и $4\pm 7,5$ дней в 2А

группе. В 5,0% и 6,7% случаев новорождённые, в связи с тяжестью состояния, чувствительностью к антибактериальным препаратам микроорганизмов, полученных при проведении бактериологических посевов (*Staphylococcus aureus*) потребовали перевода на препарат линезолид (группа оксазолидинонов) и получали его $5 \pm 5,4$ и $7,5 \pm 3,3$ дня соответственно. Меропенем (группа карбапенемов) применялся у 11,8% и 6,7% детей на протяжении $5 \pm 5,4$ и $8 \pm 4,1$ дней соответственно.

Плазмотрансфузия, вследствие дефицита плазменных факторов свертывания, проводилась детям с каналикулярной стадией развития легких статистически значимо чаще (83,0% и 67,7% соответственно, $p < 0,05$). Более чем половине детей обеих групп, требовалось проведение гемотрансфузии (67,7% и 54,2% соответственно, $p > 0,05$) в связи с развитием анемии, обусловленной недостаточностью эритропоэза, флеботомическими потерями и развитием внутренних кровотечений.

По данным нейросонографии, выполненной детям сразу же при поступлении в отделение реанимации, практически у каждого третьего ребенка исследуемых групп наблюдалась субкортикальная ишемия, характеризующаяся снижением кровообращения в зонах, прилегающих к границе белого вещества и коры больших полушарий (таблица 5).

Таблица 5 – Данные нейросонографии при рождении, %

Нозологическая форма	1А группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=59)		2А группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=59)	
	абс	%	абс	%
Перивентрикулярная ишемия	1	1,6	1	1,6
Субкортикальная ишемия	19	32,2	22	37,2
Тотальная ишемия	25	42,3	20	33,8
Глубокая морфофункциональная незрелость головного мозга	47	79,6*	25	42,3

Продолжение таблицы 5

Нозологическая форма	1А группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=59)		2А группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=59)	
	абс	%	абс	%
Внутрижелудочковое кровоизлияние 1 степени	3	5,0	5	8,4
Внутрижелудочковое кровоизлияние 2 степени	24	40,6	15	25,4
Внутрижелудочковое кровоизлияние 3 степени	9	15,2	10	16,9

Примечание: * $p < 0,05$ между группами

Внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) различной степени тяжести развивал практически каждый второй ребенок в обеих группах. Глубокая морфофункциональная незрелость головного мозга, характеризующаяся слабой выраженностью борозд и извилин, расширения межполушарной щели, увеличенным показателем диастаза кость-мозг, расширенными сосудистыми сплетениями достоверно чаще регистрировалась среди детей с каналикулярной стадией развития легких.

Анализ данных рентгенологического исследования в первые часы жизни недоношенных новорожденных показал, что треть всех новорожденных с рождения развивали респираторный дистресс-синдром (40,6% и 32,3% соответственно, $p > 0,05$), пневмопатию (38,9% и 32,3% соответственно, $p > 0,05$) и отек легких (45,7% и 37,2% соответственно, $p > 0,05$). Каждый шестой ребенок, который принадлежал к группе детей с саккулярной стадией развития легких, имел изменения, которые характерны для пневмонии уже на первой рентгенограмме (5,0% и 13,5% соответственно, $p > 0,05$) (таблица 6).

Таблица 6 – Результаты рентгенологического исследования при рождении, %

Нозологическая форма	1А группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=59)		2А группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=59)	
	абс	%	абс	%
Без изменений	5	8,4	3	5,0
Респираторный дистресс-синдром	24	40,6	19	32,2
Задержка резорбции фетальной жидкости	9	15,2	9	15,2
Пневмопатия	23	38,9	19	32,2
Отек легких	27	45,7	22	37,2
Пневмония	3	5,0	8	13,5
Пневмоторакс	2	3,3	1	1,6
Ателектаз	1	1,6	2	3,3
Расширение границ сердца	3	5,0	5	8,4
Кардиомегалия	0	0	1	1,6

Примечание: $p > 0,05$ во всех случаях

Дети с каналикулярной стадией зрелости легких демонстрировали более низкие показатели парциального давления кислорода, что может быть обусловлено незрелостью легочной паренхимы, недостаточностью субстрата для кислородного обмена (таблица 7).

Таблица 7 - Показатели газового гомеостаза и кислотно-основного состояния крови у недоношенных детей при рождении, ($M \pm SD$)

Показатели	1А группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=59)	2А группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=59)	Уровень статистической значимости (p)
pH	7,276 \pm 0,16	7,255 \pm 0,16	0,352

Продолжение таблицы 7

Показатели	1А группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=59)	2А группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=59)	Уровень статистической значимости (p)
pCO ₂	44,7±28,92	42,4±18,71	0,303
pO₂	44,4±13,87	49,1±25,82	0,037
K ⁺	6,94±2,18	6,94±2,98	0,129
Na ⁺	134±7,48	134,4±5,98	0,272
Ca ²⁺	1,25±0,12	1,23±0,12	0,154
Cl ⁻	106±12,68	106±4,75	0,376
Glu	3,8±2,92	3,1±4,91	0,448
Lac	4,73±4,40	4,47±4,79	0,227
HCO₃⁻	19,3±4,44	17,9±5,09	0,023
BE	-7±5,43	-7,7±6,28	0,284

Новорожденные обеих групп исследования имели низкие показатели бикарбонатов (HCO₃⁻) в крови. Резкое снижение бикарбонатов может приводить к развитию ацидоза. При повышении парциального давления углекислого газа происходит повышение концентрации бикарбонатов [2]. У недоношенных новорожденных снижение HCO₃⁻ можно связать с незрелостью почечных структур и нарушением функции почечной компенсации.

В таблице 8 представлены нарушения КОС у недоношенных детей.

Таблица 8 – Данные кислотно-основного состояния у недоношенных детей при рождении, %

Показатели	1А группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=59)		2А группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=59)	
	Абс.	%	Абс.	%
Метаболический ацидоз:	20	33,8	23	38,9
компенсированный	8	40	6	26,1
декомпенсированный	12	60	17	73,9

Продолжение таблицы 8

Показатели	1А группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=59)		2А группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=59)	
	Абс.	%	Абс.	%
Респираторный ацидоз	11	18,6*	3	5,0
компенсированный	2	18,1	1	33,3
декомпенсированный	9	81,8	2	66,7
Респираторно- метаболический ацидоз	17	28,8	18	30,5
компенсированный	0	0	0	0
декомпенсированный	17	100	18	100

Примечание: * $p < 0,05$ между группами

Показатели кислотно-основного состояния крови в обеих группах характеризовались преобладанием метаболического ацидоза, преимущественно декомпенсированного. Респираторно-метаболический ацидоз наблюдался у каждого третьего ребенка исследуемых групп, во всех случаях декомпенсированный.

В первые часы жизни, при анализе гематологических показателей, было установлено, что уровень гемоглобина в 1А и 2А группах не отличался (таблица 9).

Таблица 9 - Показатели общего клинического анализа крови у недоношенных детей на 1-е сутки жизни, ($M \pm SD$)

Показатели	1А группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=59)	2А группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=59)	Уровень статистической значимости (p)
Гемоглобин, г/л	156 \pm 37,5	157,5 \pm 40,4	0,286
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,7 \pm 0,9	3,7 \pm 1,2	0,205

Продолжение таблицы 9

Показатели	1А группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=59)	2А группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=59)	Уровень статистической значимости (p)
Гематокрит, %	44,1±10,9	45,6±11,6	0,234
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	152±73,4	155,5±91,0	0,482
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,9±6,2	9,1±8,8	0,220
Эозинофилы, %	1±1,7	0,5±1,5	0,395
Нейтрофилы палочкояд., %	2±2,8	2±3,6	0,178
Нейтрофилы сегментояд., %	23±16,8	29±15,1	0,120
Лимфоциты, %	63±19,9	56±17,8	0,123
Моноциты, %	8±4,2	8±3,8	0,427

У 37,2% и 33,8% детей соответственно отмечалась анемия (уровень гемоглобина менее 150 г/л) [20], у каждого второго ребенка (49,1% и 45,7% соответственно, $p>0,05$) – тромбоцитопения при рождении (количество тромбоцитов менее 150 10⁹/л) [59].

Следует отметить, что в первые сутки жизни у новорожденных количество нейтрофилов должно превышать количество лимфоцитов, однако у 74,5% новорожденных 1А группы и 69,4% 2А группы выявлено преобладание лимфоцитов в анализе крови, взятом в первые часы жизни ребенка.

При анализе показателей биохимического исследования крови выявлено, что уровень мочевины у детей с каналикулярной стадией развития легких был достоверно выше (таблица 10).

У новорожденных с саккулярной стадией развития легких достоверно чаще регистрировалась гипогликемия (значение уровня глюкозы менее 2,6 ммоль/л) (61% и 44% соответственно, $p<0,05$). У детей с каналикулярной стадией развития

легких (13,5% и 1,6% соответственно, $p < 0,05$) отмечалась гипергликемия (глюкоза более 10 ммоль/л) [23].

Таблица 10 - Результаты биохимического исследования крови у недоношенных детей на 1-е сутки жизни, ($M \pm SD$)

Показатели	1А группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=59)	2А группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=59)	Уровень статистической значимости (p)
Общий белок, г/л	33±9,2	35±11,5	0,140
Альбумин, г/л	25±6,6	25,7±8,7	0,253
Креатинин, мкмоль/л	60±40,7	55±37,5	0,231
Билирубин общий, мкмоль/л	38,2±19,2	36±21,3	0,369
Билирубин прямой, мкмоль/л	11±7,6	13,9±5,7	0,272
Билирубин не прямой, мкмоль/л	23,4±17,8	21,5±22,4	0,331
Мочевина, ммоль/л	4,1±3,0	3,8±2,4	0,049
Глюкоза, ммоль/л	2,7±6,8	1,3±7,5	0,073
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	6±32,9	8±12,9	0,189
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л	71±147,7	62±106,5	0,155
С-реактивный белок, мг/л	3,2±15,0	7,3±24,5	0,012

Статистически значимые различия выявлены в показателях С-реактивного белка (СРБ) у новорожденных 2А группы, значения показателей у которых превышали аналогичные в 1А группе. Среднее значение данного параметра в группах было в пределах нормы. Повышенный уровень СРБ (более 10 мг/л) у детей 1А и 2А групп наблюдался в 15,2% и 25,4% случаев соответственно ($p > 0,05$).

Статистически значимых различий в рентгенограмме у новорожденных на 5-7 сутки жизни не обнаружено.

При сравнении данных рентгенографии на 5-7-е сутки жизни с 1 сутками, частота встречаемости пневмонии достоверно увеличилась в обеих группах (с 5% до 57,1% в 1А группе, $p<0,05$ и с 13,5% до 66,6% во 2А группе, $p<0,05$). В 1А группе новорожденных также возросла частота развития пневмоторакса к 5-7 суткам жизни (3,3% и 19,0% соответственно, $p<0,05$).

У новорожденных 1А группы регистрировалось статистически значимое повышение ионов Cl^- , что может означать, что в организме происходит существенная потеря бикарбонатов или же присутствует выраженный метаболический ацидоз (таблица 11) [55].

Таблица 11 - Показатели газового гомеостаза и кислотно-основного состояния крови у недоношенных новорожденных на 5-7-е сутки жизни, ($M\pm SD$)

Показатели	1А группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=21)	2А группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=27)	Уровень статистической значимости (p)
pH	7,196 \pm 0,18	7,286 \pm 0,17	0,272
pCO ₂	43,4 \pm 14,72	46,8 \pm 16,68	0,388
pO ₂	36,1 \pm 11,18	39,4 \pm 12,79	0,312
K ⁺	5,5 \pm 1,74	5,9 \pm 1,53	0,308
Na ⁺	147,7 \pm 24,11	143,4 \pm 10,83	0,329
Ca ²⁺	1,38 \pm 0,22	1,32 \pm 0,15	0,439
Cl ⁻	122\pm10,18	114\pm9,97	0,028
Glu	8,2 \pm 7,04	8,5 \pm 8,92	0,371
Lac	3,2 \pm 6,53	3,1 \pm 3,95	0,095
HCO ₃ ⁻	17,8 \pm 5,05	19,1 \pm 4,70	0,230
BE	-8,8 \pm 7,63	-6,8 \pm 6,64	0,165

На 5-7-е сутки жизни у детей с каналикулярной и саккулярной стадией развития легких наиболее часто регистрировался смешанный ацидоз (38% и 40,7%, соответственно, во всех случаях декомпенсированный).

Уровень гемоглобина в исследуемых группах не имел достоверных отличий к 5-7-м суткам жизни, однако анемия зафиксирована у 57,1% и 40,7% новорожденных соответственно ($p>0,05$), что может говорить об истощении функции эритропоэза у недоношенных детей (таблица 12).

Таблица 12 - Данные общего клинического анализа крови у недоношенных детей на 5-7-е сутки жизни, ($M\pm SD$)

Показатели	1А группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=21)	2А группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=27)	Уровень статистической значимости (p)
Гемоглобин, г/л	135±27,3	151±30,8	0,187
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,81±1,1	3,78±1,2	0,249
Гематокрит, %	35,8±10,0	36,8±10,3	0,198
Тромбоциты, $10^9/л$	83±55,8	122±60,4	0,029
Лейкоциты, $10^9/л$	12,35±13,0	18,08±12,7	0,058
Эозинофилы, %	1±3,3	0,5±3,6	0,427
Нейтрофилы палочкояд., %	5±9,6	4±3,1	0,046
Нейтрофилы сегментояд., %	50±17,2	53±15,4	0,181
Лимфоциты, %	28±17,9	21±14,5	0,206
Моноциты, %	11±7,0	13±9,0	0,131

Уровень тромбоцитов был достоверно ниже в 1А группе детей. Более половины детей обеих групп имели тромбоцитопению (90,4% и 62,9% соответственно, $p<0,05$). Повышение уровня палочкоядерных нейтрофилов у новорожденных с каналикулярной стадией развития легких может свидетельствовать о развитии инфекционного процесса. В норме, после нивелирования лимфопении, связанной с родовым стрессом, к 5 суткам жизни у доношенных новорожденных наблюдается перекрест лейкоцитарной формулы, и

лимфоциты начинают преобладать над нейтрофилами [15]. В данном исследовании более половины детей к 5-м суткам жизни имели преобладание нейтрофилов над лимфоцитами (57,1% и 59,2%).

Анализ сроков летального исхода у новорожденных не показал различий по длительности жизни у новорожденных и составил 3[2;6] дней в 1А группе и 3[1;8,5] дней во 2А группе ($p>0,05$).

Более половины детей обеих групп на момент смерти имели клинический диагноз ишемия мозга тяжелой степени (P91.0) (64,4% и 57,6% соответственно). Внутривентрикулярные кровоизлияния (P52) различной степени тяжести были зарегистрированы у каждого второго ребенка (40,6% и 35,5% соответственно).

Практически каждый третий ребенок из групп исследования развивал инфекционный процесс - инфекцию, специфичную для перинатального периода (P39.9) имели 30,5% и 23,7% детей исследуемых групп соответственно, бактериальный сепсис неуточненный (P36.9) 27,1% и 30,5%, врожденную пневмонию (P23.9) 28,8% и 33,8% новорожденных соответственно.

Синдром дыхательного расстройства (P22.0) был выявлен более чем у половины новорожденных исследуемых групп (62,7% и 55,9% соответственно). Бронхолегочная дисплазия (P27.1) развивалась у трех детей с саккулярной стадией развития легких (5,08%).

Осложненное течение перинатального периода в виде развития синдрома полиорганной недостаточности встречалось у каждого второго ребенка (52,5% в обеих группах), у каждого третьего развивалось диссеминированное внутрисосудистое свертывание (P60) (40,6% в обеих группах). Пневмоторакс, возникший в перинатальном периоде (P25.1) выявлен у 16,9% и 6,7% новорожденных соответственно ($p>0,05$).

3.1.1. Иммуногистохимическое исследование ткани легких

Основная функция SP-B и SP-C состоит в обеспечении возможности переносить липиды из мембран и обеспечивать снижение поверхностного

натяжения на альвеоле и стабилизировать дыхательную поверхность. Снижение количества этих белков ведет к спадению альвеол, развитию ателектазов, снижению, комплаенса легких.

При проведении иммуногистохимического исследования патоморфологического материала выявлено, что у новорожденных с саккулярной стадией развития легких экспрессия VEGF R1 в эпителии бронхов и альвеолоцитах была статистически значимо выше (0 [0;0,5] и 1 [1;2] соответственно, $p < 0,05$). Также у детей с саккулярной стадией развития легких экспрессия CD3 в исследуемом материале в 1,33 раза превышала аналогичные параметры новорожденных с каналикулярной стадией (12 [7;20,5] и 9 [6;13,5] соответственно, $p < 0,05$).

Детям с летальным исходом проведено исследование экспрессии рецепторов к сурфактантным белкам SP-B и SP-C иммуногистохимическим методом. Уровень экспрессии оценивался в баллах: 0-нет экспрессии, 1 – слабо выраженная, 2 – умеренно выраженная, 3 – выраженная экспрессия. Распространение экспрессии расценивалось как очаговое – в отдельных клетках в образце, диффузное – по всей поверхности в образце.

Экспрессия рецептора SP-B у детей с каналикулярной стадией развития легких была на уровне $2,5 \pm 0,5$, при саккулярной стадии $3 \pm 0,2$ ($p = 0,008$). Для SP-C экспрессия рецептора составила $2 \pm 0,5$ в 1А группе и $3 \pm 0,3$ во 2А группе ($p = 0,012$). Диффузная распространенность экспрессии сурфактантных белков SP-B составила 91,6% среди детей с каналикулярной стадией и 100% среди новорожденных с саккулярной стадией развития легких ($p < 0,05$). SP-C был диффузно распространен у 25% детей 1А группы и 53,8% 2А группы ($p < 0,05$) (рисунок 6-11).

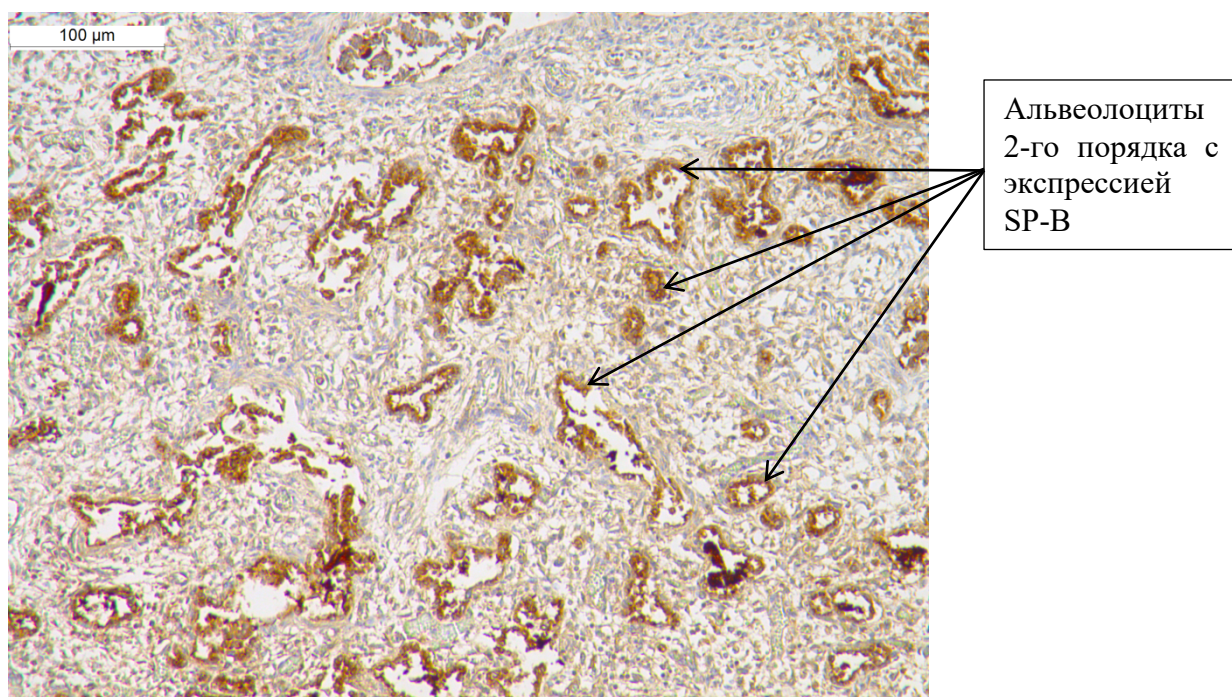


Рисунок 8 – Экспрессия рецепторов SP-B в альвеолоцитах у новорожденных с каналикулярной стадией развития легких. ИГХ×100

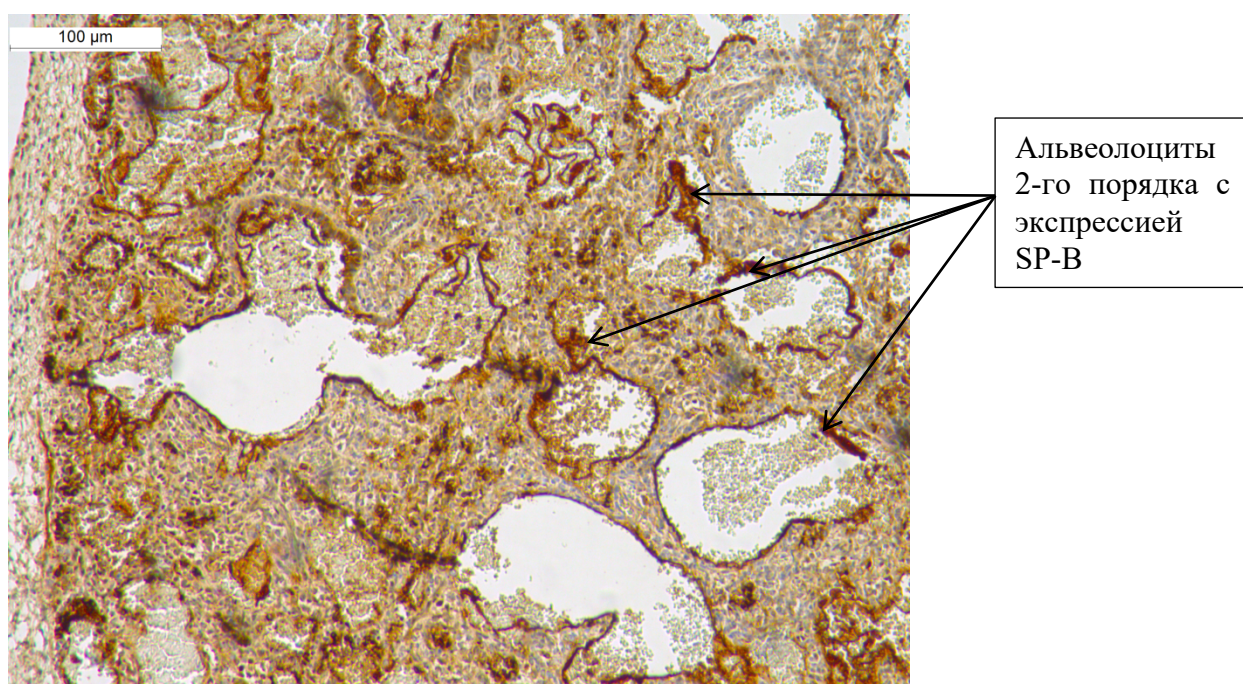


Рисунок 9 – Экспрессия рецепторов SP-B в альвеолоцитах у новорожденных с саккулярной стадией развития легких. ИГХ×200

Снижение содержания сурфактантного белка В является одной из основных причин развития респираторного дистресс-синдрома. Недостаток SP-B у новорожденных с каналикулярной стадией развития легких приводит к

увеличению поверхностного натяжения на альвеолах, уменьшению степени абсорбции и равномерности распределения фосфолипидов на границе разделения сред «жидкость-воздух», а заместительная терапия животными сурфактантами оказывает лишь транзиторный эффект.

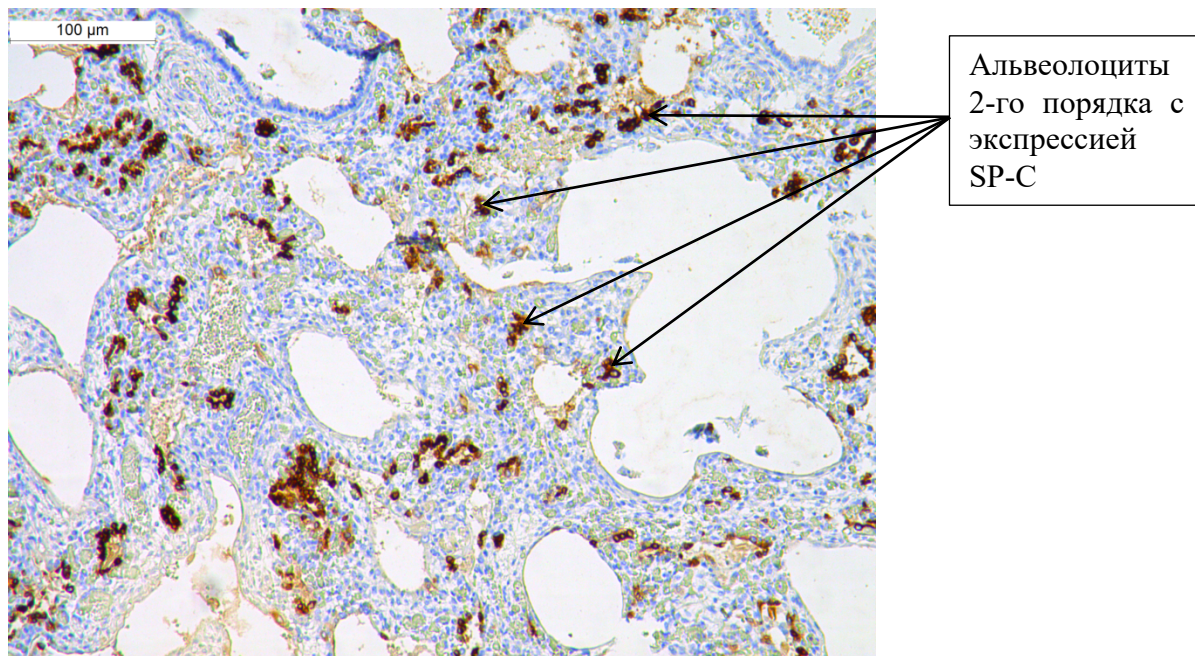


Рисунок 10 – Экспрессия SP-C в альвеолоцитах у новорожденных с каналикулярной стадией развития легких. ИГХ×200

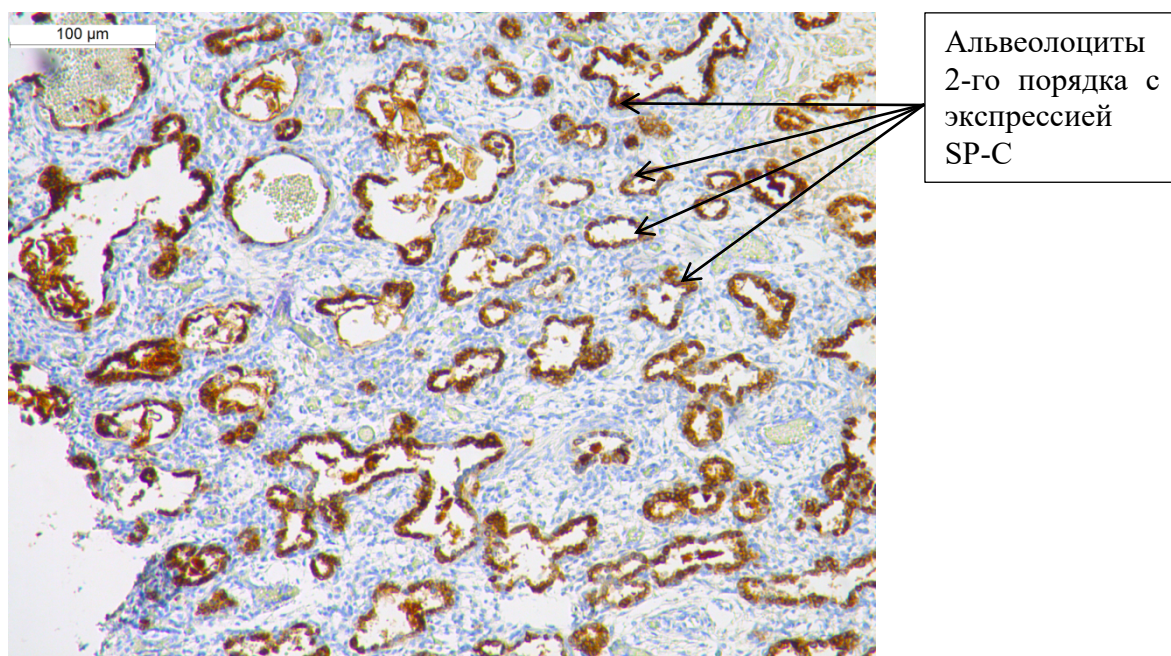


Рисунок 11 – Экспрессия SP-C в альвеолоцитах у новорожденных с сакулярной стадией развития легких. ИГХ×100

Белок SP-C имеет функциональное сходство с SP-B. Наличие сурфактантных белков С и -В усиливает адсорбцию и распространение фосфолипидов на границе раздела воздух–жидкость, тем самым способствуя образованию поверхностной пленки. Недостаток SP-C связан с респираторной дисфункцией и интерстициальными заболеваниями легких.

Таким образом, новорожденные с различной степенью зрелости легких, имеют особенности течения неонатального периода, проявляющиеся у детей с каналикулярной степенью развития легких более массивной антибактериальной терапией, повышенной потребностью в плазмотрансфузии. В этой группе детей чаще выявляется глубокая морфофункциональная незрелость головного мозга, респираторный ацидоз при рождении. Показатели газового гомеостаза у детей 1А группы характеризовались снижением парциального давления кислорода. В биохимическом анализе крови у новорожденных с каналикулярной стадией достоверно чаще выявлено повышение уровня мочевины и гипергликемия при рождении. К 5-7-м суткам дети 1А группы достоверно чаще развивали тромбоцитопению. У детей с саккулярной стадией развития легких особенности течения неонатального периода проявлялись в снижение уровня бикарбонатов в первые часы жизни, развитием гипогликемии. В биохимическом анализе крови отмечались более высокие показатели С-реактивного белка. Развитие легких является комплексным процессом, нарушение которого приводит к формированию патологических процессов у новорожденных, особенно недоношенных.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С БЛАГОПРИЯТНЫМ ИСХОДОМ

4.1. Клиническая характеристика недоношенных детей

На 2 этапе было проведено исследование 51 ребенка, которых разделили на две группы на основании степени зрелости легких, определенной с использованием данных рентгенографического исследований при помощи метода компьютерной морфометрии: 1Б группа - дети, рожденные в сроке 22-31,6 недель гестации, с каналикулярной стадией развития легких (n=22); 2Б группа - дети, рожденные в сроке 22-31,6 недель гестации, с саккулярной стадией развития легких (n=29).

Средний возраст матерей, родивших детей 1Б группы составил $35 \pm 4,7$ лет, 2Б группы $31 \pm 6,1$ лет ($p < 0,05$). Возраст матерей детей с саккулярной стадией развития легких колебался от 19 до 41 года, у детей с каналикулярной стадией возраст у 90% матерей возраст составлял более 30 лет. По социальному статусу матери детей исследуемых групп не отличались.

Большей частью, у женщин, родивших детей с каналикулярной стадией развития легких период гестации отмечалась артериальная гипертензия, существовавшая до наступления беременности (таблица 13).

Таблица 13 - Экстрагенитальная патология матерей обследуемых детей, %

Класс патологии по МКБ 10	1Б группа (женщины, родившие детей с каналикулярной стадией развития легких, n=22)		2Б группа (женщины, родившие детей с саккулярной стадией развития легких, n=29)	
	абс	%	абс	%
O10 Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период	10	45,4*	5	17,2

Продолжение таблицы 13

Класс патологии по МКБ 10	1Б группа (женщины, родившие детей с каналикулярной стадией развития легких, n=22)		2Б группа (женщины, родившие детей с саккулярной стадией развития легких, n=29)	
	абс	%	абс	%
О99.6. Болезни органов пищеварения, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период (хронический гастрит, холецистит)	2	9,0	3	10,3
О99.8 Другие уточненные болезни и состояния, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период (в том числе:)	2	9,0	7	24,1
Хронический пиелонефрит	0	0	3	10,3
Миомы	2	9,0	4	13,8
О99.2 Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ, осложняющие беременность, деторождение и послеродовой период (в том числе:)	14	63,5	14	48,2
Гипотиреоз	4	18,2	5	17,2
Ожирение	6	27,3	8	27,6
Сахарный диабет 1 типа	2	9,0	1	3,4
Сахарный диабет 2 типа	2	9,0	0	0
О99.0 Анемия, осложняющая беременность, деторождение и послеродовой период	4	18,1	11	37,9

Примечание: * $p < 0,05$ между группами

Повторнобеременными были более половины матерей детей обеих групп (таблица 14). Каждая вторая женщина, родившая ребенка 2Б группы, была

первородящей. Подавляющее большинство женщин, родивших детей с каналикулярной стадией развития легких были повторнородящими.

Таблица 14 - Акушерский анамнез у матерей наблюдаемых детей, %

Патология	1Б группа (женщины, родившие детей с каналикулярной стадией развития легких, n=22)		2Б группа (женщины, родившие детей с саккулярной стадией развития легких, n=29)	
	абс	%	абс	%
Первая беременность	4	18,1	9	31,0
Повторная беременность	18	81,8	20	68,9
Первые роды	4	18,1	14	48,2*
Повторные роды	18	81,8*	15	51,7
Регресс	4	18,1	3	10,3
Выкидыши	0	0	2	6,8
Медицинский аборт	8	36,3	13	44,8

Примечание: * $p < 0,05$ между группами

Каждая третья мать детей 1Б группы и каждая вторая 2Б группы в анамнезе имели прерывание беременности.

Матери детей обеих групп исследования имели высокую частоту встречаемости угрозы преждевременных родов во 2-м триместре беременности. Достоверно чаще у матерей детей 1Б группы наблюдалось развитие кольпита при данной беременности (36,3% и 3,4% соответственно, $p < 0,05$).

Все дети 1Б группы родились путем операции кесарева сечения, матерям детей 2Б группы кесарево сечение проводилось в 93,1% случаев.

Таким образом, факторами риска рождения ребенка с каналикулярной стадией со стороны матери являются существовавшая ранее артериальная гипертензия, повторная беременность и роды, развитие инфекции во время данной беременности, с саккулярной первые роды, угроза преждевременных родов.

Антропометрические показатели новорожденных исследуемых групп представлены в таблице 15. Гестационный возраст детей не имел статистических отличий, что свидетельствует о том, что новорожденные, с одинаковым сроком рождения могут иметь различную стадию развития легких.

Таблица 15 – Антропометрические данные новорождённых, (M±SD)

Показатель	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=22)	2Б группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=29)	Уровень статистической значимости (p)
Гестационный возраст, недель	28±2,2	29±1,8	0,075
Масса, г	1040±432,8	1080±385,4	0,214
Длина, см	36±5,2	38±3,5	0,218

Оценка клинического состояния показала, что дети обеих групп в подавляющем большинстве имели тяжелую асфиксию при рождении (P22.0) (81,8% и 58,6% соответственно, $p>0,05$). Новорожденные с каналикулярной стадией развития легких имели достоверно более низкую оценку по шкале Апгар на 5-й минуте (таблица 16).

Таблица 16 - Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, Q1-Q3

Показатель	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=22)	2Б группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=29)	Уровень статистической значимости (p)
1-я минута	3[2;3]	3[2;5]	0,06
5-я минута	5[4,25;5]	5[5;7]	0,02

При оценке по шкале Баллард у детей с каналикулярной стадией были более низкие баллы, что свидетельствует об их морфофункциональной незрелости (10 [8,25-13] в 1Б группе и 14 [9-15] во 2Б группе, $p=0,015$).

Для профилактики респираторного дистресс синдрома введение препаратов экзогенного сурфактанта в дозировке 200 мг/кг в родильном зале осуществлялось у 81,1% новорожденных с каналикулярной стадией развития легких и 72,4% детей с саккулярной стадией ($p>0,05$). Повторное введение сурфактанта с терапевтической целью в дозировке 100 мг/кг проведено у 9,0% и 13,7% детей соответственно ($p>0,05$).

Дети с каналикулярной стадией, которым проводилось однократное введение сурфактанта, по данным НСГ развивали внутрижелудочковое кровоизлияние (90,0%), тотальную ишемию (10,0%) и глубокую морфофункциональную незрелость головного мозга (30,0%). При выписке дети данной группы имели ГИП ЦНС тяжелой степени (100,0%), ретинопатию 2 (50,0%) и 3 (20,0%) степени, анемию тяжелой степени (80,0%).

Дети с каналикулярной стадией с повторным введением препаратов сурфактанта статистически значимо меньше находились на респираторной поддержке ($21\pm1,41$, и $62,5\pm29,4$, $p<0,05$). По данным НСГ эти дети развивали субкортикальную ишемию (100,0%). При выписке новорожденные с повторным введением препаратов сурфактанта имели ГИП ЦНС средней степени тяжести (100,0%), ретинопатию 1 степени (100,0%), анемию легкой степени (100,0%).

Дети с саккулярной стадией развития легких, которым проводилось однократное введение сурфактанта, в первые сутки жизни развивали субкортикальную ишемию (84,0%), тотальную ишемию (8,0%). При выписке эти дети имели ГИП ЦНС тяжелой степени (80,0%), ретинопатию 2 (28,0%) и 3 (24,0%) степени. Новорожденные с саккулярной стадией с повторным введением сурфактанта статистически значимо меньше находились на респираторной поддержке методом СРАР, чем дети с однократным введением ($2\pm3,0$, и $4,5\pm12,0$, $p<0,05$). По данным нейросонографии, проведенной в первые сутки жизни новорожденных все дети с повторным введением имели субкортикальную ишемию. При выписке новорожденные с повторным введением препаратов сурфактанта имели ГИП ЦНС средней степени тяжести (25,0%), ретинопатию 1 степени (50,0%).

Аntenатальная профилактика РДС плода препаратами группы глюкокортикостероидов проводилась 54,5% и 44,8% случаев ($p>0,05$).

С первых часов жизни 90,9% новорожденных 1Б группы получали респираторную поддержку методом ИВЛ (36,3% ВЧИВЛ, 54,5% ИВЛ), в 2Б группе ИВЛ проводилась в 65,5% (37,9% ВЧИВЛ, 27,5% ИВЛ) ($p<0,05$). При рождении респираторную поддержку методом ВНСРАР получали 9,1% детей с каналикулярной стадией, среди детей с саккулярной стадией ВНСРАР проводился в 34,5% случаев.

К 5-м суткам жизни 86,3% детей 1Б группы продолжали получать респираторную поддержку методом ИВЛ (27,2% ВЧИВЛ, 59,1% ИВЛ), во 2Б группе 68,9% (24,1% ВЧИВЛ, 44,8% ИВЛ). ВНСРАР проводился только детям с саккулярной стадией (6,8% случаев). На 5 сутки жизни инсуффляция кислорода через лицевую маску была у 13,6% и 24,1% новорожденных соответственно.

Общая продолжительность респираторной поддержки была статистически значимо длительнее у детей с каналикулярной стадией развития легких (таблица 17).

Таблица 17 – Продолжительность респираторной поддержки, дни, ($M\pm SD$)

Показатель	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=59)	2Б группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=59)	Уровень статистической значимости (p)
Общая продолжительность респираторной поддержки	48±31,9	42±32,6	0,015
Искусственная вентиляция легких	12±19,1	10,5±16,7	0,218
СРАР	3±2,3	3±5,5	0,449
Высокопоточные назальные канюли	15±17,2	11±10,3	0,033

Продолжение таблицы 17

Показатель	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=59)	2Б группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=59)	Уровень статистической значимости (p)
Инсуффляция кислорода через лицевую маску	40±14,9	36±17,5	0,133

Длительность ИВЛ и СРАР у новорожденных с каналикулярной и саккулярной стадией развития легких не имела существенных отличий. Продолжительность респираторной поддержки с использованием назальных канюль, подающих кислородо-воздушную смесь с высоким потоком, была длительнее у детей с каналикулярной стадией развития легких.

Все новорожденные получали антибактериальную терапию препаратом ампициллин+сульбактам, длительность приема при каналикулярной стадии развития легких - 13±7,7 дней и саккулярной - 10±5,7 дней (p=0,05). Амикацин принимали 90,9% и 93,1% детей, продолжительность 10±6,3 дней и 9±3,1 дней (p<0,05). Ванкомицин, препарат группы резерва, назначался 72,7% и 62,0% новорожденных с приемом в течение 21,5±13,5 суток и 24±10,2 суток. Имипенем+циластатин достоверно чаще назначался детям с каналикулярной стадией развития легких (90,9% и 65,5%, p<0,05), длительность приема была сопоставима (18±10,5 дней и 24±10,2 дней). Каждый пятый ребенок 1Б группы и каждый третий 2Б группы получали антибактериальную терапию меропенемом (длительность приема 18,5±13,2 дней и 10±16,4 дней). Учитывая отрицательную динамику в состоянии и данные бактериологических посевов (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*), антибактериальная терапия препаратом цефтазидим достоверно чаще проводилась новорожденным 1Б группы (36,3% и 6,8%), длительность приема препарата не имела статистических различий (7±1,3 дней и 8±0 дней).

Проведение плазмотрансфузии потребовалось каждому второму ребенку обеих групп (45,5% и 41,3% соответственно, $p>0,05$) в связи с развитием кровотечений, кровоточивости из мест вколов и дефицитом плазменных факторов свертывания. Достоверно чаще проведение переливания свежезамороженной плазмы требовали новорожденные 1Б группы ($2\pm0,5$ раз и $1\pm0,3$ раза соответственно, $p<0,05$).

Проведение переливания отмытых эритроцитов потребовали 81,8% детей с каналикулярной стадией развития легких и 51,7% с саккулярной ($p<0,05$), частота потребности в переливании не отличалась ($1\pm1,9$ раз и $2\pm1,0$ раз соответственно).

По данным НСГ субкортикальную ишемию развивали более 80% детей обеих групп (таблица 18).

Таблица 18 – Данные нейросонографии в первые сутки жизни, %

Нозологическая форма	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=22)		2Б группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=29)	
	абс	%	абс	%
Перивентрикулярная ишемия	0	0	2	6,8
Субкортикальная ишемия	18	81,8	25	86,2
Тотальная ишемия	2	9,0	2	6,8
Глубокая морфофункциональная незрелость головного мозга	6	27,2	4	13,7
Внутрижелудочковое кровоизлияние 1 степени	2	9,0	3	10,3
Внутрижелудочковое кровоизлияние 2 степени	17	77,2*	3	10,3
Внутрижелудочковое кровоизлияние 3 степени	0	0	1	3,4

Примечание: * $p<0,05$ между группами

Глубокая морфофункциональная незрелость головного мозга определялась у каждого четвертого и каждого седьмого ребенка исследуемых групп. Тотальная ишемия наблюдалась менее, чем в 10% случаев. Внутривентрикулярное кровоизлияние 2 степени регистрировалось в 7 раз чаще у новорожденных 1Б группы. ВЖК 3 степени было зарегистрировано в одном случае у ребенка с сакулярной стадией развития легких.

Респираторный дистресс-синдром развивали более половины новорожденных исследуемых групп (таблица 19). Каждый пятый ребенок с каналикулярной стадией развития легких и каждый седьмой ребенок с сакулярной стадией имели при рождении пневмонию.

Таблица 19 – Данные рентгенологического исследования в первые сутки жизни, %

Нозологическая форма	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=22)		2Б группа (новорожденные с сакулярной стадией развития легких, n=29)	
	абс	%	абс	%
Без изменений	0	0	4	13,7
Респираторный дистресс-синдром	18	81,8	17	58,6
Задержка резорбции фетальной жидкости	4	18,1	4	13,7
Отек легких	2	9,0	8	27,5
Пневмония	4	18,1	4	13,7
Пневмоторакс	2	9,0	0	0
Кардиомегалия	0	0	1	3,4

Примечание: $p > 0,05$ во всех случаях

Задержка резорбции фетальной жидкости наблюдалась с одинаковой частотой в обеих группах. Пневмоторакс возникал в 9,0% у новорожденных с каналикулярной стадией развития легких.

Парциальное давление кислорода у детей 1Б группы было достоверно ниже. При анализе газового гомеостаза и кислотно-основного состояния крови у детей данной группы были обнаружены более низкие значения парциального давления кислорода, бикарбонатов, оснований и глюкозы (таблица 20).

Таблица 20 –Показатели кислотно-основного состояния крови у недоношенных новорожденных при рождении, (M±SD)

Показатели	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=22)	2Б группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=29)	Уровень статистической значимости (p)
pH	7,314±0,10	7,34±0,10	0,086
pCO ₂	39,1±12,51	40,0±12,41	0,356
pO ₂	40,8±9,77	46,2±15,80	0,013
K ⁺	6,4±0,92	6,3±1,98	0,093
Na ⁺	135,6±2,12	134±3,64	0,0008
Ca ²⁺	1,24±0,08	1,24±0,08	0,052
Cl ⁻	109,5±3,99	106±18,4	0,107
Glu	1,6±1,36	2,6±1,18	0,027
Lac	3,8±3,27	3,7±2,06	0,343
HCO ₃ ⁻	19,4±2,85	21±2,99	0,036
BE	-6,6±3,45	-5±3,67	0,047

Новорожденные 2Б группы имели более низкие показатели натрия (134±3,64 во 2Б группе и 135,6±2,12 в 1Б группе, p<0,05), следует отметить, что гипонатриемия отмечалась в обеих группах. Это состояние может быть связано с нарушением экскреторных возможностей почек, синдромом неадекватной повышенной секреции антидиуретического гормона [25].

Среди новорожденных с саккулярной стадией развития легких в 10,3% выявлен компенсированный респираторный алкалоз, характеризующийся выраженным снижением pCO₂ (таблица 21).

Таблица 21 – Данные кислотно-основного состояния у недоношенных детей при рождении, %

Показатели	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=22)		2Б группа (новорожденные с сакулярной стадией развития легких, n=29)	
	Абс.	%	Абс.	%
Метаболический ацидоз:	10	45,4	7	24,1
компенсированный	9	90	5	71,4
декомпенсированный	1	10	2	28,6
Респираторный ацидоз	2	9	5	17,2
компенсированный	0	0	1	20
декомпенсированный	2	100	4	80
Респираторно-метаболический	3	13,6	4	13,8
компенсированный	0	0	0	0
декомпенсированный	3	100	4	100

Среди новорожденных с сакулярной стадией развития легких в 10,3% выявлен компенсированный респираторный алкалоз, характеризующийся выраженным снижением pCO_2 .

При анализе гематологических данных выявлено, что показатели красной крови не имели различий в группах исследования (таблица 22). Анемию при рождении имели 13,6% новорожденных 1Б группы и 17,2% новорожденных 2Б группы. Тромбоцитопения отмечена в 22,7% и 34,4% случаев соответственно.

Таблица 22 - Показатели общего клинического анализа крови у недоношенных детей на 1-е сутки жизни, (M±SD)

Показатели	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=22)	2Б группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=29)	Уровень статистической значимости (p)
Гемоглобин, г/л	164±33,9	163±28,3	0,170
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,22±0,9	4,15±0,8	0,329
Гематокрит, %	47±9,9	45,7±9,8	0,354
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	177±61,1	182±0,3	0,392
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	11,3±10,4	9,81±7,7	0,221
Эозинофилы, %	1±2,1	0±2,3	0,253
Нейтрофилы палочкояд., %	2±2,1	2±2,2	0,339
Нейтрофилы сегментояд., %	52±14,4	28±15,2	0,0002
Лимфоциты, %	48,5±16,8	59±17,0	0,011
Моноциты, %	10±4,7	8±3,7	0,169

Показатель сегментоядерных нейтрофилов был достоверно ниже у новорожденных с саккулярной стадией развития легких, показатель лимфоцитов выше в этой же группе. Превышение лимфоцитов над нейтрофилами в первые сутки жизни выявлено у 50% детей 1Б группы и 72,4% детей 2Б группы ($p > 0,05$).

Показатели биохимического анализа крови не имели отличий в исследуемых группах (таблица 23). Среднее значение общего белка в обеих группах было значимо ниже допустимой нормы. Гипоальбуминемия выявлена у 27,2% детей с каналикулярной стадией развития легких и 31,0% детей с саккулярной стадией развития.

Таблица 23 - Показатели биохимического исследования крови у недоношенных детей на 1-е сутки жизни, (M \pm SD)

Показатели	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=22)	2Б группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=29)	Уровень статистической значимости (p)
Общий белок, г/л	42 \pm 9,3	39 \pm 6,3	0,151
Альбумин, г/л	29,4 \pm 7,1	28,7 \pm 4,5	0,297
Креатинин, мкмоль/л	60 \pm 14,8	62,5 \pm 24,5	0,158
Билирубин общий, мкмоль/л	42 \pm 14,3	40 \pm 12,6	0,160
Билирубин прямой, мкмоль/л	17,5 \pm 5,2	14,6 \pm 5,6	0,124
Билирубин не прямой, мкмоль/л	29,4 \pm 14,8	26,4 \pm 14,2	0,37
Мочевина, ммоль/л	4,5 \pm 1,2	3,6 \pm 1,4	0,070
Глюкоза, ммоль/л	1,3 \pm 3,6	1,5 \pm 1,1	0,084
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л	7 \pm 3,0	6 \pm 19,6	0,068
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л	65 \pm 56,7	67,5 \pm 73,1	0,396
С-реактивный белок, мг/л	6,7 \pm 6,0	5,6 \pm 13,3	0,234

При рождении более половины всех новорожденных детей имели гипогликемию (68,1% и 72,4% соответственно, $p > 0,05$) и по одному ребенку каждой группы развили гипергликемию (4,5% и 3,4% соответственно). Признаки инфекционного процесса при рождении в форме повышения уровня С-реактивного белка выявлены у 18,1% и 17,2% детей соответственно ($p > 0,05$).

У новорожденных к 5-7 суткам чаще регистрировалась пневмония. Каждый четвертый ребенок 1Б группы развивал РДС и отек легких (таблица 24).

Таблица 24 – Данные рентгенологического исследования на 5-7-е сутки жизни, %

Нозологическая форма	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=18)		2Б группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=24)	
	абс	%	абс	%
Без патологии	2	11,1	4	16,6
Респираторный дистресс-синдром	4	22,2	2	8,3
Отек легких	4	22,2	1	4,1
Пневмония	12	66,6	10	41,6
Пневмоторакс	1	5,5	0	0
Ателектаз	0	0	4	16,6
Кардиомегалия	0	0	2	8,3
Эмфизема	2	11,1	2	8,3

Примечание: $p > 0,05$ во всех случаях

Примечание: несколько патологических проявлений было выявлено у одного и того же ребенка, общее количество наблюдений не соответствует 100%.

При сравнении рентгенографии на 1-е и 5-7-е сутки выявлено, что частота РДС по сравнению с первыми сутками снизилась в 3,6 и 7 раз соответственно, а частота пневмонии увеличилась в 3,6 и 3,0 раза соответственно.

При проведении рентгеновских исследований на 30-й день жизни, было обнаружено наличие случаев пневмонии и бронхолегочной дисплазии у новорожденных, что наблюдалось в 2 раза чаще у детей с каналикулярной стадией развития легких (таблица 25).

Таблица 25 – Данные рентгенологического исследования на 30-е сутки жизни

Нозологическая форма	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=12)		2Б группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=12)	
	абс	%	абс	%
Без изменений	2	16,6	3	25,0
Отек легких	0	0	2	16,6
Пневмония	4	33,3	3	25,0
Бронхолегочная дисплазия	8	66,6	4	33,3

Примечание: $p > 0,05$ во всех случаях

Примечание: несколько патологических проявлений было выявлено у одного и того же ребенка, общее количество наблюдений не соответствует 100%.

Уровень кислотности крови к 5-7 суткам достоверно не отличался в исследуемых группах (таблица 26).

Таблица 26 - Показатели газового гомеостаза и кислотно-основного состояния крови у недоношенных новорожденных на 5-7-е сутки жизни, (M±SD)

Показатели	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=22)	2Б группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=26)	Уровень статистической значимости (p)
pH	7,341±0,09	7,32±0,06	0,159
pCO ₂	42,45±11,79	40,75±9,68	0,146
pO ₂	45,2±7,34	44,1±9,83	0,163
K ⁺	5,05±0,88	5,97±2,96	0,041
Na ⁺	145±6,48	142,8±7,32	0,158
Ca ²⁺	1,44±0,13	1,35±0,15	0,041
Cl ⁻	115±6,8	116,5±7,06	0,453
Glu	5,05±2,21	5,2±2,57	0,216

Продолжение таблицы 26

Показатели	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=22)	2Б группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=26)	Уровень статистической значимости (p)
Lac	1,44±0,97	2,41±1,68	0,009
HCO ₃ ⁻	20,8±3,16	20,1±2,81	0,488
BE	-7,05±3,74	-6±2,83	0,063

Уровень калия в анализе кислотно-основного состояния был достоверно выше у детей с саккулярной стадией развития легких. Повышение калия в крови может быть следствием гиперальдостеронизма, незрелости почек, метаболического ацидоза [26]. В обеих группах детей отмечается гипокальциемия, в 2Б группе данный показатель ниже. Факторами риска возникновения гипокальциемии является асфиксия, инфекционно-септические осложнения [24]. Значения лактата были значимо выше в группе детей с саккулярной стадией развития легких. Гиперлактатемия отмечается при гипоксии и гипоперфузии либо из-за повышенной потребности в кислороде из-за проблем обмена веществ [43]. Среди нарушений кислотно-основного состояния крови зафиксировано преобладание метаболического ацидоза среди детей исследуемых групп.

В ходе исследований установлено, что уровень гемоглобина у детей с каналикулярной стадией был достоверно ниже. Это может быть обусловлено тем, что у менее зрелых новорожденных детей наблюдается повышенная скорость гемолиза. В 31,8% и 13,7% случаев у новорожденных была обнаружена анемия ($p>0,05$). Средние показатели тромбоцитов в обеих группах были в пределах нормы, тромбоцитопения отмечена в 18,1% и 27,5% случаев (таблица 27).

Таблица 27 - Показатели общего клинического анализа крови у недоношенных детей на 5-7-е сутки жизни, (M±SD)

Показатели	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=22)	2Б группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=29)	Уровень статистической значимости (p)
Гемоглобин, г/л	160±25,1	166±28,5	0,031
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,38±0,9	4,6±0,8	0,186
Гематокрит, %	47,15±8,5	48,05±8,4	0,072
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	219±95,7	239,5±91,0	0,323
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	10,36±6,8	9,4±5,8	0,451
Эозинофилы, %	6±3,2	3±2,3	0,0002
Нейтрофилы палочкояд., %	3±1,9	3,5±2,8	0,051
Нейтрофилы сегментояд., %	43±12,1	44,5±11,8	0,316
Лимфоциты, %	33,5±11,1	36,5±11,4	0,414
Моноциты, %	14±4,0	11,5±4,5	0,185

Повышение количества эозинофилов к 5-7-м суткам жизни у новорожденных 1Б группы может быть связано с явлением «красная заря выздоровления» - воспалительные явления уменьшаются, сдвиг формулы влево снижается и появляются эозинофилы [39].

При оценке динамики общего анализа крови от первых к пятым суткам выявлено, что у детей с каналикулярной стадией развития легких достоверно увеличилось количество тромбоцитов (177±61,1 на 1-е сутки и 219±95,7 на 5-7-е сутки, p<0,05).

К 30-м суткам жизни у недоношенных новорожденных отмечались достоверные различия в кислотности крови - дети 1Б группы имели более

высокую кислотность, однако параметры оставались в пределах референсных значений (таблица 28). Показатели $p\text{CO}_2$ в крови в обеих группах превышали нормативные значения, что может свидетельствовать о тяжести формирующейся бронхолегочной дисплазии [137].

Таблица 28 - Показатели газового гомеостаза и кислотно-основного состояния крови у недоношенных новорожденных на 30-е сутки жизни, ($M \pm SD$)

Показатели	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=18)	2Б группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=17)	Уровень статистической значимости (p)
pH	7,31±0,09	7,37±0,05	0,006
$p\text{CO}_2$	45,9±15,84	49,7±5,01	0,11
$p\text{O}_2$	51,85±9,91	51±12,0	0,233
K^+	5,4±0,93	5,03±1,50	0,327
Na^+	134±5,77	136,2±4,60	0,299
Ca^{2+}	1,35±0,06	1,33±0,06	0,419
Cl^-	102,5±3,79	101±3,57	0,391
Glu	5,25±1,94	5,1±2,0	0,431
Lac	1,7±0,66	1,65±1,04	0,308
HCO_3^-	22,75±2,61	24,9±3,15	0,002
BE	-2±2,30	0,15±3,40	0,002

У новорожденных с каналикулярной стадией развития легких гидрокарбонат натрия и дефицит оснований были достоверно ниже, однако сохранялись в пределах референсных значений.

При сравнении показателей газов крови и кислотно-основного состояния крови новорожденных на 5-7-е и 30-е сутки выявлено, что к 30-м суткам жизни статистически значимо повысилось парциальное давление углекислого газа (42,45±11,79 и 45,9±15,84, $p < 0,05$ в 1Б группе и 40,75±9,68 и 49,7±5,01, $p < 0,05$ во 2Б группе). Отмечено снижение уровня натрия на 3-е сутки жизни (134±5,77 и 145±6,48, $p < 0,05$ в 1Б группе и 136,2±4,60 и 142,8±7,32, $p < 0,05$ во 2Б группе).

Гипонатриемия может быть связана с истощением экскреторных возможностей почек. У детей с саккулярной стадией развития легких к 30-м суткам выявлено снижение уровня лактата ($1,65 \pm 1,04$ и $2,41 \pm 1,68$, $p < 0,05$), что может свидетельствовать о нормализации перфузии тканей и переключению на аэробный метаболизм. В динамике стабилизировался дефицит оснований, что свидетельствует о восстановлении тканевой перфузии.

У новорожденных 1Б группы к 30-м суткам жизни анемия регистрировалась в 54,4% случаев, во 2Б группе в 37,9% ($p > 0,05$). В двух случаях среди новорожденных с каналикулярной стадией развития наблюдалась тромбоцитопения (таблица 29).

Таблица 29 - Показатели общего клинического анализа крови у недоношенных детей на 30-е сутки жизни, ($M \pm SD$)

Показатели	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=22)	2Б группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=22)	Уровень статистической значимости (p)
Гемоглобин, г/л	$113,5 \pm 28,4$	$122 \pm 26,5$	0,192
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,83 \pm 1,1$	$3,865 \pm 0,8$	0,436
Гематокрит, %	$34,45 \pm 8,7$	$35,65 \pm 8,1$	0,343
Тромбоциты, $10^9/л$	$352 \pm 118,6$	$347 \pm 100,8$	0,121
Лейкоциты, $10^9/л$	$10,73 \pm 6,1$	$9,45 \pm 3,4$	0,039
Эозинофилы, %	$2 \pm 3,4$	$4 \pm 4,6$	0,052
Нейтрофилы палочкояд., %	$3 \pm 1,9$	$3 \pm 1,5$	0,275
Нейтрофилы сегментояд., %	$38 \pm 15,6$	$32,5 \pm 12,6$	0,332
Лимфоциты, %	$42,5 \pm 20,4$	$54 \pm 16,3$	0,142
Моноциты, %	$11 \pm 5,9$	$10,5 \pm 3,1$	0,094

Дети 1Б группы имели более высокие уровни лейкоцитов, при этом общие показатели были в пределах нормы.

Исследование значений клинического анализа крови выявило, что уровень гемоглобина к 30-м суткам у всех недоношенных новорожденных был статистически значимо ниже, что обусловлено недостаточностью эритропоэза или его супрессией на фоне проведения гемотрансфузий [20]. Уровни тромбоцитов к 30-м суткам значительно возросли. Среди детей с саккулярной стадией развития легких отмечено достоверное увеличение лимфоцитов в крови и снижение сегментоядерных нейтрофилов. Это может быть связано с поздним совершением лейкоцитарного перекреста.

Новорожденные 1Б группы длительное время пребывали на лечении в стационаре и были выписаны на $70 \pm 27,6$ сутки жизни, дети 2Б группы на $51,5 \pm 20,6$ сутки ($p=0,006$).

Практически все новорожденные обеих групп при выписке из стационара имели диагноз ишемия мозга тяжелой степени (P91.0) (таблица 30). Внутривентрикулярные кровоизлияния различной степени тяжести наблюдались более чем у половины детей 1Б группы, во 2Б группе практически половина детей развили ВЖК.

Таблица 30 - Перинатальные поражения ЦНС у недоношенных детей при выписке из стационара, %

Диагноз	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=22)		2Б группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=29)	
	абс	%	абс	%
Ишемия мозга тяжелой степени (P91.0)	20	90,9	21	72,4
Внутрижелудочковое кровоизлияние 2 степени (P52.1)	10	45,4	8	27,5
Внутрижелудочковое кровоизлияние 3 степени (P52.2)	4	18,1	6	20,6

Примечание: $p > 0,05$ во всех случаях

Практически каждый второй ребенок обеих групп перенес инфекцию, специфичную для перинатального периода (таблица 31). Каждый пятый новорожденный 1Б группы и каждый седьмой из 2Б группы – бактериальный сепсис.

Таблица 31 - Инфекционные заболевания недоношенных детей на момент выписки, %

Диагноз	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=22)		2Б группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=29)	
	абс	%	абс	%
Инфекция, специфичная для перинатального периода, неуточненная (P39.9)	10	45,4	14	48,2
Бактериальный сепсис новорожденного неуточненный (P36.9)	4	18,1	4	13,7
Врожденная пневмония неуточненная (P23.9)	16	72,7*	12	41,3

Примечание: * $p < 0,05$ между группами

Значительно чаще врожденная пневмония наблюдалась у детей с каналикулярной стадией развития легких.

Бронхолегочная дисплазия различной степени тяжести встречалась практически у каждого второго ребенка 1Б группы и у каждого второго из 2Б группы (таблица 32).

Таблица 32 – Заболевания дыхательной системы недоношенных детей на момент выписки, %

Диагноз	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=22)		2Б группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=29)	
	абс	%	абс	%
Бронхолегочная дисплазия (P27.1)	16	72,6	15	51,5

Продолжение таблицы 32

Диагноз	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=22)		2Б группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=29)	
	абс	%	абс	%
легкой степени тяжести	8	50	4	26,6
средней степени тяжести	8	50	10	66,6
тяжелой степени	0	0	1	6,6

Примечание: $p > 0,05$ во всех случаях

Диагноз анемия недоношенных (P61.2) регистрировался с одинаковой частотой в обеих группах (90,9% и 68,9% соответственно). В большинстве случаев развивалась тяжелая анемия, потребовавшая проведения гемотрансфузии (72,7% и 51,7% соответственно).

Статистически значимо чаще дети из 1Б группы имели диагноз синдром новорожденного от матери с гестационным диабетом (54,5% и 24,1% соответственно, $p < 0,05$).

90,9% детей с каналикулярной стадией и 75,8% с саккулярной стадией развития легких развивали ретинопатию различной степени (таблица 33).

Таблица 33 – Осложнения течения перинатального периода у недоношенных новорожденных, %

Диагноз	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=22)		2Б группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=29)	
	абс	%	абс	%
Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови у плода и новорожденного (P60)	4	18,1	2	6,8
Пневмоторакс, возникший в перинатальном периоде (P25.1)	4	18,1	2	6,8

Продолжение таблицы 33

Диагноз	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=22)		2Б группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=29)	
	абс	%	абс	%
Ретинопатия недоношенных (Н35), в том числе	20	90,9	22	75,8
-1 степени	6	30	8	36,3
-2 степени	10	50	8	36,3
-3 степени	4	20	6	27,2

Примечание: $p > 0,05$ во всех случаях

Таким образом, дети с одинаковым гестационным возрастом и массо-ростовыми показателями могут иметь различную стадию развития легких. Течение перинатального периода у новорожденных с каналикулярной стадией развития легких характеризуется более низкими баллами по шкале Апгар к 5-й минуте жизни, длительной респираторной поддержкой. Прием антибактериальных препаратов у детей 1Б группы характеризуется потребностью в назначении препаратов резерва, и более длительным приемом. Частота плазмо- и гемотрансфузии выше у детей с каналикулярной стадией. При использовании компьютерной морфометрии выявлены изменения плотности легочной ткани. Внутривентрикулярное кровоизлияние 2 степени регистрировалось чаще у новорожденных 1Б группы. Состояние газового гомеостаза отличалось низкими показателями парциального давления кислорода, связанным с низкой площадью для газообмена в легких. Показатели общего анализа крови характеризовались более низкими показателями сегментоядерных нейтрофилов и более высокими лимфоцитов у детей с саккулярной стадией развития легких. К достижению 7-х суток жизни кислотно-основное состояние крови демонстрировало снижение кислотности крови у детей 1Б группы. Дети с каналикулярной стадией развития легких нуждаются в более длительном наблюдении в условиях стационара.

4.2. Прогнозирование риска летальности у недоношенных новорожденных с различной стадией развития легких

Нами был разработан способ прогнозирования летальности у недоношенных новорожденных с различной стадией развития легких, на основании параметров определяемых в первые сутки жизни ребенка, и входящих в стандарт обследования недоношенных детей согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017 г. № 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи", а именно: оценивают массу и длину тела ребенка при рождении, данные нейросонографии (внутрижелудочковое кровоизлияние 2 степени, глубокую морфофункциональную незрелость головного мозга, тотальная ишемия) и рентгенографии (каналикулярную или саккулярную стадию развития легких, пневмопатию); показатели газового гомеостаза (парциальное давление углекислого газа ($p\text{CO}_2$) и кислорода ($p\text{O}_2$)), кислотно-основного состояния крови (рН) и уровень глюкозы с учетом способа родоразрешения матери (кесарево сечение) и последующим вычислением прогностического индекса (PI) по формуле:

для каналикулярной стадии:

$$\text{PI} = -3,531 \times X1 - 0,008 \times X2 - 3,914 \times X3 + 5,831 \times X4 + 0,139 \times X5 + 0,155 \times X6 + 0,544 \times X7 - 5,519, \text{ где}$$

$X1$ – оперативное родоразрешение (0 или 1)

$X2$ – масса тела при рождении, г

$X3$ – ВЖК 2 степени по данным НСГ в первые сутки жизни (0 или 1)

$X4$ – глубокая морфофункциональная незрелость головного мозга по данным НСГ в первые сутки жизни (0 или 1)

$X5$ – парциальное давление углекислого газа ($p\text{CO}_2$) в первый час жизни

$X6$ – парциальное давление кислорода ($p\text{O}_2$) в первый час жизни)

$X7$ – уровень глюкозы в первый час жизни

-5,519 – константа,

и при PI менее 0 делают заключение об отсутствии рисков летального исхода, а при PI более 0 прогнозируют высокий риск реализации летальности;

Чувствительность метода составляет – 76,1%, специфичность – 82,4%, диагностическая эффективность = 79,3%.

для сакулярной стадии:

$$PI = -0,23 \times X1 + 1,458 \times X2 - 4,402 \times X3 + 1,72 \times X4 + 39,413, \text{ где}$$

$X1$ – длина тела при рождении, см

$X2$ – тотальная ишемия по данным НСГ в первые сутки жизни (0 или 1)

$X3$ – уровень pH крови в первый час жизни

$X4$ – пневмопатия по рентгенографии в первые сутки жизни (0 или 1)

39,413 – константа

и при PI менее 0 делают заключение об отсутствии рисков летального исхода, а при PI более 0 прогнозируют высокий риск реализации летальности

Чувствительность метода составляет – 93,1%, специфичность – 77,8%, диагностическая эффективность = 85,4%.

Пример 1. Новорожденный ребенок от преждевременных оперативных родов в 25 недели гестации с весом 860 грамм, длиной тела 37 сантиметров. С рождения начата искусственная вентиляция легких. Диагноз при рождении: респираторный дистресс-синдром, тяжелая асфиксия при рождении, недоношенность. При поступлении в ОРИТН проведен общий, биохимический анализ крови, оценка газового гомеостаза и кислотно-основного состояния крови, НСГ и рентгенография органов грудной полости. По данным газового гомеостаза парциальное давление кислорода составило 41,9, парциальное давление углекислого газа 41,8, уровень глюкозы 4,7, по НСГ ВЖК не выявлено, имелась глубокая морфофункциональная незрелость головного мозга. С использованием данных рентгенографического исследования при помощи метода компьютерной морфометрии определена каналикулярная стадия развития легких.

По формуле определили значение прогностического индекса:

$PI = -3,531 \times 1 - 0,008 \times 860 - 3,914 \times 0 + 5,831 \times 1 + 0,139 \times 41,8 + 0,155 \times 41,9 + 0,544 \times 4,7 - 5,519 = 4,76$, что более 0, прогнозируется высокий риск летальности у недоношенного новорожденного с каналикулярной стадией развития легких.

Ребенок умер в конце первых суток жизни.

Пример 2. Новорожденный ребенок от преждевременных оперативных родов в 24 недели гестации с весом 540 грамм, ростом 26 сантиметров. С рождения начата искусственная вентиляция легких. Диагноз при рождении: респираторный дистресс-синдром, тяжелая асфиксия при рождении, недоношенность. При поступлении в ОРИТН проведен общий, биохимический анализ крови, исследование газового гомеостаза и кислотно-основного состояния крови, НСГ и рентгенография органов грудной полости. По данным газового гомеостаза парциальное давление кислорода составило 37,4, парциальное давление углекислого газа 32,1, уровень глюкозы 0,9 ммоль/л, по НСГ ВЖК 2 степени, глубокая морфофункциональная незрелость головного мозга. С использованием данных рентгенографического исследования при помощи метода компьютерной морфометрии определена каналикулярная стадия развития легких.

По формуле определили значение прогностического индекса:

$PI = -3,531 \times 1 - 0,008 \times 640 - 3,914 \times 1 + 5,831 \times 1 + 0,139 \times 32,1 + 0,155 \times 37,4 + 0,544 \times 0,9 - 5,519 = -0,704$, что менее 0, прогнозируется низкий риск летальности у недоношенного новорожденного с каналикулярной стадией развития легких.

Ребенок выписан домой в возрасте 103 суток жизни.

Пример 3. Новорожденный ребенок от преждевременных оперативных родов в 26 недели гестации с весом 1040 грамм, ростом 35 сантиметров. С рождения начата искусственная вентиляция легких. Диагноз при рождении: респираторный дистресс-синдром, тяжелая асфиксия при рождении, недоношенность. При поступлении в ОРИТН проведен общий, биохимический анализ крови, исследование газового гомеостаза и кислотно-основного состояния крови, НСГ и рентгенография органов грудной полости. По данным газового гомеостаза кислотность крови составила 7,136, по НСГ тотальная ишемия, по рентгенографии пневмопатии не выявлено. С использованием данных рентгенографического исследования при помощи метода компьютерной морфометрии определена саккулярная стадия развития легких.

По формуле определили значение прогностического индекса:

$PI = -0,23 \times 35 + 1,458 \times 1 - 4,402 \times 7,136 + 1,72 \times 0 + 39,413 = 1,408$, что более 0, прогнозируется высокий риск летальности у недоношенного новорожденного с сакулярной стадией развития легких.

Ребенок умер на пятые сутки жизни.

Пример 4. Новорожденный ребенок от преждевременных оперативных родов в 26 недели гестации с весом 740 грамм, ростом 33 сантиметра. С рождения начата искусственная вентиляция легких. Диагноз при рождении: респираторный дистресс-синдром, тяжелая асфиксия при рождении, недоношенность. При поступлении в ОРИТН проведен общий, биохимический анализ крови, исследование газового гомеостаза и кислотно-основного состояния крови, НСГ и рентгенография органов грудной полости. По данным газового гомеостаза и кислотно-основного состояния pH крови составила 7,375, по НСГ тотальной ишемии не выявлено, при проведении рентгенографии пневмопатии не выявлено. С использованием данных рентгенографического исследования при помощи метода компьютерной морфометрии определена сакулярная стадия развития легких.

По формуле определили значение прогностического индекса:

$PI = -0,23 \times 33 + 1,458 \times 1 - 4,402 \times 7,375 + 1,72 \times 0 + 39,413 = -0,64$ что менее 0, прогнозируется низкий риск летальности у недоношенного новорожденного с сакулярной стадией развития легких.

Ребенок выписан домой в возрасте 109 суток жизни.

Таким образом, заявленный способ прогнозирования летального исхода у недоношенных детей с различной степенью развития легких имеет ряд преимуществ.

1. Риск летального исхода для новорожденных с различными стадиями развития легких можно рассчитать благодаря данному методу.

2. Предлагаемый метод позволяет врачу, начиная с первых дней жизни ребенка, оценить вероятность летального исхода и скорректировать тактику наблюдения и терапии.

4.3. Прогнозирование бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с различной стадией развития легких

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – является специфическим осложнением, развивающимся у недоношенных новорожденных и проявляющееся фиброзными изменениями в легочной ткани, кислородной зависимостью к достижению 36 недель постконцептуального возраста [21].

Респираторная система является наиболее уязвимой и подвержена наибольшему количеству осложнений в первые дни жизни.

Причиной возникновения дыхательных нарушений у недоношенных детей являются незрелые легкие плода, которые являются фоном для формирования транзиторного тахипноэ (P22.1), врожденной пневмонии (P23), бронхолегочной дисплазии (P27.1), респираторного дистресс-синдрома (P22.0) [66]. Структура патологии детей, имеющих очень низкую и экстремально низкую массой тела при рождении, перенесших реанимационные мероприятия и прошедших через отделение интенсивной терапии, основана на совершенствовании методов лечения: в частности, применение сурфактанта снизило выраженность респираторного дистресс-синдрома и бронхолегочной дисплазии. [32]. В основе развития БЛД лежит совокупность нескольких факторов: незрелость сурфактантной системы, травма, токсическое действие кислорода, внутриутробная инфекция, хориоамнионит и пневмония в неонатальном периоде.

Нами был разработан способ прогноза бронхолегочной дисплазии у детей с каналикулярной или сакулярной стадией развития легких, на основе комплексной оценки данных анамнеза, физикального, рентгенографического, ультразвукового и лабораторного исследования с использованием метода математического моделирования, отличающийся тем, что оценивают гестационный возраст и массу при рождении, данные нейросонографии (внутрижелудочковое кровоизлияние 1, 2 степени) и рентгенографии (каналикулярную или сакулярную стадию развития легких, задержку резорбции фетальной жидкости, отека легких); показатели газового гомеостаза (парциальное

давление кислорода (pO_2)), уровень K^+ , PLT, непрямого билирубина и СРБ с последующим вычислением прогностического индекса (PI) по формуле:

Для каналикулярной стадии:

$$PI = -6,044 \times X1 - 185,731 \times X2 + 619,297 \times X3 - 4180,62 \times X4 - 15,035 \times X5 + 2728,331 \times X6 + 10440,495, \text{ где:}$$

$X1$ – вес при рождении в граммах

$X2$ – оценка по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, баллы

$X3$ – ВЖК 1 степени по данным НСГ в первые сутки жизни (0 или 1)

$X4$ – введение сурфактанта (0 или 1)

$X5$ – парциальное давление кислорода (pO_2) в первый час жизни

$X6$ – наличие задержки резорбции фетальной жидкости по данным рентгенографии в первые сутки жизни (0 или 1)

10440,495 – константа,

при PI менее 0 делают заключение об отсутствии прогностических признаков развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных с каналикулярной стадией развития легких, а при PI более 0 прогнозируют развитие БЛД.

Чувствительность метода составляет – 100%, специфичность – 100%, диагностическая эффективность = 75,7%.

Для саккулярной стадии:

$$PI = -5,718 \times X1 - 17,567 \times X2 + 8,696 \times X3 - 0,078 \times X4 - 17,413 \times X5 - 0,876 \times X6 + 0,386 \times X7 + 141,112, \text{ где:}$$

$X1$ – срок гестации в неделях

$X2$ – ВЖК 2 степени по данным НСГ в первые сутки жизни (0 или 1)

$X3$ – уровень K^+ в первый час жизни, ммоль/л

$X4$ – уровень PLT в первом анализе крови, $10^9/\text{л}$

$X5$ – наличие отека легких по данным рентгенографии в первые сутки жизни (0 или 1)

$X6$ – уровень непрямого билирубина в первом биохимическом анализе крови, мкмоль/л

X7 – уровень СРБ в первом биохимическом анализе крови, мг/л

141,112 – константа,

при PI менее 0 делают заключение об отсутствии прогностических признаков развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных с саккулярной стадией развития легких, а при PI более 0 прогнозируют развитие БЛД.

Чувствительность метода составляет – 94,4%, специфичность – 100%, диагностическая эффективность = 95%.

Пример 1. Новорожденный ребенок от преждевременных оперативных родов в 27 недели гестации с весом 1040 грамм, оценка по шкале Апгар 3/5 баллов. С рождения начата искусственная вентиляция легких. Диагноз при рождении: респираторный дистресс-синдром, тяжелая асфиксия при рождении, недоношенность. При поступлении в ОРИТН введен сурфактант в дозе 200 мг/кг, проведен общий, биохимический анализ крови, исследование газового гомеостаза и кислотно-основного состояния крови, НСГ и рентгенография органов грудной полости. По данным газового гомеостаза pO_2 составило 52,2, при проведении нейросонографии ВЖК не выявлено, по данным рентгенографического исследования - задержка резорбции фетальной жидкости. С использованием данных рентгенографического исследования при помощи метода компьютерной морфометрии определена каналикулярная стадия развития легких.

По формуле определили значение прогностического индекса:

$PI = -6,044 \times 1040 - 185,731 \times 5 + 619,297 \times 0 - 4180,62 \times 1 - 15,035 \times 52,2 + 2728,331 \times 1 + 10440,495 = 1839,91$, что больше 0 и свидетельствует о наличие прогностических признаков развития БЛД у новорожденного с каналикулярной стадией развития легких.

Пример 2. Новорожденный ребенок от преждевременных оперативных родов в 28 недели гестации с весом 1090 грамм, оценка по шкале Апгар 3/5 баллов. С рождения начата искусственная вентиляция легких. Диагноз при рождении: респираторный дистресс-синдром, тяжелая асфиксия при рождении, недоношенность. При поступлении в ОРИТН введен сурфактант в дозе 200 мг/кг, проведен общий, биохимический анализ крови, исследование газового гомеостаза

и кислотно-основного состояния крови, НСГ и рентгенография органов грудной полости. По данным газового гомеостаза парциальное давление кислорода составило 36,9, по НСГ ВЖК не выявлено, по рентгенографии - задержки резорбции фетальной жидкости не выявлено. С использованием данных рентгенографического исследования при помощи метода компьютерной морфометрии определена каналикулярная стадия развития легких.

$PI = -6,044 \times 1090 - 185,731 \times 5 + 619,297 \times 0 - 4180,62 \times 1 - 15,035 \times 36,9 + 2728,331 \times 0 + 10440,495 = -1811,4$, что меньше 0 и свидетельствует об отсутствии прогностических признаков развития БЛД у новорожденного с каналикулярной стадией развития легких.

Пример 3. Новорожденный ребенок от преждевременных оперативных родов в 25 недель гестации с весом 960 грамм, оценка по шкале Апгар 1/3 баллов. С рождения начата искусственная вентиляция легких. Диагноз при рождении: респираторный дистресс-синдром, тяжелая асфиксия при рождении, недоношенность. При поступлении в ОРИТН введен сурфактант в дозе 200 мг/кг, проведен общий, биохимический анализ крови, исследование газового гомеостаза и кислотно-основного состояния крови, НСГ и рентгенография органов грудной полости. По данным газового гомеостаза уровень K^+ составил 5,94 ммоль/л, уровень непрямого билирубина 38,3 мкмоль/л, СРБ – 4,3 мг/л, уровень PLT 208 на $10^9/л$, по НСГ ВЖК не выявлено, по рентгенографии отек легких. С использованием данных рентгенографического исследования при помощи метода компьютерной морфометрии определена сакулярная стадия развития легких.

$PI = -5,718 \times 25 - 17,567 \times 0 + 8,696 \times 5,94 - 0,078 \times 208 - 17,413 \times 1 - 0,876 \times 38,3 + 0,386 \times 4,3 + 141,112 = -15,712$, что меньше 0 и свидетельствует об отсутствии прогностических признаков развития БЛД у новорожденного с сакулярной стадией развития легких.

Пример 4. Новорожденный ребенок от преждевременных оперативных родов в 27 недель гестации с весом 990 грамм, оценка по шкале Апгар 2/4 баллов. С рождения начата искусственная вентиляция легких. Диагноз при рождении: респираторный дистресс-синдром, тяжелая асфиксия при рождении,

недоношенность. При поступлении в ОРИТН введен сурфактант в дозе 200 мг/кг, проведен общий, биохимический анализ крови, исследование газового гомеостаза и кислотно-основного состояния крови, НСГ и рентгенография органов грудной полости. По данным газового гомеостаза уровень K^+ составил 8,7 ммоль/л, уровень непрямого билирубина 14,7 мкмоль/л, СРБ – 38,1 мг/л, уровень PLT 298 на 10^9 /л, по НСГ ВЖК 2 степени, по рентгенографии отек легких не выявлено. С использованием данных рентгенографического исследования при помощи метода компьютерной морфометрии определена сакулярная стадия развития легких.

$PI = -5,718 \times 26 - 17,567 \times 1 + 8,696 \times 8,7 - 0,078 \times 298 - 17,413 \times 0 - 0,876 \times 14,7 + 0,386 \times 38,1 + 141,112 = 23,39$, что больше 0 и свидетельствует о наличии прогностических признаков развития БЛД у новорожденного с сакулярной стадией развития легких.

Данный метод имеет преимущества, которые позволяют прогнозировать развитие бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с различной степенью развития легких.

1. В результате использования данного способа можно прогнозировать развитие бронхолегочной дисплазии у новорожденного с различной степенью зрелости легких.

2. Выполнение предлагаемого способа позволяет врачу, начиная с самых первых дней жизни ребенка, оценить вероятность развития бронхолегочной патологии, назначить адекватное лечение и скорректировать тактику наблюдения.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ЦИТОКИНОВ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С РАЗЛИЧНОЙ СТАДИЕЙ РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ

5.1. Определение уровней цитокинов

В настоящем исследовании были изучены уровни цитокинов и факторов роста у недоношенных новорожденных при рождении. Кровь для исследования набиралась из пуповины ребенка в родильном зале.

Наиболее значимой ролью фактора роста фибробластов является участие в клеточной организации, формировании и развитии мозга, сердца, внутреннего уха, глаз и костей плода. FGF также является одним из основных активаторов ангиогенеза и ремоделирования сосудов. Исследование уровня фактора роста фибробластов показало статистически значимые различия среди групп исследования. Так у детей с каналикулярной стадией развития легких фактор FGF был значимо выше (123,8 [90,9;144,6] и 75,5 [58,5;99,4], $p < 0,05$). Согласно исследованиям, экспрессия фактора роста фибробластов увеличивается в конце псевдогландулярной стадии, когда происходит наиболее активный рост и ветвление структур легких и к концу каналикулярной стадии экспрессия FGF снижается (таблица 34) [87].

Таблица 34 - Показатели цитокинов и факторов роста в пуповинной крови новорожденных, Q1-Q3

Показатели	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=22)	2Б группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=29)	Уровень статистической значимости (p)
FGF, пг/мл	123,8 [90,9;144,6]	75,5 [58,5;99,4]	0,006
IGF, пг/мл	20,6 [12,3;63,5]	16,4 [12,3;22,5]	0,029
TNF- α , пг/мл	13,5 [11,7;14,7]	4,6 [3,7;8,4]	<0,0001
IL-8, пг/мл	34,0 [28,9;133,3]	65,2 [31,3;92,01]	0,416
VEGF-A, пг/мл	583,5 [472,9;711,5]	484,7 [206,8;966,7]	0,455
NSE, мкг/л	88,0 [78,2;106,4]	7,4 [4,4;38,5]	<0,0001

Продолжение таблицы 34

Показатели	1Б группа (новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, n=22)	2Б группа (новорожденные с саккулярной стадией развития легких, n=29)	Уровень статистической значимости (p)
ПКТ, нг/мл	0,089 [0,065;0,106]	0,118 [0,074;0,141]	0,051

Инсулиноподобный фактор роста способствует пролиферации клеток, их выживанию и апоптозу, накоплению гликогена, активации синтеза белка, увеличивает выживаемость клеток и ускоряет заживление тканей после повреждений. Уровень экспрессии IGF был достоверно выше у новорожденных 1Б группы (20,6 [12,3;63,5] и 16,4 [12,3;22,5], $p<0,05$). Согласно исследованиям, инактивация IGF во время развития легких у мышей приводит к нарушению прогрессирования развития от каналикулярных структур к саккулярным [88].

Фактор некроза опухоли играет ключевую роль в остром воспалении и может приводить к разным формам легочного повреждения. Исследование уровня TNF- α показало, что у детей с каналикулярной стадией развития легких экспрессия данного цитокина была значительно выше (13,5 [11,7;14,7] и 4,6 [3,7;8,4] $p<0,05$), что может свидетельствовать о внутриутробной формирующейся патологии легких и характеризовать тяжесть их повреждения [10].

Диагностически значимым маркером гипоксически-ишемических повреждений центральной нервной системы является нейроспецифическая енолаза (NSE). По данным литературы, увеличение концентрации NSE в сыворотке крови может служить маркером повреждения клеточных мембран нейронов головного мозга. Согласно результатам нашего исследования у новорожденных с менее зрелыми легкими показатель NSE был статистически выше (88,0 [78,2;106,4] и 7,4 [4,4;38,5], $p<0,05$). Следовательно, повышение NSE может свидетельствовать о нарушении нейрорегуляции процесса развития легких у внутриутробного плода.

У недоношенных новорожденных, повышение уровня прокальцитонина может быть связано и с неинфекционными процессами, такими как развитие респираторного дистресс-синдрома [127]. У исследуемых новорожденных выявлено, что дети с каналикулярной стадией развития легких имели достоверно более высокие показатели ПКТ, чем с саккулярной (0,089 [0,065;0,106] и 0,118 [0,074;0,141], $p < 0,05$). Данные литературы подтверждают, что повышенный уровень прокальцитонина может служить ранним индикатором РДС [131].

При сопоставлении цитокинового статуса новорожденных с различной стадией развития легочной ткани обнаружено, что гестационный возраст ребенка при каналикулярной стадии развития был положительно взаимосвязан: с уровнем FGF ($r=0,46$, $p=0,0299$) и отрицательно с содержанием NSE ($r=-0,60$, $p=0,003$) и прокальцитонина ($r=-0,58$, $p=0,006$), у детей с саккулярной стадией развития, данных корреляций не выявлено. Наличие врожденной пневмонии у ребенка с каналикулярной стадией развития легких положительно коррелировало с концентрацией NSE ($r=0,34$, $p=0,028$), прокальцитонином ($r=0,34$, $p=0,032$) и FGF ($r=0,38$, $p=0,049$) при саккулярной стадии развития – наличие пневмонии-уровень IGF ($r=0,51$, $p=0,008$). У детей с каналикулярной стадией развития легких обнаружены умеренная положительная взаимосвязь субкортикальной ишемии с уровнем TNF- α ($r=0,42$, $p=0,006$) и отрицательная с содержанием NSE ($r=-0,52$, $p=0,0008$). Анемия тяжелой степени отрицательно коррелировала с уровнем VEGF ($r=-0,60$, $p=0,0044$), БЛД – положительно с содержанием IGF ($r=0,71$, $p=0,0001$) и уровнем TNF- α ($r=0,42$, $p=0,0006$), при саккулярной стадии развития легких корреляций не выявлено (рисунок 12).

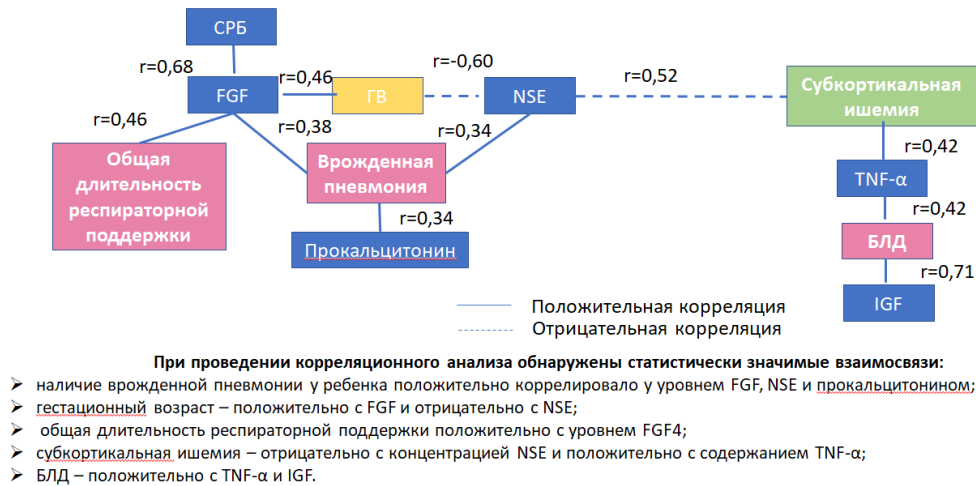


Рисунок 12 - Корреляционные взаимосвязи между медиаторами межклеточного взаимодействия и клиническими показателями, $p < 0,05$ во всех случаях

Уровень сегментоядерных нейтрофилов на 1-е сутки жизни положительно коррелировал с содержанием FGF ($r=0,51$, $p=0,015$) и отрицательно с относительным числом лимфоцитов ($r=-0,47$, $p=0,03$), Общая длительность респираторной поддержки коррелировала ($r=0,46$, $p=0,031$) с уровнем FGF.

Исследование результатов лабораторных данных показало наличие статистически значимых взаимосвязей между показателями КОС и цитокинами (таблица 35).

Таблица 35. Корреляционные взаимосвязи между показателями КОС и медиаторами воспаления у детей с каналикулярной стадией развития легких

Корреляционные пары		Коэффициент корреляции Спирмена	P	Корреляционные пары		Коэффициент корреляции Спирмена	P
1-е сутки				5-7 сутки			
IGF	Na ⁺	0,48	0,024	IGF	Na ⁺	0,48	0,024
NSE	pH	0,58	0,005		pCO ₂	0,60	0,003
	HCO ₃	0,50	0,017		Glu	0,46	0,042
TNF	HCO ₃	-0,52	0,012	NSE	BE	-0,54	0,013
	BE	-0,44	0,04	VEGF	pH	-0,67	0,012
ПКТ	pCO ₂	-0,59	0,004				
	K ⁺	0,69	0,000				

При саккулярной стадии развития легких на 1-е сутки глюкоза-ПКТ ($r=0,480$, $0,044$), HCO_3^- - VEGF-A ($-0,50$, $p=0,015$), HCO_3^- - NSE ($-0,49$, $p=0,037$). На 5-7 сутки жизни взаимосвязей не выявлено.

Таким образом, уровни цитокинов и факторов роста у новорожденных с различной стадией развития легких имеют отличия, проявляющиеся в повышении экспрессии факторов роста у детей с каналикулярной стадией развития легких и снижении при саккулярной. Полученные данные об уровнях экспрессии цитокинов и факторов роста могут быть использованы для определения степени зрелости легких у новорожденных при рождении.

5.2. Способ определения степени зрелости легких недоношенных новорожденных

Морфофункциональная незрелость легких, проявляющаяся в нарушении процесса альвеоляризации и снижения продукции сурфактанта, является одной из основных причин заболеваемости и смертности недоношенных новорожденных. Следовательно, необходимо проведение поиска новых эффективных, простых и понятных критериев для определения степени зрелости легких.

Целью изобретения явилась разработка способа прогнозирования степени зрелости легких недоношенных новорожденных путем определения параметров, входящих в стандарт обследования новорожденных согласно приказу Минздрава России от 10.05.2017 N 203н. "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи, уровня экспрессии цитокинов и определения плотности легочной ткани с использованием программы ImageJ для вычисления прогностического индекса.

Для определения степени зрелости легких была создана математическая модель, которая включает в себя концентрацию ионов Na^+ в газах крови в первый час жизни новорожденного, показатель гематокрита в анализе крови в первые часы жизни, уровень экспрессии цитокина TNF (в пг/мл) в пуповинной крови и значения плотности легочной ткани в латеральной точке 6-го межреберья,

измеренного с использованием программы ImageJ с последующим определением прогностического индекса (PI) по формуле:

$$PI = -6,9975 + 0,04388 \times X1 - 0,005751 \times X2 + 0,005388 \times X3 + 0,04879 \times X4,$$

где:

X1 - уровень Na^+ в газах крови в первый час жизни новорожденного

X2 – уровень гематокрита в анализе крови новорождённого, взятом в первый час жизни

X3 – уровень max плотности в латеральной точке 6-го межреберья

X4 - уровень экспрессии цитокина TNF в пуповинной крови (в пг/мл)

-6,9975 – Const

при PI более 0 прогнозируют каналикулярную стадию развития легких, а при PI менее 0 делают заключение о саккулярной стадии.

Чувствительность предлагаемого способа составляет 100%, специфичность – 100%.

Пример 1.

Новорожденный ребенок со сроком гестации 29 недель. При рождении ребенку начата респираторная поддержка методом ИВЛ. Уровень Na^+ в первый час жизни составил 135,8, гематокрит 50, уровень экспрессии цитокина TNF в пуповинной крови 14,78 пг/мл, плотность легочной ткани в латеральной точке 6-го межреберья 183. На основании внесения данных переменных в программу проводится вычисление степени зрелости легких (рисунок 13).

Уровень цитокина TNF в (пг/мл):

14.78

Уровень Na^+ в газах крови в первый час жизни:

135.8

Уровень гематокрита в первом анализе крови:

50

MAX Показатель плотности легочной ткани в латеральной точки шестого межреберья:

183

Каналикулярная стадия

Расчет

Рисунок 13 - Определение степени зрелости по компьютерной модели
(каналикулярная стадия развития легких)

Пример 2.

Новорожденный ребенок со сроком гестации 30 недель. При рождении ребенку начата респираторная поддержка методом ИВЛ. Уровень Na^+ в первый час жизни составил 128, гематокрит 45,2, уровень экспрессии цитокина TNF в пуповинной крови 11,6 пг/мл, плотность легочной ткани в латеральной точке бе-го межреберья 130. На основании внесения данных переменных в программу проводится вычисление степени зрелости легких (рисунок 14).

Уровень цитокина TNF в (пг/мл):
11.6

Уровень Na^+ в газах крови в первый час жизни:
128

Уровень гематокрита в первом анализе крови:
45.2

МАХ Показатель плотности легочной ткани в латеральной точки шестого межреберья:
130

Саккулярная стадия

Расчет

Рисунок 14 - Определение степени зрелости по компьютерной модели
(саккулярная стадия развития легких).

5.2.1. Алгоритм дополнительного обследования недоношенных новорожденных

В результате проведенного исследования, были получены данные, позволяющие определить степень зрелости легких недоношенных детей, что позволило создать алгоритм обследования недоношенных новорожденных (рисунок 15).

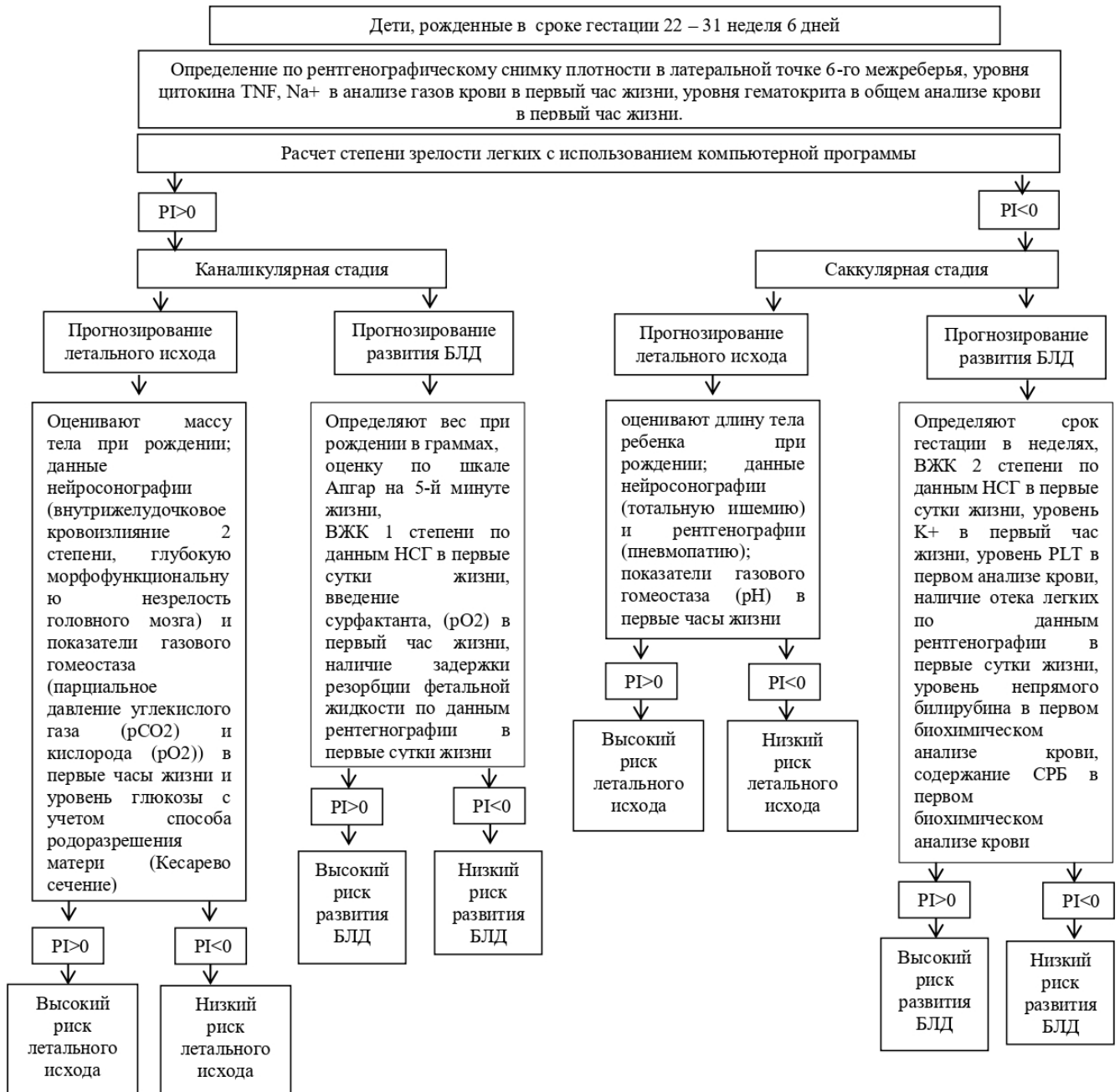


Рисунок 15 - Алгоритм дополнительного обследования недоношенных новорожденных

Учитывая, что период полувыведения препаратов экзогенного сурфактанта составляет 67 часов, а собственная система сурфактанта недоношенного новорожденного с каналикулярной стадией развития легких не способна для восполнения недостающего поверхностно-активного вещества и обеспечения стабильности альвеолярной структуры за счет снижения поверхностного натяжения, то мы считаем целесообразным проводить повторное введение

препаратов экзогенного сурфактанта детям с менее зрелыми легкими на 3-4-е сутки для профилактики возникновения осложнений со стороны бронхолегочной и нервной систем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Улучшение качества жизни недоношенных новорожденных является одним из приоритетных направлений современной медицины. Рождение детей в сроке экстремальных преждевременных родов ставит перед практическими врачами вопрос не только о проведении реанимации таких новорожденных, но и вопрос том, насколько функционально зрелые органы и системы у этих детей и на какой стадии развития они находятся.

В настоящее время достаточно подробно описаны стадии развития легких плода. Однако, источников, содержащих информацию о возможности определения зрелости легких у уже рожденного ребенка крайне мало, а те, что описаны либо являются инвазивными, либо слишком дорогостоящими. Изучение методов определения степени зрелости легких у новорожденного ребенка позволит выявить особенности течения перинатального периода у этих детей.

Для достижения поставленной цели и решения задач, проведена двухэтапная система исследования. На первом этапе было проведено ретроспективное сравнительное клиническое и лабораторное обследование 169 недоношенных детей, рожденных в сроке 22-31,6 недель гестации, с летальным исходом в неонатальном периоде. В исследование вошли 118 детей, имеющих цифровой рентгеновский снимок. Эти дети были подразделены на группы в зависимости от стадии развития легких, определенной при патоморфологическом исследовании. На втором этапе проведено проспективное, сплошное когортное, сравнительное исследование двух групп детей с благоприятным исходом, родившихся в сроке 22-31,6 недель гестации с различной стадией развития легких, определенной методом компьютерной морфометрии.

В ходе проведенного исследования выявлено, что дети с каналикулярной стадией были рождены от матерей старше 30 лет. Данные литературы свидетельствуют о сдвиге пика рождения первого и второго ребенка в период за 30 лет. По данным литературы, женщины возрастной группы от 30 до 39 лет склонны к рождению недоношенного ребенка [60]. У детей с саккулярной стадией

развития легких возраст матерей колебался от 19 до 41 года. Течение периода гестации у матерей, родивших новорожденных с каналикулярной стадией развития легких осложнялось наличием артериальной гипертензии, существовавшей до беременности (45,4% и 17,2% соответственно, $p < 0.05$). У матерей, родивших детей с саккулярной стадией развития легких период экстрагенитальная патология была представлена наличием хронического пиелонефрита (1,6% и 16,9% соответственно, $p < 0,05$). Гипертензивные расстройства у матери, в том числе развитие преэклампсии, согласно данным литературы, приводят к повышению риска преждевременных родов и развитию респираторного дистресс-синдрома и транзиторного тахипноэ новорожденных [50].

Нарушение маточно-плацентарного кровотока и развитие хронической фето-плацентарной недостаточности детектировались в исследуемых группах более чем у половины женщин. НМПК и ХФПН приводят к возникновению синдрома задержки роста плода [9]. Хроническое нарушение маточно-плацентарного кровотока проявляется в снижении доставки крови плоду и может возмещаться за счет шунтирования крови, насыщенной кислородом, через венозный проток в систему мозгового кровообращения, что приводит к развитию СЗРП. Нарушение кровотока у плода в критические периоды его развития вызывает сбой процесса ангиогенеза и, как следствие, нарушению развития легких [19].

Достоверно чаще у матерей детей с каналикулярной стадией развития легких наблюдалось развитие кольпита во время настоящей беременности (36,3% и 3,4% соответственно, $p < 0,05$). Наличие кольпита может приводить к таким осложнениям беременности, как преждевременные роды, выкидыши, хориоамнионит и задержка роста плода [54].

Для женщин, родивших детей с каналикулярной стадией развития легких, характерно наличие вторых и более родов (81,8% и 51,7% соответственно, $p < 0,05$), большинство матерей, родивших детей с саккулярной стадией были первородящими (18,1% и 48,2% соответственно, $p < 0,05$).

В ходе проведения исследования установлено, что дети с различной стадией развития легких и неблагоприятным исходом отличались по гестационному возрасту и массо-ростовым показателям, в отличие от детей с благоприятным исходом, показатели которых были сопоставимы. Это свидетельствует о том, что данные параметры не являются значимыми при определении степени зрелости легких.

Дети с каналикулярной стадией развития легких в 90,9% случаев с рождения получали респираторную поддержку методом искусственной вентиляции легких. Согласно данным литературы потребность в ИВЛ тем больше, чем меньше гестационный возраст при рождении, однако в нашем исследовании показано, что срок родоразрешения не всегда играет решающую роль в определении потребности ребенка в проведении ИВЛ, а связан со стадией развития легких [56,57]. Детям с каналикулярной стадией развития легких чаще требовалось проведение респираторной поддержки с использованием назальных канюль ($15 \pm 17,2$ и $11 \pm 10,3$ соответственно, $p < 0,05$). Оценка по шкале Апгар в этой группе детей показала снижение баллов на уровне тенденции на 1-й минуте жизни ($3[2;3]$ и $3[2;5]$ соответственно, $p > 0,05$), и статистически значимо на 5-й минуте ($5[4,25;5]$ и $5[5;7]$ соответственно, $p < 0,05$).

Новорожденные с каналикулярной стадией развития легких, согласно нашему исследованию, требовали более длительного курса антибактериальной терапии. Особенности строения легких в виде пористости альвеолярной стенки способствует проникновению инфекционных агентов во время каналикулярной стадии [120].

Дети с каналикулярной стадией развития легких, достоверно чаще требовали проведения плазмотрансфузий по сравнению с детьми с саккулярной стадией (83,0% и 67,7% соответственно, $p < 0,05$). Гемотрансфузия проводилась более чем половине детей обеих групп исследования (67,7% и 54,2% соответственно, $p > 0,05$). Развитие анемии связано с меньшей продолжительностью жизни эритроцитов, замедленным эритропоэзом,

флеботомическими потерями, большим приростом ОЦК у недоношенных детей [20].

Глубокую морфо-функциональную незрелость головного мозга чаще имели дети с каналикулярной стадией развития легких (79,6% и 42,3% соответственно, $p<0,05$). Более 80% недоношенных детей развивали субкортикальную ишемию. Внутривентрикулярные кровоизлияния 2-й степени статистически значимо чаще регистрировались среди выживших детей с каналикулярной стадией развития легких, что соответствует данным литературы [1,100].

Дыхательная недостаточность имеет ведущее место в структуре патологии у недоношенных детей и развивается вследствие морфо-функциональных особенностей респираторной системы [34]. В среднем 70,2% новорожденных с благоприятным и 36,4% с неблагоприятным исходом развивали РДС. Каждый пятый ребенок с каналикулярной стадией развития легких и каждый седьмой ребенок с саккулярной стадией имели при рождении пневмонию.

Оценка газового гомеостаза на первые сутки жизни показала достоверное снижение парциального давления кислорода ($40,8\pm 9,77$ и $46,2\pm 15,80$ соответственно, $p<0,05$), бикарбоната ($19,4\pm 2,85$ и $21\pm 2,99$ соответственно, $p<0,05$) и дефицит оснований ($-6,6\pm 3,45$ и $-5\pm 3,67$ соответственно, $p<0,05$) у недоношенных новорожденных с каналикулярной стадией развития легких, что соотносится с данными литературы [73,128].

Новорожденные с саккулярной стадией развития легких имели более низкие показатели натрия ($135,6\pm 2,12$ и $134\pm 3,64$ соответственно, $p<0,05$), однако следует отметить, что гипонатриемия отмечалась в обеих группах. Это состояние может быть связано с нарушением экскреторных возможностей почек, синдромом неадекватной повышенной секреции антидиуретического гормона [25].

В гематологических показателях в первые часы жизни не выявлено достоверных отличий в исследуемых группах по уровням гемоглобина, гематокрита и эритроцитов, уровень сегментоядерных нейтрофилов был статистически ниже, а уровень лимфоцитов выше у детей с саккулярной стадией развития легких, что свидетельствует о нарушении соотношения

нейтрофилы/лимфоциты. По биохимическим показателям в обеих группах выявлена гипопроотеинемия, гипогликемия.

К 5-7 суткам жизни у новорожденных с каналикулярной стадией развития легких в показателях КОС наблюдалось повышение ионов калия и кальция и снижение уровня лактата. В гемограмме – сниженное содержание гемоглобина и повышение относительного количества эозинофилов.

В динамике перинатального периода к 30-м суткам жизни рентгенография характеризовалась выявлением высокого процента пневмоний и бронхолегочной дисплазии у новорожденных, которая в 2 раза чаще развивалась у детей с каналикулярной стадией развития легких, что соответствует данным зарубежным авторам [96,113].

К концу раннего неонатального периода общий анализ крови у детей с каналикулярной стадией развития легких характеризовался повышением уровня лейкоцитов. При оценке динамики общего анализа крови от первых к пятым суткам выявлено, что у детей с каналикулярной стадией развития легких достоверно увеличилось количество тромбоцитов. Показатели парциального давления углекислого газа в крови к 30-м суткам в обеих группах новорожденных были выше нормативных значений, что, согласно данным литературы, может свидетельствовать о тяжести формирующейся бронхолегочной дисплазии [82,137]. Необходимо отметить, что у детей с каналикулярной стадией развития легких гидрокарбонат натрия и дефицит оснований были достоверно ниже.

При иммуногистохимическом исследовании установлено снижение уровня экспрессии антиангиогенного VEGF-R1 в эпителии бронхов и альвеолоцитах (0 [0;0,5] и 1 [1;2] соответственно, $p < 0,05$), что свидетельствует об интенсификации процессов васкуляризации у детей с каналикулярной стадией развития легких. Уменьшение уровня экспрессии рецепторов CD3+ у новорожденных 1А группы (9 [6;13,5] и 12 [7;20,5] соответственно, $p < 0,05$), указывало на недостаточность Т-системы местного иммунитета. Экспрессия сурфактантного белка SP-B и SP-C, была достоверно ниже у детей с каналикулярной стадией развития легких, что может приводить к уменьшению альвеол, развитию ателектазов, снижению

комплаенса легких. Новорожденные с каналикулярной стадией развития легких находились в условиях стационара достоверно дольше, чем дети с саккулярной стадией ($70 \pm 27,6$ и $51,5 \pm 20,6$ соответственно, $p < 0,05$). Статистически значимо чаще у новорожденных с каналикулярной стадией развития легких на момент выписки имели в составе диагноза перенесенную врожденную пневмонию (72,7% и 41,3% соответственно, $p < 0,05$), что согласуется с данными зарубежных авторов о большей восприимчивости незрелых легких для проникновения инфекции [120].

Диагноз синдром новорождённого от матери с гестационным диабетом регистрировался преимущественно у новорожденных с каналикулярной стадией развития и неблагоприятным исходом (54,5% и 24,1% соответственно, $p < 0,05$). По данным литературы, инсулин в нормальных референсных значениях является индуктором для продукции сурфактанта, а высокий уровень может явиться ингибитором. У новорожденных от матерей с сахарным диабетом происходит распад гликогена, что приводит к нарушению снабжения альвеолоцитов 2-го порядка углеводами и синтеза сурфактанта, что обуславливает риск развития респираторной патологии [19].

В нашем исследовании изучены уровни экспрессии цитокинов и факторов роста у новорожденных с благоприятным исходом и различной стадией развития легких стадией развития легких.

Уровни фактора роста фибробластов у детей 1Б группы были значимо выше, чем у детей с более зрелыми легкими ($123,8$ [$90,9; 144,6$] и $75,5$ [$58,5; 99,4$] соответственно, $p < 0,05$), что свидетельствует о повышении экспрессии FGF в конце псевдогландулярной стадии и снижении к концу каналикулярной, что соотносится с данными литературы [87].

Уровни инсулиноподобного фактора роста у детей с каналикулярной стадией развития были выше ($20,6$ [$12,3; 63,5$] и $16,4$ [$12,3; 22,5$] соответственно, $p < 0,05$). Зарубежные авторы получали схожие данные и при исследовании на животных, свидетельствующие о том, что инактивация IGF приводит к

нарушению процесса дифференцировки от каналикулярных структур к саккулярным [88].

Исследование уровня TNF- α показало, что у детей с каналикулярной стадией развития легких экспрессия данного цитокина была статистически значимо выше (13,5 [11,7;14,7] и 4,6 [3,7;8,4] соответственно, $p < 0,05$), что может свидетельствовать о внутриутробной формирующейся патологии легких и характеризовать тяжесть их повреждения [10].

Уровень нейроспецифической енолазы у детей с каналикулярной стадией развития легких был статистически выше (88,0 [78,2;106,4] и 7,4 [4,4;38,5] соответственно, $p < 0,05$), что коррелировало с большей частотой встречаемости у этих детей глубокой морфофункциональной незрелости головного мозга.

В нашем исследовании продемонстрировано повышение уровня прокальцитонина у новорожденных с каналикулярной стадией развития легких (0,089 [0,065;0,106] и 0,118 [0,074;0,141] соответственно, $p < 0,05$). Согласно данными литературы, повышение уровня ПКТ может быть не только в ответ на инфекционный процесс, но и так же служит ранним маркером респираторного дистресс-синдрома, характерного для менее зрелых легких [131].

При сопоставлении цитокинового статуса новорожденных с различной стадией развития легочной ткани установлено, что гестационный возраст положительно коррелирует с уровнем FGF и отрицательно с NSE и прокальцитонина. Наличие врожденной пневмонии у ребенка с каналикулярной стадией развития легких положительно коррелировало с концентрацией NSE, прокальцитонином. Обнаружены умеренная положительная взаимосвязь субкортикальной ишемии с уровнем TNF- α и отрицательная с содержанием NSE. Анемия тяжелой степени отрицательно коррелировала с уровнем VEGF.

По итогам проведенного исследования разработан способ определения степени зрелости легких:

1. Способ является неинвазивным (используется пуповинная кровь).
2. Способ позволяет определять степень зрелости легких с первых часов жизни

На основании предложенных способов была создана компьютерная программа и предложен алгоритм обследования дополнительного обследования недоношенных новорожденных со сроком гестации 22-31,6 недель.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что дети с каналикулярной стадией развития легких с летальным исходом характеризуются высокой частотой встречаемости респираторного ацидоза (18,6%), повышенным уровнем мочевины, гипергликемией (13,5%), снижением экспрессии рецепторов VEGF-R1, CD3, сурфактантных белков SP-B и SP-C в ткани легкого, развитием глубокой морфофункциональной незрелости головного мозга при рождении (79,6%), дети с сакулярной стадией – снижением уровня бикарбонатов, развитием гипогликемии (61%). Разработан способ определения степени зрелости легких с использованием метода компьютерной морфометрии на основании рентгенологических и патоморфологических исследований у недоношенных новорожденных.

2. Доказано, что тяжесть течения неонатального периода у новорожденных с каналикулярной стадией развития легких при рождении обусловлена развитием внутрижелудочковых кровоизлияний 2 степени (77,2%), высокой частотой инфекционной патологии (72,7%), длительным курсом антибактериальной терапии (35 суток) продолжительной респираторной поддержкой (67 суток у детей с каналикулярной стадией развития легких, 47 суток у новорождённых с сакулярной стадией), повышенной продукцией FGF, IGF, TNF- α , NSE и прокальцитонина; у детей с сакулярной стадией – низкими показателями сегментоядерных нейтрофилов и высокими – лимфоцитов, меньшей частотой встречаемости врожденной пневмонии (41,3%), высокими показателями натрия в крови.

3. Выявлено, что информативными показателями для определения стадии развития легких при рождении у недоношенных новорожденных являются: уровень ионов Na⁺ в анализе кислотно-основного состояния, гематокрит в общем анализе периферической крови, TNF- α в пуповинной крови.

4. Предложен алгоритм обследования недоношенных детей с различной степенью зрелости легких, что позволяет прогнозировать летальность и частоту развития бронхолегочной дисплазии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для определения степени зрелости легочной ткани новорожденным 22-31,6 недель гестационного возраста рекомендуется исследование концентрации ионов Na^+ в анализе кислотно-основного состояния, гематокрита в общем анализе периферической крови, $\text{TNF-}\alpha$ в пуповинной крови с последующим вычислением прогностического индекса (PI) с использованием компьютерной программы.

2. При прогнозировании летальности у новорожденных с каналикулярной стадией развития легких необходимо проводить определение массы тела при рождении, учитывать родоразрешение способом операции кесарева сечения, данные нейросонографии (ВЖК 2 степени, глубокая морфофункциональная незрелость головного мозга) в первые сутки жизни, исследовать показатели pCO_2 , pO_2 и глюкозы в первый час жизни с последующим вычислением прогностического индекса; с сакулярной стадией развития легких рекомендуем определять длину тела при рождении, использовать данные нейросонографии (тотальная ишемия), рентгенографии (пневмопатия) в первые сутки жизни, определять показатели pH крови в первый час жизни новорожденного с последующим вычислением прогностического индекса.

3. Для прогнозирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с каналикулярной стадией развития легких необходимо проводить определение массы тела при рождении, оценки по шкале Апгар на 5-й минуте жизни, использовать данные нейросонографии (наличие ВЖК 2 степени), рентгенографии (задержка резорбции фетальной жидкости) в первые сутки жизни, оценивать факт введения препаратов сурфактанта в первые сутки жизни, исследовать показатели pO_2 в первый час жизни с последующим вычислением прогностического индекса; с сакулярной стадией развития – проводить оценку гестационного возраста при рождении, использовать данные нейросонографии (ВЖК 2 степени), рентгенографии (отек легких) в первые сутки жизни, исследовать показатели K^+ , PLT, непрямого билирубина, СРБ в первые часы жизни с последующим вычислением прогностического индекса.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1,25(OH) D3	1,25-дигидроксивитамин D3
25(OH)D3	25-гидроксивитамин D
ABCA3	АТФ-связывающая кассета, член подсемейства А, звено 3
BE	base excess (содержание буферных оснований во внеклеточной жидкости)
HCO ₃ ⁻	Концентрация стандартного бикарбоната
Ca ⁺⁺	Содержание ионов кальция
Const	Константа
CPAP	Constant positive airway pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях)
FGF	Fibroblast Growth Factor (фактор роста фибробластов)
Glu	Содержание глюкозы
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор)
HIF-2 α	Hypoxia-Inducible Factor 2 Alpha (гипоксией индуцируемый фактор 2 альфа)
IFN γ	Interferon gamma (интерферон гамма)
IGF	Insulin-like growth factor (инсулиноподобный фактор роста)
IGFBP	Insulin-like growth factor-binding protein (протеин, связывающий инсулиноподобный фактор роста)
IL-1	Interleukin-1 (интерлейкин-1)
IL-18	Interleukin-18 (интерлейкин-18)
IL-1 β	Interleukin-1 beta (интерлейкин-1 бета)
IL-6	Interleukin-6 (интерлейкин-6)
K ⁺	Содержание ионов калия
Lac	Lactat (лактат)

Na ⁺	Содержание ионов натрия
NSE	Neuron-specific enolase (нейроспецифическая енолаза)
PALICC	Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (консенсусная конференция по педиатрическим острым травмам легких)
PI	Prognostic index (прогностический индекс)
pH	Кислотность крови
pO ₂	Парциальное напряжение кислорода
pCO ₂	Парциальное напряжение двуокиси углерода
SP	Surfactant protein (сурфактантный белок)
TNF	Tumor Necrosis Factor (фактор некроза опухоли)
VEGF	Vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)
АТФ	Аденозинтрифосфат
БЛД	Бронхолегочная дисплазия
ВЖК	Внутрижелудочковое кровоизлияние
ВЧИВЛ	Высокочастотная искусственная вентиляция легких
ГИП ЦНС	Гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы
ДПФХ	Дипальмитоилфосфатидилхолин
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИГХ	Иммуногистохимия
ИЦН	Истмико-цервикальная недостаточность
КОС	Кислотно-основное состояние
КТ	Компьютерная томография
МКБ 10	Международная классификация болезней 10 пересмотра
МРТ	Магнитно-резонансная томография
НМТ	Низкая масса тела
НСГ	Нейросонография

ОНМТ	Очень низкая масса тела
ОПННД №1	Отделение патологии новорожденных и недоношенных детей №1
ОРДС	Острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТН	Отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ПАВ	Поверхностно-активное вещество
ПКТ	Прокальцитонин
РДС	Респираторный дистресс-синдром
СД	Сахарный диабет
СРБ	С-реактивный белок
ЭНМТ	Экстремально низкая масса тела

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анурьев, А.М. Гипоксически – ишемические поражения головного мозга у недоношенных новорожденных / А.М. Анурьев, В.И. Горбачев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. -№8.- С. 63-69.
2. Баймаканова, Г.Е. Интерпретация газов артериальной крови. / Г.Е. Баймаканова // Практическая пульмонология. – 2013. – № 2. – С. 42-45.
3. Барановская, И.Б. Особенности гемопоза у новорожденных с признаками морфофункциональной незрелости / И.Б. Барановская, О.Ф. Самохина, Н.В. Бойко и др. // Медицинский алфавит. – 2019. Т. 3. № 22. – С. 15-21.
4. Белоусова, В.С. Преждевременные роды: от понимания патогенеза к тактике ведения / В.С. Белоусова, А.Н. Стрижаков, Е.В. Тимохина и др. // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2018. – Т. 12. №4. – С. 47-51.
5. Виноградова, И.В. Катамнестическое наблюдение за детьми с экстремально низкой массой тела при рождении / И.В.Виноградова, М.В.Краснов, Л.Г.Ногтева // Практическая медицина. – 2008. – № 31. – С. 67 –69.
6. Гасанов, С.Ш. Современные представления о функциях белков легочного сурфактанта. / С.Ш. Гасанов, И.А. Мирзоева, С.Б. Алджанова и др. // Медицинские новости. – 2019. – №2. -С. 44-46.
7. Голубинская Е.П. Иммуногистохимическая оценка сурфактант-ассоциированного белка при фиброзно-кавернозном туберкулезе легких / Е.П. Голубинская, Т.Г. Филоненко, Ю.А. Ермола и др. // Инновационная медицина Кубани. – 2019. Т. 16. №4. – С. 32-39
8. Денисов, М.Ю. Морфофункциональная незрелость детей, рожденных в результате вспомогательных репродуктивных технологий / М.Ю. Денисов, Н.М. Пасман, А.З. Карпова и др. // Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине. – 2017. – С. 85-95

9. Джаббарова, Р.Р. Плацентарная недостаточность и задержка роста плода (обзор литературы) / Р.Р. Джаббарова // Research Focus. – 2022. Т.1. №1. – С. 303-319.
10. Дударева, М.В. Изучение роли медиаторов воспаления и ТOLL-подобных рецепторов у новорожденных с дыхательными расстройствами/ М.В. Дударева, Л.П. Сизякова, В.А. Линде и др. // Актуальные проблемы медицины в России и за рубежом. Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – 2015. – №2. – С. 71-76.
11. Дускалиев, Д.А. Анализ данных аутопсий детей с экстремально низкой массой тела и очень низкой массой тела. / Д.А. Дускалиев, Ю.В. Хвиль // Материалы всероссийского научного форума студентов с международным участием «Студенческая наука – 2020». – 2020. – Том 3. – С. 644.
12. Журавлева, Л. Н. Легочный сурфактант и патогенетическая роль сурфактантных протеинов SP-A и SP-D / Л. Н. Журавлева // Охрана материнства и детства. - 2016. - № 2 (28). - С. 82-86.
13. Завьялов, О.В. Лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела: выбор респираторной поддержки / О.В. Завьялов, В.В. Маренков, А.А. Дементьев и др. // Врач. – 2020. Т.31. №8. С. 58–64. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-08-09>.
14. Завьялов, О.В. Респираторный дистресс-синдром новорожденных у глубоко недоношенных детей: эпидемиология, патогенез, клиника и перинатальные факторы риска / О.В. Завьялов, Ж.Л. Чабайдзе, А.А. Дементьев и др. // Врач. – 2020. Т.31. №8. С. 24–31. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-08-04>.
15. Зайцева, О.В. Инфекция и иммунитет: актуальные вопросы в практике педиатра / О.В. Зайцева // Детские инфекции. – 2015. – № 1. – С. 36-43.
16. Зиядинов, А.А. Риски преждевременных родов / А.А. Зиядинов, С.С. Аникин, А.Н. Рыбалка // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – № 2. – Том 15. (Ч.2). №58. – С. 257-260.

17. Икаев, З.Э. Респираторный дистресс-синдром новорождённых (обзор литературы) / З.Э. Икаев, А.С.Таймазова // Международный научный журнал «Вестник науки». – 2020. № 2. С. 131-135.
18. Ишутина, О.В. Сурфактантная система лёгких. Обзорная статья / О.В. Ишутина // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2021. Т.20. №4. С. 7-17.
19. Кадочникова, П.А. Пренатальные факторы риска формирования нарушений роста и развития легких новорожденного / П.А. Кадочникова, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова и др. // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2023. Т.94. №3.
20. Клинические рекомендации. Анемии новорожденных. Диагностика, профилактика, лечение. / Под редакцией академика РАМН Н.Н. Володина. – Москва, 2015. – С. 34.
21. Клинические рекомендации. Бронхолегочная дисплазия. Союз педиатров России. 2023. С 97.
22. Клинические рекомендации. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. / Под редакцией академика РАН Н.Н. Володина. – 2016. – 38 с.
23. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение гипогликемии новорожденных / Союз педиатров России. 2015. С.58
24. Клинические рекомендации. Клинические рекомендации по ведению и терапии новорожденных с нарушением обмена натрия. / Под редакцией Д.О. Иванова, Т.К. Мавропуло. - 2015. – 36 с.
25. Клинические рекомендации. Клинические рекомендации по ведению и терапии новорожденных с нарушением обмена кальция. / Под редакцией Д.О. Иванова. – 2016. – 30 с.
26. Клинические рекомендации. Парентеральное питание новорожденных / Под редакцией академика РАМН Н.Н. Володина. – Москва, 2015. – 60 С.
27. Клинические рекомендации. Преждевременные роды. / Под редакцией ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ) и

ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов (АААР). – Москва, 2020. – 42 С.

28. Кондратенко, Е.Д. Морфофункциональная незрелость головного мозга недоношенных детей: взаимосвязь между тяжестью поражения и перинатальными факторами риска / Е.Д. Кондратенко // Российский педиатрический журнал. – 2024. - Т. 27. № 2S. – С.34

29. Королева, А.В. Биохимические причины возникновения болезни гиалиновых мембран новорожденных. / А.В. Королева, О.И. Гимаутдинова // Естественные и математические науки в современном мире. – 2015. – №8 (32). – С. 53-57.

30. Крукиер, И.И. Дисбаланс интерлейкинов и его значение в развитии задержки роста плода. Крукиер И.И., Авруцкая В.В., Петров Ю.А., Левкович М.А., Галусяк А.В., Кравченко Л.В., Григорьянц А.А. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2022. Т 21. №6. - С. 29–34

31. Кузнецова, И.В. Особенности интенсивной терапии острого респираторного синдрома новорожденных: методические рекомендации для ИПО, Колесниченко А.П., Грицан А.И. и др.. Красноярск: КрасГМУ, 2011; 67 с.

32. Мерзлова, Н.Б. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Н.Б. Мерзлова, Ю.В. Курносов, Л.Н. Винокурова и др. // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3 (Часть 1). – С. 121-125.

33. Николаев, К.Ю. Белки сурфактанта SP-A, SP-D и конвенциональные факторы риска хронических неинфекционных заболеваний человека / К.Ю. Николаев, О.С. Харламова, И.А. Косарев и др. // Сибирский научный медицинский журнал. – 2023. Т.23. №3. – С. 28-38.

34. Овсянников, Д.Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей. / Д.Ю. Овсянников, Д.А. Кравчук, Д.Ю. Николаева // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 6 – № 3. – С. 74-98.

35. Перепелица, С.А. Пренатальный морфогенез легких и предпосылки для развития РДС у недоношенных новорожденных. / С. А. Перепелица, А. М.

Голубев, В. В. Мороз и др. // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 1. – №6. – С. 53-57.

36. Потрахов, Ю.Н. Современные технические средства рентгенодиагностики в неонатологии и педиатрии. / Ю.Н. Потрахов // Материалы Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Фундаментальные исследования в педиатрии». – 2019. – Том 2. – № 3. – С. 44-45.

37. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва :МедиаСфера, 2003. – 312 с.

38. Ризванова, Ф.Ф. Полиморфизм генов интерлейкина 1b и фактора некроза опухоли в патогенезе острой легочной патологии у детей / Ф.Ф. Ризванова, Р.Т. Габбасов, Е.В. Вавилова и др. // Казанский медицинский журнал. – 2010. Т. 91. №5. – С. 594-598.

39. Рогова, Л.Н. Патогенетическое обоснование интерпретации результатов общего анализа крови / Л.Н. Рогова, Е.И. Губанова, Г.В. Панкова // Bulletin of Medical Internet Conferences – 2016. – Vol. 6. №11. – P. 1568-1572.

40. Розенберг, О.А. Легочный сурфактант и его применение при заболеваниях легких / О.А. Розенберг // Общая реаниматология. – 2007. – Т.3, No 1. – С. 66–77.

41. Симаходский, А.С. Смертность детей, родившихся на ранних сроках гестации, — непреодолимый барьер или резерв снижения младенческой смертности? / Симаходский А.С., Горелик Ю.В., Горелик К.Д., Иванов С.Л., Лукашова Ю.В. // Вопросы современной педиатрии. – 2020. Т.19. №5. С 340–345.

42. Смирнов, А.В. Алгоритм компьютерной морфометрии при диагностике патологических изменений нейронов гиппокампа крыс при экспериментальном моделировании хронической алкогольной интоксикации / А.В. Смирнов, А.А. Замлелов, М.В. Шмидт, Д.Ю. Гуров // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2021. - №1. С 58-61.

43. Соловьева, И.В. Лактат в оценке тяжести критических состояний. / Диакон, 2018. – С. 34.
44. Способ прогнозирования готовности эндометрия к успешной имплантации эмбриона у женщин с маточной формой бесплодия с использованием компьютерной морфометрии / Г.Н. Чистякова, А.А. Гришкина, И.И. Ремизова, И.В. Данькова. – Текст: непосредственный // Патент на изобретение 2019. Номер патента: RU2706683C1.
45. Стрельникова, В. А. Сложность диагностики дисфункций системы сурфактанта у детей / В. А. Стрельникова // Тезисы XVII Общероссийского семинара "Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии" и XII Общероссийской конференции "FLORES VITAE. Контраверсии в неонатальной медицине и педиатрии". 2023. – С. 86-87.
46. Стуклов, Н.И. Компьютерная морфометрия ретикулоцитов в норме и при анемических состояниях: дисс. ... канд.мед.наук: 14.00.29 / Стуклов Николай Игоревич. –М., 2004. – 94с.
47. Сухих, Г.Т. Преждевременные роды / Г.Т. Сухих, В.Н. Серов, Адамян Л.В. и др. // Проблемы репродукции. – 2018. – Т. 24. №S6. – С. 56-79.
48. Ткаченко, А.К. Неонатология / А.К. Ткаченко // Вышэйшая школа, 2021. – С. 575.
49. Туманова, У.Н. Респираторный дистресс-синдром как причина ранней неонатальной смерти (по данным Росстата за 2013-2017 гг.) / У.Н. Туманова, А.И. Щеголев, М.П. Шувалова и др. // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 7. № 3. С. 20-26. Doi: 10.24411/2308-2402-2019-13003.
50. Тупенова, Д.С. Влияние гипертензивных состояний во время беременности на неонатальный период / Д.С. Тупенова, С.С. Искаков, К.Б. Жубанышева и др. // Астана медициналық журналы. – 2020. Т.105. №3. - С. 40-45.
51. Умахагова, М.М. Морфометрия эндотелиоцитов в ранней диагностике нарушений фетоплацентарной системы / М. М. Умаханова, С. Э. Аракелов, А. В. Миронов [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2022. – Т. 20, № 2. – С. 114-122.

52. Федеральная служба государственной статистики (росстат) здравоохранение в россии 2019 Статистический сборник 196 Москва 2019. URL: <http://https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran2019.pdf>.

53. Федеральная служба государственной статистики. Естественное движение населения Российской Федерации в 2020 году. https://gks.ru/bgd/regl/b20_106/Main.htm.

54. Хасанова, Д. А. Клинические подходы в лечении инфекций репродуктивного тракта / Д. А. Хасанова, М. И. Расулова // Университетская наука: взгляд в будущее : Сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 85-летию Курского государственного медицинского университета. В 2-х томах, Курск, 07 февраля 2020 года / Под редакцией В.А. Лазаренко. Том II. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2020. – С. 575-580.

55. Хеннеси, А.А.М. Анализ газов артериальной крови понятным языком. / А.А.М. Хеннеси // Практическая медицина, 2018. – С 168.

56. Чарипова, Б.Т. Клинико – иммунологические особенности и характер микробной колонизации у детей с экстремально низкой массой тела: автореф. Дис. Канд. Мед. Наук 14.01.08, 14.03.09 / Б.Т. Чарипова. – Екатеринбург. – 2013.- С. 26.

57. Шакирова, К.П. Особенности течения раннего постнатального периода и реакции иммунитета у недоношенных детей при орофарингеальном введении молозива. дис. ... канд. мед. наук. 14.03.09. 14.01.08 / Шакирова Ксения Павловна. – Е., 2020. -130.

58. Шапиро, Л. Компьютерное зрение / Л. Шапиро, Дж. Стокман ; пер. с англ. — 4-е изд., электрон. — Москва : Лаборатория знаний, 2020. — 763 с.

59. Шейбак, Л.Н. Тромбоцитопении у новорожденных детей. / Л.Н. Шейбак. // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 1. – С. 20-25.

60. Щевьёва, Л.С. Влияние социально-экономических и демографических факторов на вероятность рождения недоношенного ребенка / Л.С. Щевьёва // Демографическое обозрение. – 2022. Т.9. №3. – С. 44-57.

61. Юлдашева, Г.Г. Клинико-Иммунологическая Оценка Недоношенных Новорожденных С Респираторным Дистресс Синдромом / Г.Г. Юлдашева, Р.Б. Бобокулович, Н.Д. Шавкатовна // *Miasto Przyszłości*. – 2023. Vol. 33. - P. 263-267.
62. Ярилин, Д.А. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов / Д.А. Ярилин // *Иммунология*. – 2014. Т. 35. №4. – С. 195-201.
63. Abman, S.H. The evolution of bronchopulmonary dysplasia after 50 years / S.H. Abman, E. Bancalari, A. Jobe // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2017. – Vol. 195. №4. – P. 421-424
64. Abman, S.H. Developmental Physiology of the Pulmonary Circulation. In: Harding R, Pinkerton K, Plopper C, editors. *The Lung: Development, Aging and the Environment*. 1st ed., London: Elsevier Academic Press; 2004. P. 105–17.
65. Ahmed, B. Fetal lung maturity assessment: a historic perspective and non – invasive assessment using an automatic quantitative ultrasound analysis (a potentially useful clinical tool) / Ahmed B., Konje J.C. // *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*. – 2021. – Vol. 258. – P 343–347.
66. Ahmeda, B. Fetal lung maturity assessment: A historic perspective and Non – invasive assessment using an automatic quantitative ultrasound analysis (a potentially useful clinical tool) / B. Ahmeda, J.C. Konje // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2021. Vol. 258. P. 343-347. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.01.025. Epub 2021 Jan 18
67. Ananth, C. V. Medically indicated preterm birth: recognizing the importance of the problem. / C.V. Ananth, A.M. Vintzileos // *Clinics in Perinatology*. – 2008. – Vol.35. № 1. – P. 53-67.
68. Apte, R.S. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development / R.S. Apte, D.S. Chen, N. Ferrara // *Cell*. – 2019. Vol.176. №6. – P.1248-1264. Doi: 10.1016/j.cell.2019.01.021. PMID: 30849371; PMCID: PMC6410740.
69. Arigliani, M. Nutrition and Lung Growth / M. Arigliani, A.M. Spinelli, I. Liguoro et al // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10. №7. – 16 P.

70. Autilio, C. Understanding the principle biophysics concepts of pulmonary surfactant in health and disease / C. Autilio, J. Perez-Gil // *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. – 2018. – Vol. 104. №4. – P. F443-F451.
71. Avery, M.E. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease / E.M. Avery, J. Mead // *The American Journal of Diseases of Children*. – 1959. – Vol. 97. №5 (Part 1). – P. 517-523.
72. Becquet, O. Insulin treatment of maternal diabetes mellitus and respiratory outcome in late-preterm and term singletons / O. Becquet, F. E. Khabbaz, C. Alberti et al // *BMJ Open*. – 2015. – Vol. 5. №6. – 8 P.
73. Bernhard, W. Lung surfactant: Function and composition in the context of development and respiratory physiology / W. Bernhard // *Annals of Anatomy*. – 2016. Vol. 208. – P. 146-150. Doi: 10.1016/j.aanat.2016.08.003.
74. Brinke, A.T. Palmitoylation and processing of the lipopeptide surfactant protein C / A.T. Brinke, L.M. van Golde, J.J. Batenburg // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. – 2002. – Vol.1583 – P. 253-265.
75. Burri, P.H. Structural aspects of prenatal and postnatal development and growth of the lung. In: mcdonald JA, editors. *Structural aspects of prenatal and postnatal development and growth of the lung*. // New York: Marcel Dekker, Inc.- 1997. - p. 1–35.
76. Burri, P.H. Fetal and postnatal development of the lung / P.H. Burri // *Annual Review of Physiology*. – 1984. – Vol. 46. – P. 617-628
77. Burri, P.H. Structural aspects of postnatal lung development - alveolar formation and growth / P.H. Burri // *Biology of the Neonate*. – 2006. – Vol.89. №4. P. 313–322.
78. Cepeda, S.J. Vitamin D and pediatrics respiratory diseases / S.J. Cepeda, A.D. Zenteno, S.C. Fuentes et al // *Revista chilena de pediatria*. – 2019. – Vol.90. №1. – P.94-101.
79. Chawanpaiboon, S. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis / S. Chawanpaiboon,

J.P. Vogel, A.B. Moller et al // The Lancet Global Health. – 2019.- Vol.7. № 1. – P. 37-46.

80. Chen, L. Lung development / L. Chen, G.R. Zosky // Photochemical and Photobiological Sciences. – 2017. – Vol.16. - №3. – P.339-346.

81. Cheng, S.B. Interleukin-10: a pleiotropic regulator in pregnancy / S.B. Cheng, S. Sharma // The American Journal of Reproductive Immunology. – 2015. Vol.73. №6. – P. 487-500.doi: 10.1111/aji.12329.

82. Chess, P.R. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia / P.R. Chess, C.T. D'Angio, G.S. Pryhuber et al. // Seminars in Perinatology. -2006.-Vol. 30.-№4.- P.171-178.

83. Chi, M. A review on neonatal acute respiratory distress syndrome / M. Chi, Y.B. Mei, Z.C.Feng // Chinese Journal Of Contemporary Pediatrics. – 2018. – Vol. 20. №9. – P. 724-728.

84. Clifton, V.L. Effect of maternal asthma, inhaled glucocorticoids and cigarette use during pregnancy on the newborn insulin-like growth factor axis / V.L. Clifton, N.A. Hodyl, V.E. Murphy et al // Growth Hormone & IGF Research. – 2010. – Vol.20. №1. – P. 39-48.

85. Condo, V. Neonatal respiratory distress syndrome: are risk factors the same in preterm and term infants? / V. Condo, S. Cipriani, M. Colnaghi et al // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2017. – Vol.30. №11. – P. 1267-1272.

86. Danopoulos, S. Discordant roles for FGF ligands in lung branching morphogenesis between human and mouse / S. Danopoulos, M.E. Thornton, B.H. Grubbs MR et al. // The Journal of Pathology. – 2019. Vol. 247. –P. 254–265. Doi: 10.1002/path.5188.

87. Danopoulos, S. FGF18 promotes human lung branching morphogenesis through regulating mesenchymal progenitor cells / S. Danopoulos, R. Belgacemi, R.F.C. Hein et al // American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. – 2023. – Vol.324. №4. P. L433-L444.

88. Epaud, R. Knockout of insulin-like growth factor-1 receptor impairs distal lung morphogenesis / R, Epaud, F. Aubey, J. Xu et al // Plos one. – 2012. – Vol.7. №11. – 12 P.
89. Fandino, J. Perinatal Undernutrition, Metabolic Hormones, and Lung Development / J. Fandino, L. Toba, L.C. Gonzalez-Matias et al // Nutrients. – 2019. – Vol. 11. №12. – 18 P.
90. Fumihiro, O. Procalcitonin as a marker of respiratory disorder in neonates / O. Fumihiro, H. Takashi, O. Masaaki et al. // Pediatrics International. – 2015. Vol.57. №2. – P. 263–268. Doi:10.1111/ped.12505.
91. Gazieva, I.A. The role of cell-mediated and cytokine-dependent mechanisms for maintaining immunological tolerance in early pregnancy / I.A. Gazieva, G.N. Chistyakova, I.I. Remizova, et al. // Ural Medical Journal. - 2010. - No. 5 (70). – S. 28-35.
92. Group PALI. Pediatric acute respiratory distress syndrome:consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(5):428. Doi: 10.1097/PCC.0000000000000350.
93. Harrison, M.S. Global burden of prematurity / M.S. Harrison, R.L. Goldenberg // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* – 2016. – Vol. 21. № 2. – P. 74-79.
94. Healy, A.M. VEGF is deposited in the subepithelial matrix at the leading edge of branching airways and stimulates neovascularization in the murine embryonic lung / A.M. Healy, L. Morgenthau, X. Zhu et al. // *Developmental Dynamics.* – 2000. Vol.219. – P. 341–352.
95. Herring, M.J. Growth of alveoli during postnatal development in humans based on stereological estimation / M.J. Herring, L.F. Putney, G. Wyatt et al // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology.* – 2014. – Vol. 307. №4. – P. L338–L344.
96. Hilgendorff, A. Bronchopulmonary dysplasia early changes leading to long-term consequences / A. Hilgendorff, M.A. // *Frontiers in Medicine.* – 2015. Vol.2.

№2. – P. 1-10 doi: 10.3389/fmed.2015.00002. PMID: 25729750; PMCID: PMC4325927.

97. Hobi, N. Physiological variables affecting surface film formation by native lamellar body-like pulmonary surfactant particles / N. Hobi, G. Siber, V. Bouzas et al. // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2014. Vol. 1838. №7. –P. 1842-1850.

98. Howson, C.P. Born too soon: the global action report on preterm / C.P. Howson // World Health Organization. 2012. – 112.

99. Kim, S.K. Endoglin in amniotic fluid as a risk factor for the subsequent development of bronchopulmonary dysplasia / S.K. Kim, R. Romeo, Z.A. Savasan et al // *American Journal of Reproductive Immunology*. – 2013. – Vol.69. №2. – P. 105-123.

100. Knudsen, L. The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components / L. Knudsen, M. Ochs // *Histochemistry and Cell Biology*. – 2018. – Vol.150. – P.661–676.

101. Leijser, L.M. Preterm brain injury: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation / L.M. Leijser // *Handbook of Clinical Neurology*. – 2019. – Vol.162. – P. 173-199

102. Levels and trends in child mortality: report 2021 UNICEF, WHO, World Bank, UN-DESA Population Division
https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/levels_trends_child_mortality_2019/en/.

103. Li, J. The IGF-I/IGF-R1 pathway regulates postnatal lung growth and is a nonspecific regulator of alveologenesis in the neonatal rat / J. Li, A. Masood, M. Yi et al // *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2013. – Vol.304. №9. – P. L626-L.637.

104. Luca, D.D. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity / D.D. Luca, A.H. Kaam, D.G. Tingay et al // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2017. – Vol. 5 №8. – P. 657-666.

105. Marseglia, L. Role of oxidative stress in neonatal respiratory distress syndrome / L. Marseglia, G. D'Angelo, R. Granese et al // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2019. – Vol.142. – P. 132-137.
106. Martinez-Calle, M. Pulmonary surfactant protein SP-B nanorings induce the multilamellar organization of surfactant complexes / M. Martinez-Calle, M. Prieto, B. Olmeda et al. // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2020. Vol.1;1862. №6. – P.183216. Doi: 10.1016/j.bbamem.2020.183216. Epub 2020 Feb 15. PMID: 32067963.
107. McGillick, E.V. Maternal obesity mediated predisposition to respiratory complications at birth and in later life: understanding the implications of the obesogenic intrauterine environment / E.V. McGillick, M.C. Lock, S. Orgeig et al // *Paediatric Respiratory Reviews*. – 2017. – Vol. 21. – P. 11-18.
108. McGillick, E.V. Structural and molecular regulation of lung maturation by intratracheal vascular endothelial growth factor administration in the normally grown and placentally restricted fetus / E.V. mcgillick, S. Orgeig, J.L. Morrison // *he Journal of Physiology*. – 2016. Vol.594. №5. – P. 1399-420. Doi: 10.1113/JP271113.
109. Mehaffey, E. Tumor necrosis factor- α , kidney function, and hypertension / E. Mehaffey, D.S.A. // *The American Journal of Physiology-Renal Physiology*. – 2017. Vol.313. №4. – P. F1005-F1008. Doi: 10.1152/ajprenal.00535.2016.
110. Mercurio, A. An electron microscopic study on the type I pneumocyte in the cat: differentiation / A. Mercurio, J. Rhodin // *The American journal of anatomy*. – 1976. – Vol. 146. №3. – P. 255-271.
111. Merkus, P.J. Human lung growth: a review / P.J. Merkus, A.A. ten Have-Opbroek, P.H. Quanjer // *Pediatric Pulmonology*. – 1996. – Vol. 21. №6. – P.383-397.
112. Mestas-Burgos, C. Gene expression analysis after prenatal tracheal ligation in fetal rat as a model of stimulated lung growth / C. Mestas-Burgos, M. Nord, L. Didon et al // *Journal of Pediatric Surgery*. – 2009. – Vol.44. №4. – P. 720-728.
113. Mouradian, G.C. Jr. Acute and chronic changes in the control of breathing in a rat model of bronchopulmonary dysplasia / G.C. Jr. Mouradian, S. Alvarez-Argote, R. Gorzek et al. // *The American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. – 2019. Vol.316. №3. – P. L506-L518. Doi: 10.1152/ajplung.00086.2018.

114. Mullassery, D. Lung development / D. Mullassery, N.P. Smith // *Seminars in Pediatric Surgery*. – 2015. – Vol.24. №. 4. – P. 152-155.
115. Najran, T. Oligohydramnios compromises lung cells size and interferes with epithelial-endothelial development / T. Najran, L.M. Ramos, R.A. Eid et al. // *Pediatric Pulmonology*. – 2017. Vol. 52. №6. –P. 746-756. Doi: 10.1002/ppul.23662. Epub 2017 Feb2.
116. Nkadi, P.O. An overview of pulmonary surfactant in the neonate: genetics, metabolism, and the role of surfactant in health and disease / P.O. Nkadi, T.A. Merritt, D.A. Pillers // *Molecular Genetics and Metabolism*. 2009. Vol.97. №2. P. 95-101.
117. Nogee, L.M. Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis / L.M. Nogee, D.E. de Mello, L.P. Dehner et al // *The New England Journal of Medicine homepage*. – 1993. – Vol. 328. №6. – P. 406-410.
118. Nogee, L.M. Genetic causes of surfactant protein abnormalities / L.M. Nogee // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2019. – Vol.31. №3.- P. 330-339.
119. Orgeig, S. Development of the pulmonary surfactant system / S. Orgeig [et al.] // *The Lung: Development, Aging and the Enviroment*. 1st ed. Elsevier Academic Press. – 2004. – P. 149–167.
120. Pan, J. Effects and molecular mechanisms of intrauterine infection/inflammation on lung development / J. Pan, C. Zhan, T. Yuan et al. // *Respiratory Research*. – 2018. Vol 19. №1. – P. 1-18. Doi: 10.1186/s12931-018-0787-y. PMID: 29747649; PMCID: PMC5946538.
121. Potter, E.L. Prenatal development of the human lung / E.L. Potter, C.G. Loosli // *The American journal of diseases of children*. – 1951. – Vol.82. №2. – P. 226-228.
122. Principi, N. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies / N. Principi, G.M. Di Pietro, S. Esposito // *Journal of Translational Medicine*. – 2018. – Vol. 16. №1. – 13 P.
123. Radom-Aizik, S. Growth inhibition and compensation in response to neonatal hypoxia in rats / S. Radom-Aizik, E.P. Zaldivar, D.M. Nance et al // *Pediatric Research*. – 2013. – Vol.74. №2. – P.111-120.

124. Ramachandrappa, A. Elective cesarean section: its impact on neonatal respiratory outcome / A. Ramachandrappa, L. Jain // *Clinics in Perinatology*. – 2008. – Vol.35. №2. – P.373-393.
125. Ranieri, V.M. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition / V.M. Ranieri, G.D. Rubenfeld, B.T. Thompson // *Journal of the American Medical Association*. – 2012. – Vol. 307. №23. P. 2526-2533.
126. Rubarth, L.B. Respiratory Development and Respiratory Distress Syndrome / L.B. Rubarth, J. Quinn // *Neonatal Network*. – 2015. – Vol. 34 №4. – P. 231–238.
127. Rustamov, B.B. Procalcitonin is a marker of non-communicable diseases in premature children / B.B. Rustamov // *International Journal of Scientific Pediatrics*. – 2022. – №6. – P. 5-8.
128. Schittny, J.C. Development of the lung. / Schittny J.C. // *Cell & Tissue Research*. – 2017. – Vol.367. №3. – P 427-444.
129. Schlosser-Brandenburg, J. Influence of nutrition and maternal bonding on postnatal lung development in the newborn pig / J. Schlosser-Brandenburg, F. Ebner, R. Klopffleisch et al // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol.12. – 19 P.
130. Serrano, A.G. Protein-lipid interactions and surface activity in the pulmonary surfactant system / A.G. Serrano, J. Perez-Gil // *Chemistry and Physics of Lipids*. – 2006. – Vol.141. – P.105-118.
131. Shen, L. Development and validation of a predictive model for early diagnosis of neonatal acute respiratory distress syndrome based on the Montreux definition / L. Shen, N. Cai, S. Wan et al // *Frontiers in Pediatrics*. – 2023. – Vol. 11. – 8 P.
132. Smith, L.J. Normal development of the lung and premature birth / L.J. Smith, K.O. mckay, P.P. van Asperen // *Paediatric Respiratory Reviews*. – 2010. – Vol. 11, №3. – P.135-142.
133. Southcombe, J.H. Interleukin-1 family cytokines and their regulatory proteins in normal pregnancy and pre-eclampsia / J.H. Southcombe, C.W.G

Redman, I.L. Sargent // *Clinical and Experimental Immunology*. – 2015. Vol.181. №3. – P. 480-90. Doi: 10.1111/cei.12608. Epub 2015 Jun 29.

134. Sweet, D.G. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update / D.G. Sweet, V. Carnielli, G. Griesen et al // *Neonatology*. – 2019. – Vol. 115. № 4, P. 432-450.

135. Thébaud, B. Bronchopulmonary dysplasia / B. Thébaud, K.N. Goss, M. Laughon et al // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2019. – Vol. 5. №1. – 54 P.

136. Thomas, J. The neonatal respiratory morbidity associated with early term caesarean section - an emerging pandemic / Thomas J., Olukade T.O., Naz A. Et al. // *The Journal of Perinatal Medicine*. - 2021. Vol.49, №7. – P.767-772.

137. Thome, U.H. Influence of PCO₂ Control on Clinical and Neurodevelopmental Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants / U.H. Thome, J. Dreyhaupt, O. Genzel-Boroviczeny et al // *Neonatology*. – 2018. – Vol. 113. №3. – P.221-230.

138. Walani, S.R. Global burden of preterm birth / Salimah R Walani // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2020. – Vol.150. №1. – P. 31-3.

139. Wambach, J.A. Genotype-phenotype correlations for infants and children with ABCA3 deficiency / J.A. Wambach, A.M. Casey, M.P. Fishman et al // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2014. – Vol. 189. №12. – P. 1538-1543.

140. Wang, Z. Insulin-like growth factor-1 signaling in lung development and Inflammatory lung diseases / *biomed Research International*. – 2018. – 28 P.

141. Walani, S.R. Global burden of preterm birth / Salimah R Walani // *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. – 2020. – Vol.150. №1. – P. 31-3

142. Waring, A.J. Lung Surfactant Protein B Peptide Mimics Interact with the Human ACE2 Receptor / A.J. Waring, G.C. Jung, S.K. Sharma // *The International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. Vol.29. №24(13). –P. 10837. Doi: 10.3390/ijms241310837.

143. Wong, J.J.M. Large scale cytokine profiling uncovers elevated IL12 -p70 and IL -17A in severe pediatric acute respiratory distress syndrome / J.J.M. Wong, L.T.

Herng, J. Zhou et al. // *Scientific Reports*. – 2021. Vol.11. – P. 14158. Doi: 10.1038 / s41598 -021 -93705 -8.

144. Yang, L. FGF/FGFR signaling: From lung development to respiratory diseases / L. Yang, F. Zhou, D. Zheng et al. // *Cytokine & Growth Factor Reviews*. – 2021. Vol.62. – P. 94-104. Doi: 10.1016/j.cytogfr.2021.09.002. PMID: 34593304.

145. Zarbock, R. ABCA3 protects alveolar epithelial cells against free cholesterol induced cell death / R. Zarbock, E. Kaltenborn, S. Frixel et al // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. – 2015. – Vol.1851. №7. – P.987-995.

146. Zosky, R. Vitamin D deficiency at 16 to 20 weeks' gestation is associated with impaired lung function and asthma at 6 years of age / G.R. Zosky, P.H. Hart, A.J. Whitehouse et al // *Annals of the American Thoracic Society*. – 2014. – Vol. 11. №4. – P. 571-577.