

Расстройства микроциркуляции при респираторном дистресс-синдроме новорожденного (морфологическое исследование)

С. А. Перепелица^{1,2}, А. М. Голубев¹, В. В. Мороз¹

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского,
Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта,
Россия, 236041, г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 14

Microcirculatory Disorders in Infant Respiratory Distress Syndrome (Morphological Study)

Svetlana A. Perepelitsa^{1,2}, Arkady M. Golubev¹, Viktor V. Moroz¹

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russia

² Immanuel Kant Baltic Federal University,
14 Aleksandr Nevsky Str., Kaliningrad 236041, Russia

Цель исследования — оценка морфологических изменений сосудов легких у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом (РДСН).

Материалы и методы. Проведен анализ историй болезни и протоколов патологоанатомического исследования 70 недоношенных новорожденных, умерших от тяжелой дыхательной недостаточности в результате развития РДСН. Все новорожденные разделены на 3 группы: группа «РДСН» — 25 (35,7%) детей, умерших от РДСН, у которых сурфактанты не применялись; группа «Куросурф» — 26 (37,2%) детей, получивших в комплексной терапии заболевания экзогенный сурфактант «Куросурф»; группа «Сурфактант БЛ» — 19 (27,1%) детей, получивших «Сурфактант БЛ». Проводили гистологические и морфометрические исследования сосудов легких. Определяли индекс Керногана (отношение диаметра просвета к толщине стенки сосуда).

Результаты исследования. У новорожденных групп «РДСН» и «Куросурф» артериальное русло легких представлено сосудами диаметром до 50 мкм. Артерии более крупного диаметра 51–100 мкм и артерии, диаметром более 100 мкм распределяются равномерно и составляют 1/3 от общего количества визуализируемых сосудов. Для детей группы «Сурфактант БЛ» характерно обратное соотношение артериального сосудистого русла: артерии диаметром до 50 мкм составляют 30% от всех сосудов, преобладают артерии диаметром более 100 мкм. Венозное русло новорожденных всех групп представлено, в основном, сосудами диаметром менее 50 мкм. Наибольшие изменения толщины стенки артерий ($ТС_A$) характерны для сосудов с общим диаметром более 51 мкм. У детей группы «РДСН» наибольшие изменения $ТС_A$ характерны для артерий с диаметром 51–100 мкм. Изменение стенок артерий диаметром более 101 мкм характерны для новорожденных группы «Сурфактант БЛ». В группе «Куросурф», по сравнению с другими группами, не выявлено достоверных изменений исследуемых показателей, ($p > 0,05$). В этой же группе, по сравнению с группами «РДСН» и «Сурфактант БЛ», отмечались минимальные изменения показателей венозных сосудов, наименьшая толщина стенки вен ($ТС_V$) вен с диаметром более 100 мкм. Индекс Керногана для вен малого диаметра был минимальным.

Заключение. Исследование микроциркуляторного русла легких при РДСН является актуальной практической задачей, т.к. нарушение газообменной функции легких у недоношенных новорожденных обусловлено, в первую очередь, нарушением кровообращения и микроциркуляции различной степени выраженности на фоне анатомофункциональной незрелости микроциркуляторного русла легких. При неблагоприятном исходе заболевания основными признаками нарушений микроциркуляции в легких являются расширение просвета артерий и вен, утолщение стенки сосудов. Препараты сурфактантов оказывают влияние на изменение просвета сосудов легких, особенно диаметром более 50 мкм, что направлено, вероятно, на улучшение кровоснабжения в легких. Для новорожденных, получивших куросурф, характерны минимальные значения исследуемых показателей, по сравнению с новорожденными групп «РДСН» и «Сурфактант БЛ».

Ключевые слова: морфометрия сосудов легких; микроциркуляция легких; недоношенные новорожденные; респираторный дистресс-синдром; экзогенные сурфактанты

Адрес для корреспонденции:

Светлана Перепелица
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

Correspondence to:

Svetlana Perepeliza
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

The purpose of the study is to evaluate morphological changes in lung vessels of preterm infants with the infant respiratory distress syndrome (IRDS).

Material and Methods. Case history records and postmortem examination protocols of 70 preterm infants who died because of severe respiratory compromise as a result of IRDS were analyzed. All newborns were divided into three groups: the IRDS group included 25 (35.7%) infants who died due to IRDS (no surfactant); the Curosurf group was composed of 26 (37.2%) infants who received an exogenous surfactant Curosurf as a part of a complex therapy; the Surfactant BL group included 19 (27.1%) infants receiving Surfactant BL. Histological and morphometric examinations of lung vessels were performed. The Kernogan index calculated as the ratio between the lumen diameter and the wall thickness was determined.

Results. The arterial bed of newborns in the IRDS and Curosurf groups was composed of vessels having up to several μm in diameter. Larger arteries (51–100 μm in diameter) and arteries of more than 100 μm in diameter are distributed uniformly and comprise 1/3 of the total number of visualized vessels. The invert correlation of the arterial vascular bed was typical for the infants in the Surfactant BL group: arteries of 50 μm in diameter comprise 30% of all vessels, and arteries of more than 100 μm in diameter prevail. The venous bed of newborns consisted mainly of vessels having less than 50 μm in diameter. The greatest changes in the arterial wall thickness (TC_A) are typical for vessels with a total diameter of more than 51 μm . In babies of the IRDS group, the greatest (TC_A) changes were typical for arteries of 51–100 μm in diameter. Changes in arterial walls ($>101 \mu\text{m}$) were typical for the Surfactant BL group. Unlike other groups, in the Curosurf group, no significant changes in the parameters under the test were found ($P>0.05$). In this group (as compared to IRDS and Surfactant BL groups), there were minimal changes in vein characteristics and the minimal venous wall thickness (TC_V) ($>100 \mu\text{m}$ in diameter). The Kernogan index for veins with small diameter was minimal.

Conclusion. Evaluation of the microcirculatory bed of lungs in IRDS patients is an urgent problem because the pulmonary gas exchange impairment in preterm infants is primarily caused by circulatory and microcirculatory disorders of various degrees of severity that result from anatomic and functional immaturity of the lung microcirculatory bed. In cases of unfavorable outcomes, dilation of arterial and venous lumen and vascular wall thickening might be considered as principal signs of microcirculatory disorders. Surfactants affect changes in the diameter of lumen of lung vessels, especially those with a diameter more than 50 μm , presumably improving the blood supply of the lungs. Minimal changes of tested parameters were typical for newborns on Curosurf versus IRDS and Surfactant BL groups of infants.

Key words: vascular morphometry; lung microcirculation; preterm infants; respiratory distress-syndrome; exogenous surfactants

DOI:10.15360/1813-9779-2016-6-16-26

Введение

Комплексные социально-экономические и медицинские меры, проведение реорганизации оказания медицинской помощи беременным, новорожденным и детям различного возраста, внедрение современных методов в практику лечения новорожденных существенно улучшили демографические показатели. Наряду с увеличением рождаемости, произошло снижение перинатальной и младенческой смертности, которые определяют уровень оказания перинатальной помощи в стране. Аналогичная тенденция характерна для многих стран [1–3].

В настоящее время большое внимание уделяется лечению и выхаживанию недоношенных новорожденных, особенно с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении, т.к. в этой категории пациентов повышен риск развития респираторного дистресс-синдрома (РДСН), а также наступление неблагоприятного исхода в раннем неонатальном и постнатальном периодах [3–7].

Моделирование болезни гиалиновых мембран (БГМ) в эксперименте показало, что в легких новорожденных крысят уже с первых суток обнаруживается повреждение альвеолоцитов. В части

Introduction

Comprehensive social, economic, and medical measures, improvement of medical care for pregnant women and newborns, as well as children of various ages, introduction of state-of-the-art treatment methods into the routine neonatal practice have significantly improved the demographics. Along with the increased birth rates, a decrease in perinatal and infant mortality rates was observed, i.e. in parameters determining the level of the perinatal care in a country. The same tendency is typical for many countries [1–3].

At present, much attention is paid to the treatment and neonatal care of preterm infants, especially those with very low birth weight (VLBW) and extremely low birth weight (ELBW), because the risk of the infant respiratory distress syndrome (IRDS) and unfavorable outcomes in early neonatal and post-natal periods is higher in these groups of patients [3–7].

Experimental modeling of the hyaline membrane disease (HMD) demonstrated that alveolocyte impairment was observed in the lungs of newborn infant rats from the first day of life. Red blood cells and homogeneous oxyphilic hyaline membranes (HMs) were found in some alveoli. During the

альвеол обнаруживаются эритроциты, гомогенные оксифильные гиалиновые мембраны (ГМ). При увеличении длительности болезни структурные изменения в легких усугубляются: в большем количестве выявляются гиалиновые мембраны, значительная часть альвеол заполнена форменными элементами крови, определяются очаги ателектазов, вновь образованной соединительной ткани [8].

Ранние сроки течения РДСН сопровождаются глубокими нарушениями метаболизма, что обусловлено перенесенной ante- и интранатальной гипоксией на фоне глубокой морфологической незрелости недоношенного ребенка [3, 6, 9, 11]. Основными клинико-морфологическими формами респираторных нарушений у недоношенных новорожденных являются первичные ателектазы и ГМ. Неблагоприятным фактором является интранатальная аспирация околоплодных вод, препятствующая становлению нормального газообмена, способствующая повреждению альвеолярного эпителия и повышению проницаемости капилляров и развитию ГМ. Характер морфологических изменений в легких зависит от многих факторов: особенностей течения беременности, гестационного возраста, применения сурфактантов, продолжительности жизни больного. Эффективность терапии экзогенными сурфактантами зависит от качества оказываемой помощи ребенку при рождении, времени перевода больного на ИВЛ и сроков введения сурфактанта при строгом соблюдении рекомендаций по применению препарата [11–13].

Современные методы лечения привели к изменению клинических и, отчасти, морфологических признаков РДСН, а также появлению новой формы бронхолегочной дисплазии. Существенная роль в этом принадлежит применению препаратов сурфактанта для профилактики и лечения РДСН, респираторной терапии в различных модификациях [12, 14, 15]. Важная роль в развитии патологического процесса в легких принадлежит расстройствам кровообращения, которые обусловлены, в том числе, и морфологическими изменениями в сосудах легких.

Цель исследования — оценка морфологических изменений сосудов легких у недоношенных новорожденных с РДСН.

Материал и методы

Провели анализ историй болезни и протоколов патологоанатомического исследования 70 недоношенных новорожденных, умерших от тяжелой дыхательной недостаточности. Всех новорожденных разделили на 3 группы:

- 1 «РДСН» — 25 (35,7%) детей, умерших от РДСН, которым лечение сурфактантами не проводилось.
- 2 «Куросурф» — 26 (37,2%) детей, получивших в комплексной терапии РДСН сурфактант куросурф.

course of the disease, the structural changes in the lungs worsened: greater amounts of hyaline membranes were found; a significant part of alveoli was filled with corpuscles; foci of atelectasis and newly formed connective tissue were found [8].

Early stages of IRDS are associated with severe metabolic disorders due to antenatal and intranatal hypoxia with underlying severe morphological immaturity of a preterm infant [3, 6, 9, 11]. Primary atelectases and HMs are basic clinico-morphological types of respiratory disorders in preterm infants. Intranatal aspiration of amniotic fluid is an adverse factor impairing a normal gas exchange and contributing to impairment of alveolar epithelium and enhancement of capillary permeability and HM formation. The type of morphological changes in lungs depends on multiple factors, namely: characteristics of the course of pregnancy, gestational age, administration of surfactant and patient's life span. The effectiveness of the therapy with exogenous surfactants depends on the quality of the neonatal care, the time of switching to mechanical ventilation and the time of surfactant administration, provided the prescription instructions are strictly kept [11–13].

Application of modern treatment options led to changes in clinical and morphological (in part) manifestations of IRDS, as well as to emergence of a new form of bronchopulmonary dysplasia. A significant role is played by surfactants prescribed for prevention and treatment of IRDS and different modifications of respiratory therapy [12, 14, 15]. Important impact might have circulatory disorders caused by morphological changes in pulmonary vessels.

The purpose of the study is to evaluate morphological changes in lung vessels of preterm infants with the IRDS.

Materials and Methods

Case history records and postmortem examination protocols of 70 preterm infants who died because of severe respiratory compromise were analyzed. All newborns were divided into 3 groups:

- the IRDS group included 25 (35.7%) infants who died due to IRDS (no surfactant);
- the Curosurf group was composed of 26 (37.2%) infants who received an exogenous surfactant Curosurf as a part of a complex therapy of IRDS; usually, Curosurf was administered within first 2–5 minutes of life.
- the Surfactant BL group included 19 (27.1%) infants who received Surfactant BL as a part of a complex therapy within 2–5 hours after birth.

In all cases, the following factors were observed: unfavorable course of the pregnancy, maternal and fetal antenatal and intranatal risk factors, as well as inflammatory changes in placenta and umbilical cord (chorioamnionitis, deciduitis, intervillitis, and funiculitis) with underlying subcompensated and decompensated placental insufficiency. Anthropometric characteristics of experimental groups of newborns are presented in Table 1.

Таблица 1. Характеристика недоношенных новорожденных ($M \pm \sigma$, Me[LQ;UQ]).
Table 1. Characteristics of preterm infants ($M \pm \sigma$, Me[LQ;UQ]).

Groups	Values of parameters in groups			
	Gestational age, weeks	Body weight, g	Height, cm	Life span, hours
IRDS ($n=25$)	27.0 $\pm$ 0.5*	1035 $\pm$ 91*	34.2 $\pm$ 0.8*	55.0 $\pm$ 8.4
Curosulf ($n=26$)	29.1 $\pm$ 2.7	1455.6 $\pm$ 521.6	39.3 $\pm$ 4	55[21; 145]
Surfactant BL ($n=19$)	31.7 $\pm$ 0.7	2071 $\pm$ 147.1	43 $\pm$ 1.2	47 $\pm$ 11.8

Note. * $P < 0.05$ — significance of difference as compared to Curosulf and Surfactant BL groups.

Примечание. Для таблиц 1, 2: Groups — группы; IRDS — РДСН, Curosulf — Куросульф, Surfactant BL — Сурфактант БЛ (то же для рис. 1, 2); Values of parameters in groups — значения параметров в группах. Gestational age, weeks — срок гестации, недель; Body weight, g — масса тела, гр; Height, cm — рост, см; Life span, hours — продолжит. жизни, часов. * — $p < 0,05$ — достоверность различий по сравнению с группами «Куросульф» и «Сурфактант БЛ».

Введение куросульфа осуществлялось, как правило, на 2–5 минутах жизни.

3 «Сурфактант БЛ» — 19 (27,1%) детей, получивших сурфактант БЛ через — 2–5 часов после рождения в комплексной терапии заболевания.

Во всех случаях имели место неблагоприятное течение беременности, антенатальные и интранатальные факторы риска со стороны матери и плода, а также, воспалительные изменения в плаценте, пуповине (хориоамнионит, децидуит, интервиллузит, фуникулит) на фоне суб- и декомпенсированной хронической плацентарной недостаточности. Антропометрическая характеристика новорожденных исследуемых групп представлена в табл. 1.

Новорожденные группы «РДСН» имели достоверно меньшие гестационный возраст, массу тела и рост при рождении ($p < 0,05$). В исследование включили 44 (62,9%) ребенка с малым гестационным возрастом и с ЭНМТ при рождении. В группе «РДСН» 21 (84%) новорожденный имел ЭНМТ, в группе «Куросульф» — 8 (30,7%) детей, в группе «Сурфактант БЛ» таких новорожденных не было.

Во время патологоанатомического вскрытия проводили макроскопическую оценку легких. Для гистологического исследования брали кусочки из разных сегментов легких, которые фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилин-эозином, реактивом Шиффа, суданом, по Ван-Гизону. Гистологические и морфометрические исследования проводили с помощью микроскопа «Olympus BX 41» и компьютерной программы «Image Scope M». Регистрация изменений в препаратах легких учитывала состояние бронхов разного калибра; альвеол, альвеолярных ходов; альвеолярного и бронхиолярного эпителия; межальвеолярных перегородок; расположение, вид, количество и степень выраженности ГМ; оценивали состояние кровеносных и лимфатических сосудов, соединительной ткани. Результаты морфологического исследования сопоставляли с гестационным возрастом, состоянием ребенка при рождении, клиническими проявлениями заболевания и длительностью течения болезни. Проводили оценку зрелости легочной ткани, соответствия ее гестационному возрасту.

В гистологических срезах легких выполнили морфометрическое измерение внутреннего диаметра (DV) и толщины стенки артерий (TC_A), внутреннего диаметра вен (DV) и толщины стенки вен (TC_V). На основа-

Newborns in the IRDS group had significantly less gestational age, body weight and height at birth ($p < 0.05$). 44 (62.9%) low-gestational-age and ELBW infants were enrolled in the study. In the IRDS group, 21 (84%) newborns had ELBW; in the Curosulf group, there were 8 (30.7%) such infants; in the Surfactant BL group, there were no such infants.

Macroscopic examination of lungs was performed during the postmortem examination. Samples from different lung segments were taken for the histological test; they were fixed in 10% neutral formalin and embedded in paraffin. The histological sections were stained with hematoxylin-eosin, Schiff's reagent, sudan, and Van Gieson's stain. Histological and morphometric studies were performed using the Olympus BX 41 microscope and Image Scope M software. The registration of changes in lung specimen took into consideration the state of bronchi of various sizes; alveoli and alveolar ducts; alveolar and bronchiolar epithelium; alveolar septa; location, type, amount, and severity of HMs; in addition, the state of blood and lymphatic vessels and connective tissue was assessed. The morpho-histological findings were compared with the gestational age, infant's state at birth, clinical manifestations of the disease, and the duration of the disease. The maturity of the lung tissue and its compliance with the gestational age was assessed.

Morphometric measurements of arterial lumen diameter (DA) and wall thickness (TC_A) and venous lumen diameter (DV) and wall thickness (TC_V) were performed in histological sections of lungs. Based on the data obtained, a vascular index, Kernogan index, was calculated as the ratio between the lumen diameter and the wall thickness (DA/TC_A, DV/TC_V). Based on the measurements, all vessels were subdivided into three groups depending on the vessel diameter:

D₁ — the vessel diameter is more than 100 μ m, D₂ — 51–100 μ m, D₃ — less than 50 μ m. DA₁ — arterial lumen diameter is more than 100 μ m; DA₂ — 51–100 μ m; DA₃ — less than 50 μ m. DV₁ — venous lumen diameter is more than 100 μ m; DV₂ — 51–100 μ m; DV₃ — less than 50 μ m. The corresponding wall thickness is

TC_{A1}, TC_{A2}, TC_{A3} for arteries, and TC_{V1}, TC_{V2}, TC_{V3} for veins. DA₁/TC_{A1}, DA₂/TC_{A2}, DA₃/TC_{A3} are corresponding ratios for arteries and DV₁/TC_{V1}, DV₂/TC_{V2}, DV₃/TC_{V3} for veins.

Thirty measurements were performed per each observation. Based on the data obtained, the arithmetic mean, standard deviation, and median were determined.

Critical States in Newborns

нии полученных данных проведен математический расчет сосудистого индекса — индекса Керногана, отражающего соотношение внутреннего диаметра и толщины стенки сосуда (DA/TC_A , DV/TC_V). На основании проведенных измерений выделены три группы сосудов, в зависимости от величины диаметра сосуда: D_1 — диаметр сосуда более 100 мкм, D_2 — 51–100 мкм, D_3 — менее 50 мкм. DA_1 — внутренний диаметр артерий более 100 мкм; DA_2 — 51–100 мкм; DA_3 — менее 50 мкм. DV_1 — внутренний диаметр вен более 100 мкм; DV_2 — 51–100 мкм; DV_3 — менее 50 мкм. Им соответствуют толщина сосудистой стенки артерий: TC_{A1} , TC_{A2} , TC_{A3} и вен: TC_{V1} , TC_{V2} , TC_{V3} , а также соотношение DA_1/TC_1 , DA_2/TC_2 , DA_3/TC_3 для артерий и DV_1/TC_{V1} , DV_2/TC_{V2} , DV_3/TC_{V3} для вен.

Проводилось тридцать измерений в каждом наблюдении. На основании полученных данных определялась величина средней арифметической, среднее квадратичное отклонение и медиана. При статистической обработке полученных данных применяли методы дескриптивной и вариационной статистики, непараметрические методы оценки. Отличия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Для всех недоношенных новорожденных, включенных в исследование, характерно неблагоприятное течение РДСН. Ведущим симптомом являлась дыхательная недостаточность, обусловленная первичным дефицитом сурфактанта. После оказания первичной и реанимационной помощи всех новорожденных переводили в отделение реанимации и интенсивной терапии. Новорожденным всех групп проводили искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

Морфологическое исследование легких новорожденных группы «РДСН» выявило наличие гиалиновых мембран различной локализации. Выявили характерные изменения микроциркуляторного русла: просвет артерий и вен расширен, эндотелий набухший, местами «слоистый». Артериальная стенка утолщена. Вокруг сосудов выражен отек тканей. Многочисленные артериоло-венные анастомозы расширены. В широких межальвеолярных перегородках выражено полнокровие капилляров, большое количество анастомозов, лимфатические сосуды имеют расширенный просвет. Под плеврой, вокруг сосудов и респираторных бронхов визуализируются мелкоочаговые скопления эритроцитов. Для новорожденных с ЭНМТ, проживших 49–72 часа, характерно полнокровие кровеносных сосудов, множественные мелкие и крупные кровоизлияния в плевру, септы, вокруг сосудов и бронхов. У некоторых больных визуализируются очаговые кровоизлияния в альвеолы.

У всех новорожденных группы «Куросурф» также выявили гиалиновые мембраны, различной толщины и локализации. Расстройства микроге-

Methods of descriptive and variation statistics, as well as nonparametric methods were applied for the statistical treatment of findings. The difference was considered significant with a confidence level of $P < 0.05$.

Results and Discussion

Unfavorable course of IRDS was typical for all newborns enrolled in the study. Respiratory compromise caused by primary surfactant deficiency was the leading symptom. All newborns were transferred into the intensive care unit after primary care and neonatal resuscitation. Mechanical ventilation (MV) was applied for newborns in all groups.

The morphological examination of IRDS group newborns' lungs demonstrated the presence of hyaline membranes in various locations. Typical changes of the microcirculatory bed were found: the arterial and venous lumens were dilated; the endothelium was swollen and laminated in some areas. The arterial wall was thickened. There was severe perivascular tissue edema. Multiple arteriovenous anastomoses were dilated. There were marked capillary plethora and a great number of anastomoses in wide alveolar septa; lymphatic vessels had dilated lumens. Small-focal deposits of red blood cells were visualized under the pleura and around vessels and respiratory bronchi. Vascular plethora, multiple small and large hemorrhages into pleura and septa and around vessels and bronchi are typical for newborns with ELBW at 49–72 hours of age. Focal hemorrhages into alveoli were visualized in some patients.

Hyaline membranes of various thickness and location were found in all Curosurf group newborns, as well. Disorders of microhemocirculation depend on a number of factors: gestational and postnatal age and the duration of MV. In very preterm infants with ELBW who died within 6–16 hours after delivery, the lumen of blood vessels was dilated, the wall was thickened, the endothelium is loose, and there were red blood cell aggregations in the lumen. The number of arteriovenous anastomoses varied. Hemorrhage of different severity and location were typical for this group of newborns: large hemorrhage were detected around vessels and bronchi, and the small ones were located subpleurally. When the life span expanded to 66 hours, capillary plethora was found in alveolar septa; there was also a great number of empty arteriovenular anastomoses. There were small single hemorrhages under the pleura, into septa, and around vessels and bronchi.

In the Surfactant BL group newborns, circulation disorders depending on the life span were found in addition to hyaline membranes of various degrees of severity. In the event of a lethal outcome within 6–12 hours after the delivery, hemorrhages into the interlobular tissue were found. Multiple RBC aggregations were located around vessels and bronchi and in the interstitial space. All vessels were dilated, the wall was thickened,

моциркуляции зависят от ряда факторов: гестационного и постнатального возраста, длительности ИВЛ. У глубоко недоношенных новорожденных с ЭНМТ, умерших через 6–16 часов после рождения, просвет кровеносных сосудов расширен, стенка утолщена, эндотелий рыхлый, в просвете — сладжи эритроцитов. Количество артерио-венозных анастомозов варьирует. Для новорожденных этой группы характерны кровоизлияния различной степени выраженности и локализации: вокруг сосудов и бронхов находятся крупные кровоизлияния; мелкие — располагаются субплеврально. При увеличении продолжительности жизни до 66 часов в межальвеолярных перегородках выражены капиллярное полнокровие, определяется большое число пустых артериоло-венулярных анастомозов. Выявляются мелкие единичные кровоизлияния под плевру, в септы, вокруг сосудов и бронхов.

Для новорожденных группы «Сурфактант БЛ», в легких наряду с гиалиновыми мембранами различной степени выраженности, выявили нарушения расстройства кровообращения, которые также зависели от продолжительности жизни. При наступлении летального исхода через 6–12 часов после рождения выявляются кровоизлияния в междолевую ткань. Множественные эритроцитарные скопления располагаются вокруг сосудов, перибронхиально, в интерстициальном пространстве. Все сосуды расширены, стенка утолщена, эндотелий набухший; визуализируется большое количество полнокровных анастомозов, сладжи эритроцитов. При увеличении продолжительности жизни до 12–36 часов расстройства кровообращения усугубляются, происходит дальнейшая дилатация кровеносных сосудов, в том числе перибронхиально, в их просветах — сладжи эритроцитов. Стенки артерий и артериол утолщены, эндотелий сосудов набухший, с зернистой цитоплазмой. Полнокровные артериовенозные анастомозы располагаются преимущественно перибронхиально и субплеврально. Прогрессирование заболевания сопровождается нарушениями микроциркуляции, проявляющиеся полнокровием венул и капилляров, просвет сосудов при этом расширен, большое число артерио-венозных анастомозов. Перибронхиально отмечается большое количество сосудов разного калибра со сглаженным, почти плоским эндотелием. Не характерны кровоизлияния в септы вокруг сосудов и бронхов.

Таким образом, независимо от вида применяемого сурфактанта, у недоношенных новорожденных выявили аналогичные изменения микроциркуляции в легких: расширение просвета артерий и вен, утолщение стенки сосудов. Прогрессирование РДСН сопровождается дальнейшей дилатацией кровеносных сосудов легких.

Результаты морфометрического исследования артериального сосудистого русла легких

and the endothelium was swollen; a great number of plethoric anastomoses and RBC sludge were visualized. When the life span was expanded to 12–36 hours, the circulatory disorders worsened, further dilation of blood vessels took place (including those located peribronchially); there was RBC sludge in their lumens. Arterial and arteriolar walls were thickened, the endothelium was swollen, with poliplasm. Plethoric arteriovenous anastomoses were located mainly peribronchially and subpleurally. The diseases progression was associated with disorders of microhemocirculation in the form of plethoric venules; at that, the vascular lumen is dilated; there were a lot of arteriovenous anastomoses. In the peribronchial space, there was a great number of vessels of various sizes with smoothened, almost flat endothelium. Hemorrhages into septa and around vessels and bronchi were not typical.

Therefore, irrespective of the type of the surfactant applied, preterm infants presented similar changes in the lung microcirculation that included dilation of arterial and venous lumen and vascular wall thickening. The IRDS progression was associated with further dilation of pulmonary blood vessels.

Results of the morphometric examination of the pulmonary arterial bed are presented in Fig. 1. The arterial bed of newborns in the IRDS and Curosurf groups was composed of vessels having up to 50 μm in diameter. Larger arteries (51–100 μm in diameter) and arteries of more than 100 μm in diameter are distributed uniformly and comprise 1/3 of the total number of visualized vessels. The invert correlation of the arterial vascular bed was typical for the infants in the Surfactant BL group: arteries of 50 μm in diameter comprise 30% of all vessels, and arteries of more than 100 μm in diameter prevailed.

The venous bed of newborns consisted mainly of vessels with a diameter less than 50 μm (Fig. 2). For instance, in IRDS group newborns, 86.3% of vessels were small-diameter blood vessels; in infants from other groups, the percentage of venous vessels was about 70%. Veins, diameter of which is 51–100 μm , were significantly more common ($P<0.05$) in infants from the Curosurf group, whereas the venous vessels with a diameter more than 100 μm were typical for newborns from the Surfactant BL group ($P<0.05$).

TC_A and the D_A/TC_A ratio is one of criteria for assessment of the vascular bed (Table 2). In the Surfactant BL group newborns, the DA_1 , TC_{A1} values differed significantly from those in IRDS and Curosurf groups ($P<0.05$). In vessels of a smaller diameter (51–100 μm), the morphometric parameters changed as follows:

DA_2 was significantly higher in the IRDS group infants; at that, TC_{A2} was significantly lower as compared to other groups ($P<0.05$). DA_3 was significantly lower in Curosurf group newborns versus IRDS and Surfactant BL groups ($P<0.05$). Irrespective of the treatment type, the following general regularities

Critical States in Newborns

представлены на рис. 1. У новорожденных групп «РДСН» и «Курорсурф» артериальное русло легких представлено, в основном, сосудами диаметром до 50 мкм. Артерии более крупного диаметра 51–100 мкм и артерии, диаметром более 100 мкм распределяются равномерно и составляют 1/3 от общего количества визуализируемых сосудов. Для детей группы «Сурфактант БЛ» характерно обратное соотношение артериального сосудистого русла: артерии диаметром до 50 мкм составляют 30% от всех сосудов, преобладают артерии диаметром более 100 мкм.

Венозное русло новорожденных всех групп представлено, в основном, сосудами диаметром менее 50 мкм (рис. 2). Так, у новорожденных группы «РДСН» 86,3% сосудов являются венами малого диаметра, у детей остальных групп удельный вес венозных сосудов составляет около 70%. Вены диаметром 51–100 мкм достоверно ($p<0,05$) чаще встречаются у детей группы «Курорсурф», а венозные сосуды, диаметром более 100 мкм характерны для новорожденных группы «Сурфактант БЛ» ($p<0,05$).

Одним из критериев оценки сосудистого русла является TC_A и соотношение DA_A/TC_A (табл. 2). У детей группы «Сурфактант БЛ» величины DA_1 , TC_{A1} статистически значимо отличаются от детей групп «РДСН» и «Курорсурф» ($p<0,05$). При уменьшении диаметра сосуда до 51–100 мкм, морфометрические показатели изменяются: DA_2 достоверно больше у детей группы «РДСН», при этом TC_{A2} достоверно уменьшается по сравнению с детьми других групп ($p<0,05$). DA_3 достоверно

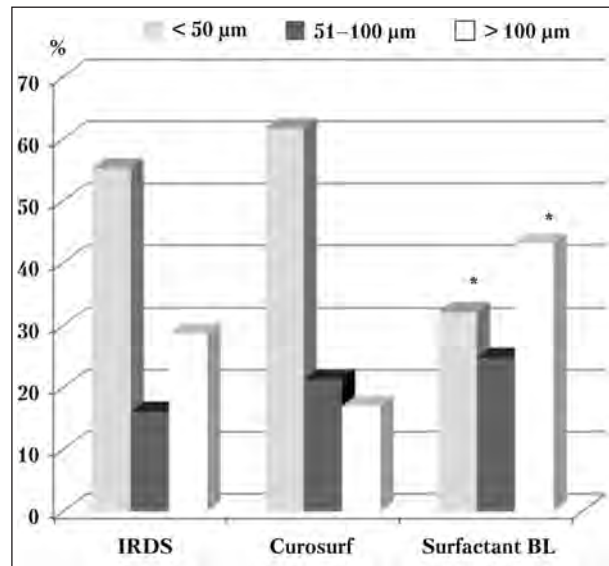


Рис. 1. Диаметры (мкм) сосудов артериального русла в легких новорожденных.

Fig. 1. Diameters (μm) of arterial bed vessels in newborns' lungs.

Note. * – $P<0.05$ – statistically significant difference in diameters of pulmonary arterial bed vessels in the Surfactant BL as compared to IRDS and Curosurf groups.

Примечание. * – $p < 0,05$ – статистически значимые различия диаметров сосудов артериального русла легких новорожденных группы «Сурфактант БЛ», по сравнению с группами «РДСН» и «Курорсурф».

were found: despite the decrease in arterial diameter, the DA_1/TC_{A1} and DA_2/TC_{A2} ratios were stable; only in arteries of 50 μm in diameter, the DA_3/TC_{A3} value became lower than DA_1/TC_{A1} . The changes are statistically significant ($P<0.05$).

Таблица 2. Морфометрическая характеристика сосудов легких у новорожденных с РДСН ($M\pm\sigma$; Me[LQ;UQ]).
Table 2. Morphometric characteristics of pulmonary vessels in newborns with IRDS ($M\pm\sigma$; Me[LQ;UQ]).

Parameters	Values of parameters in groups		
	IRDS (n=25)	Curosurf (n=26)	Surfactant BL (n=19)
$DA_1, \mu m$	91.3 ± 47.3	100 ± 58	$109 [70.2; 340]^*$
$TC_{A1}, \mu m$	74.3 ± 32.8	75.9 ± 35.9	$125\pm 82.9^*$
DA_1/TC_{A1}	2.3 ± 1.5	1.8 ± 0.7	2 ± 1
$DA_2, \mu m$	$51.5\pm 22.1^*$	38.4 ± 11.8	39.4 ± 15
$TC_{A2}, \mu m$	$29.9\pm 11.5^*$	35.9 ± 8	36.4 ± 9.7
DA_2/TC_{A2}	2 ± 1	1.4 ± 0.5	1.9 ± 0.7
$DA_3, \mu m$	19.2 ± 9.8	$13.7\pm 8.6^*$	16.3 ± 4.8
$TC_{A3}, \mu m$	20.1 ± 6.4	20.7 ± 6.2	21 ± 5.2
DA_3/TC_{A3}	$1.5\pm 0.9^{\#}$	$1\pm 0.6^{\#}$	$1.6\pm 0.3^{\#}$
$DV_1, \mu m$	192.6 ± 99.5	$98.9\pm 20^*$	$102 [80.6; 183.5]$
$TC_{V1}, \mu m$	42.7 ± 18.2	$18.1\pm 7.4^*$	49.4 ± 32.5
DV_1/TC_{V1}	5.7 ± 1.6	7.2 ± 3	5.1 ± 3.8
$DV_2, \mu m$	54.6 ± 10.8	46.8 ± 5.4	58.9 ± 14.6
$TC_{V2}, \mu m$	14.9 ± 6.9	11.4 ± 2.6	15.9 ± 6.7
DV_2/TC_{V2}	4.8 ± 2	4.8 ± 1.8	5.4 ± 2.3
$DV_3, \mu m$	23.4 ± 8.2	19.4 ± 7.8	20.7 ± 7.2
$TC_{V3}, \mu m$	8.5 ± 2.3	9.5 ± 3.6	9.8 ± 3.1
DV_3/TC_{V3}	$3.4\pm 1^{\#}$	$2.8\pm 1.1^{\#}$	$3.2\pm 0.9^{\#}$

Note. For explanation of abbreviations see materials and methods. * – $P<0.05$ – statistically significant difference as compared to other groups. # – $P<0.05$ – statistically significant difference as compared to DA_1/TC_{A1} and DV_1/TC_{V1} .

Примечание. Расшифровка аббревиатуры в материалах и методах. * – $p<0,05$ – статистически значимые различия по сравнению с остальными группами. # – $p<0,05$ – статистически значимые различия по сравнению с DA_1/TC_{A1} и DV_1/TC_{V1} .

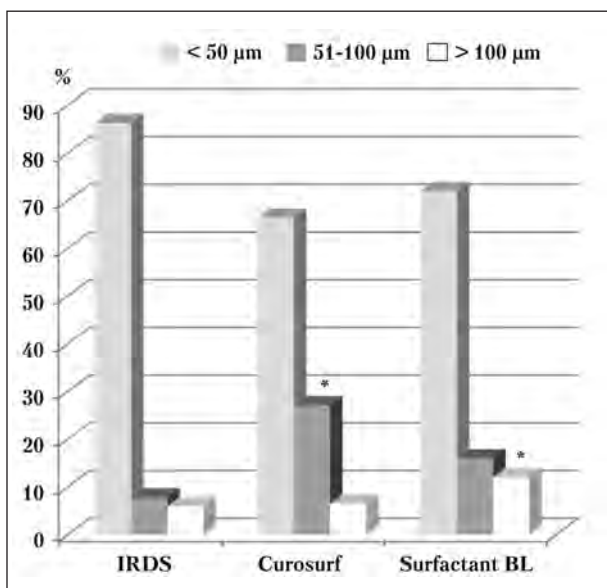


Рис. 2. Диаметры (мкм) сосудов венозного русла в легких новорожденных.

Fig. 2. Diameters (μm) of venous bed vessels in newborns' lungs.
Note. * — $P < 0.05$ — statistically significant difference in diameters of pulmonary venous bed vessels in the Curosurf group as compared to IRDS and Surfactant BL groups. # — $P < 0.05$ — statistically significant difference in diameters of pulmonary venous bed vessels in the Surfactant BL as compared to IRDS and Curosurf groups.

Примечание. * — $p < 0,05$ — статистически значимые различия диаметров сосудов венозного русла легких новорожденных группы «Куросурф», по сравнению с группами «РДСН» и «Сурфактант БЛ». # — $p < 0,05$ — статистически значимые различия диаметров сосудов венозного русла легких новорожденных группы «Сурфактант БЛ», по сравнению с группами «РДСН» и «Куросурф».

меньше у новорожденных группы «Куросурф» по сравнению с новорожденными групп «РДСН» и «Сурфактант БЛ» ($p < 0,05$). Независимо от вида лечения, в исследовании выявлена общая закономерность: несмотря на уменьшение диаметра артерий, соотношения DA_1/TC_{A1} и DA_2/TC_{A2} остаются стабильными, лишь при диаметре артерий менее 50 мкм, происходит уменьшение величины DA_3/TC_{A3} по сравнению с величиной DA_1/TC_{A1} . Выявленные изменения являются статистически значимыми ($p < 0,05$).

Величина DA_3/TC_{A3} достоверно меньше у детей группы «Куросурф» по сравнению с новорожденными групп «РДСН» и «Сурфактант БЛ» ($p < 0,05$). Изменение толщины стенки сосудов и диаметра просвета сосудов обусловлено, вероятно, развитием ее отека.

Для венозного русла, которое отражает емкостную функцию отдела легких, характерны следующие изменения: у новорожденных группы «Куросурф» величины DV_1 и TC_{V1} статистически значимо меньше по сравнению с детьми групп «РДСН» и «Сурфактант БЛ» ($p < 0,05$). При сравнении сосудов диаметром до 51–100 мкм DV_2 и TC_{V2} отличий не выявили. У детей всех групп при

The DA_3/TC_{A3} value was significantly lower in Curosurf group newborns versus IRDS and Surfactant BL groups ($P < 0.05$). Alterations in the vascular wall and lumen diameter could be caused by their swelling.

As for the venous bed reflecting the capacitive function of a lung segment, the following changes were typical: in the Curosurf group newborns, the DV_1 and TC_{V1} values were significantly lower as compared to IRDS and Surfactant BL groups ($P < 0.05$). A comparison of vessels with a diameter of up to 51–100 μm, no differences in DV_2 and TC_{V2} values was found. In all groups, in the event of a decrease in a vein diameter, the DV_3/TC_{V3} ratio was lower than the DV_1/TC_{V1} ratio; in addition, the DV_3/TC_{V3} value was significantly lower in the Curosurf group infants as compared to infants from other groups ($P < 0.05$).

Therefore, certain difference in morphometric parameters of lung vessels was found. The most significant changes in the arterial wall thickness (TC_A) and its swelling were typical for arteries with a total diameter of more than 51 μm, as evidenced from this study. In babies of the IRDS group, the greatest (TC_A) changes were typical for arteries of 51–100 μm in diameter. Changes in walls of large arteries were typical for the Surfactant BL group. In the Curosurf group, no significant changes in the parameters under the test were found ($P > 0.05$). In this group (as compared to IRDS and Surfactant BL groups), there were minimal changes in vein characteristics and the minimal venous wall thickness (TC_V) (>100 μm in diameter). The Kernogan index for veins with small diameter was minimal.

The gas exchange after the delivery depends on the morphological maturity of lungs and biochemical maturity of endogenous surfactant. These processes are controlled by different mechanisms and transcription bonds [16]. Any impairment of the gas-exchange function of lungs in preterm infants is caused by features of structural and topological maturity of the pulmonary microcirculatory bed and depends on the gestational age. Many factors affect the process of morphological and biochemical maturity of lungs and surfactant. Experiments in newborn rats demonstrated that chronic perinatal hypoxia affected the weight of lungs and the number of alveoli at birth; these parameters were significantly lower in rats that underwent hypoxia, than those in normoxia. Chronic hypoxia regulates the expression of genes which are involved in the pathogenesis of pulmonary hypertension and postnatal lung remodeling [17]. The persisting pulmonary hypertension, which complicates the course of the IRDS, is associated with the increase of total cross-sectional area and the thickness of the external layer of blood vascular walls. Selection of a treatment option based on the disease pathogenesis is essential. MV, non-invasive methods of respiratory support in

уменьшении диаметра вен соотношение DV_3/TC_{V3} уменьшается, по сравнению с соотношением DV_1/TC_{V1} кроме того величина DV_3/TC_{V3} достоверно меньше у детей группы «Куросурф», по сравнению с пациентами других групп ($p < 0,05$).

Таким образом, выявили некоторые отличия в морфометрических показателях сосудов легких. Наибольшие изменения TC_A , ее отек характерны для артерий с общим диаметром более 51 мкм, что подтверждается проведенными исследованиями. У детей группы «РДСН» наибольшие изменения TC_A характерны для артерий с диаметром 51–100 мкм. Изменение стенок крупных артерий характерны для новорожденных группы «Сурфактанта БЛ». В группе «Куросурф» не выявили достоверных изменений исследуемых показателей ($p > 0,05$). В этой же группе, по сравнению с группами «РДСН» и «Сурфактант БЛ», отмечали минимальные изменения показателей венозных сосудов, наименьшая TC_V вен с диаметром более 100 мкм. Индекс Керногана для вен малого диаметра был минимальным.

Газообмен после рождения полностью зависит от морфологической зрелости легких и биохимической зрелости эндогенного сурфактанта. Эти процессы контролируются различными механизмами и транскрипционными связями [16]. Любая форма нарушения газообменной функции легких у недоношенных новорожденных обусловлена особенностями структурного и топологического созревания микроциркуляторного русла легких и зависит от гестационного возраста. На процесс морфологической и биохимической зрелости легких и сурфактанта влияют многие факторы. В эксперименте на новорожденных крысах показано, что хроническая перинатальная гипоксия влияет на массу легких, количество альвеол при рождении, у крыс, подвергшихся гипоксии, эти показатели значительно меньше, чем при нормоксии. Хроническая гипоксия регулирует экспрессию генов, которые участвуют в патогенезе легочной гипертензии и постнатального ремоделирования легких [17]. Персистирующая легочная гипертензия, осложняющая течение РДСН, сопровождается увеличением общей площади поперечного сечения, толщины наружного слоя стенки кровеносных сосудов. Важным является выбор метода лечения, который основан на патогенезе заболевания. Стандартом в лечении РДСН являются проведение ИВЛ, неинвазивные методы респираторной поддержки в сочетании с заместительной терапией сурфактантами. При крайне тяжелом варианте течения РДСН применяется экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). Применение метода не только восстанавливает оксигенацию, но и влияет на уменьшение толщины стенки кровеносного сосуда, медиальной площади поперечного сечения в артериях с наружным диаметром менее 75 мкм, и снижение толщины стенки кровеносного сосуда и общую стенку площадь поперечного сечения в арте-

combination with the surfactant replacement therapy are standard options for the IRDS treatment. In extremely severe IRDS, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is applied. This technique not only restores oxygenation, but also affects the decrease in the blood vascular wall thickness, the cross-sectional medial area in arteries with an external diameter of less than 75 μm , as well as the decrease in the thickness of a vascular wall and total cross-sectional area of arteries with an external diameter of 75–150 μm ; therefore, the ECMO decreases the severity of morphometric changes in small pulmonary arteries. These results should be taken into consideration in the clinical practice [18].

Chemotaxis activity, cytokines $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, IL-6, IL-11, VEGF, $\text{TGF-}\alpha$ and $\text{TGF-}\beta$, cause serious impairment of capillary endothelium and alveolar epithelium resulting in formation of hyaline membranes [19]. The lung sonography demonstrated the correlation between sonographic findings and all oxygenation parameters irrespective of the gestational age; and it is the indication for prescription of surfactants for preterm infants with the gestational age of less than 34 weeks and respiratory support in the continuous positive airway pressure mode [20].

Surfactants used for prevention and treatment of IRDS are known to increase the functional residual capacity by improving the blood flow in regions with increased ventilation [21, 22]; they enhance oxygenation [22, 23] and decrease the pulmonary vascular resistance [24, 25]. The normalization of infant's oxygenation status helps to eliminate the tissue hypoxia; the regulation of the vascular tone, including that in pulmonary vessels, is restored thus leading to improved blood supply of lungs. At the same time, the persistent hypoxia sustains decreased pulmonary vascular lumen. It is caused by a cascade of pathological reactions typical for IRDS.

Conclusion

Evaluation of the microcirculatory bed of lungs in IRDS patients is an urgent problem because the pulmonary gas exchange impairment in preterm infants is primarily caused by circulatory and microcirculatory disorders of various degrees of severity that result from anatomic and functional immaturity of the pulmonary microcirculatory bed. In cases of unfavorable outcomes, dilation of arterial and venous lumen and vascular wall thickening might be considered as main signs of microcirculatory disorders. Surfactants affect changes in the diameter of lumen of pulmonary vessels, especially those with a diameter more than 50 μm , presumably improving the blood supply of the lungs. Minimal changes of tested parameters were typical for newborns on Curosurf versus IRDS and Surfactant BL groups of infants. Due to administration of surfactants, the improved tissue oxygenation triggers the mecha-

риях с наружным диаметром 75–150 мкм, тем самым ЭКМО уменьшает степень выраженности морфометрических изменений в мелких легочных артериях. Эти результаты нужно учитывать в клинической работе [18].

Активность хемотаксиса, цитокины TNF- α , IL-1, IL-6, IL-11, VEGF, TGF- α и TGF- β , вызывают серьезное повреждение эндотелия капилляров и эпителия альвеол, в результате чего происходит формирование гиалиновых мембран [19]. Ультразвуковое исследование легких показало наличие корреляции УЗ — признаков со всеми показателями оксигенации, независимо от гестационного возраста, что является показанием для применения сурфактантов у недоношенных детей с гестационным возрастом менее 34 недель и респираторной поддержки в режиме постоянного положительного давления в дыхательных путях [20].

Известно, что препараты сурфактантов, применяющиеся для профилактики и лечения РДСН, увеличивают функциональный остаточный объем легких, вызывая улучшение кровотока в регионах увеличенной вентиляции [21, 22]; повышают оксигенацию [22, 23] и снижают легочное сосудистое сопротивление [24, 25]. Нормализация кислородного статуса ребенка способствует ликвидации тканевой гипоксии, восстанавливается регуляция сосудистого тонуса, в том числе, сосудов легких, что направлено на улучшение кровоснабжения в легких. В то же время, сохраняющаяся гипоксия поддерживает уменьшение просвета сосудов в легких обусловлено запуском каскада патологических реакций, характерных для течения РДСН.

nism of regulation of the vascular tone; it also can contribute to the improvement of blood supply of lungs and favorable course of the disease.

Заключение

Исследование микроциркуляторного русла легких при РДСН является актуальной практической задачей, т.к. нарушение газообменной функции легких у недоношенных новорожденных обусловлено, в первую очередь, нарушением кровообращения и микроциркуляции различной степени выраженности на фоне анатомо-функциональной незрелости микроциркуляторного русла легких. При неблагоприятном исходе заболевания основными признаками нарушения микроциркуляции в легких являются расширение просвета артерий и вен, утолщение стенки сосудов. Препараты сурфактантов оказывают влияние на изменение просвета артерий и вен легких, особенно диаметром более 50 мкм, что направлено, вероятно, на улучшение кровоснабжения в легких. Для новорожденных, получивших курс сурф, характерны минимальные значения показателей, по сравнению с новорожденными групп «РДСН» и «Сурфактант БЛ». На фоне применения сурфактантов улучшение оксигенации тканей запускает механизм регуляции сосудистого тонуса, что также может способствовать улучшению кровоснабжения легких и благоприятному течению заболевания.

Литература

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н. Тенденции младенческой смертности в Российской Федерации в 1990–2012 гг. *Вестник РАМН*. 2014; 11–12: 31–38. PMID: 25971124
2. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., Plavka R., Saugstad O.D., Simeoni U., Speer C.P., Vento M., Halliday H.L.; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. *Neonatology*. 2013; 103 (4): 353–368. <http://dx.doi.org/10.1159/000349928>. PMID: 23736015
3. Мороз В.В., Голубев А.М., Перепелица С.А. Респираторный дистресс-синдром новорожденных. Патогенез, диагностика, клиника, лечение. Саарбрюкен: Palmarium Academic Publishing; 2014: 127.
4. Ковтун О.П., Цыган П.Б. Преждевременное рождение и программирование заболеваний. Вклад интенсивной терапии. *Вопр. совр. педиатрии*. 2014; 13 (5): 26–30. <http://dx.doi.org/10.15690/vsp.v13i5.1146>
5. Лебедева О.В., Чикина Т.А. Факторы риска ранней неонатальной смертности у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. *Вопр. совр. педиатрии*. 2014; 13 (6): 35–39. <http://dx.doi.org/10.15690/vsp.v13i6.1199>
6. Ramanathan R. Surfactant therapy in preterm infants with respiratory distress syndrome and in near-term of term newborns with acute RDS. *J. Perinatol*. 2006; 26 (Suppl 1): S51–S56. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211474>. PMID: 16625226
7. Fratto V.M., Ananth C.V., Gyamfi-Bannerman C. Late preterm neonatal morbidity in hypertensive versus normotensive women. *Hypertens Pregnancy*. 2016; 35 (2): 241–249. <http://dx.doi.org/10.3109/10641955.2016.1139720>. PMID: 26930156
8. Рыжановский Б.Я., Лебедево О.А. Формирование гиалиновых мембран в легких белых крыс как результат воздействия блеомицина в неонатальном периоде. *Бюл. экпер. биологии и медицины*. 2015; 160 (9): 379–383.

References

1. Baranov A.A., Namazova – Baranova L.S., Albitsky V.Yu., Terletskaia R.N. Tendentsii mladencheskoi smertnosti v Rossiiskoi Federatsii v 1990–2012 g.g. [Trends in infant mortality in the Russian Federation 1990–2012]. *Vestnik RAMN*. 2014; 11–12: 31–38. PMID: 25971124. [In Russ.]
2. Sweet D.G., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., Plavka R., Saugstad O.D., Simeoni U., Speer C.P., Vento M., Halliday H.L.; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2013 update. *Neonatology*. 2013; 103 (4): 353–368. <http://dx.doi.org/10.1159/000349928>. PMID: 23736015
3. Moroz V.V., Golubev A.M., Perepelitsa S.A. Respiratory distress-syndrom novorozhdennykh. Patogeneiz, diagnostika, klinika, lechenie. [Newborn respiratory distress syndrome. Pathogenesis, diagnosis, clinical features, treatment]. Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing; 2014: 127. [In Russ.]
4. Kovtun O.P., Tsygan P.B. Prezhdevremennoe rozhdenie i programmirovaniye zabolevaniy. Vklad intensivnoi terapii. [Premature birth and disease programming. Contribution of neonatal intensive care]. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2014; 13 (5): 26–30. <http://dx.doi.org/10.15690/vsp.v13i5.1146>. [In Russ.]
5. Lebedeva O.V., Chikina T.A. Faktory riska rannei neonatalnoi smertnosti u novorozhdennykh s ochen nizkoi i ekstremalno nizkoi massoi tela pri rozhdenii. [Risk factors for the early neonatal mortality in newborns with very low and extremely low birth weight]. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2014; 13 (6): 35–39. <http://dx.doi.org/10.15690/vsp.v13i6.1199>. [In Russ.]
6. Ramanathan R. Surfactant therapy in preterm infants with respiratory distress syndrome and in near-term of term newborns with acute RDS. *J. Perinatol*. 2006; 26 (Suppl 1): S51–S56. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211474>. PMID: 16625226
7. Fratto V.M., Ananth C.V., Gyamfi-Bannerman C. Late preterm neonatal morbidity in hypertensive versus normotensive women. *Hypertens Pregnancy*. 2016; 35 (2): 241–249. <http://dx.doi.org/10.3109/10641955.2016.1139720>. PMID: 26930156

Critical States in Newborns

9. Перепелица С.А. Заместительная терапия сурфактантом «Альвео-факт» респираторного дистресс-синдрома у новорожденных (пilotное исследование). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (4): 44–50. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-44-50>
10. Перепелица С.А., Лучина А.А. Ингаляционная сурфактанттерапия у новорожденных при искусственной вентиляции легких. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (5): 44–51. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-44-51>
11. Reuter S., Moser C., Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatr. Rev.* 2014; 35 (10): 417–428. <http://dx.doi.org/10.1542/pir.35-10-417>. PMID: 252744969
12. Голубев А.М., Перепелица С.А., Смердова Е.Ф., Мороз В.В. Клинико-морфологические особенности дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных. *Общая реаниматология*. 2008; 4 (3): 49–55. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-3-49>
13. Hermansen C.L., Mahajan A. Newborn respiratory distress. *Am. Fam. Physician.* 2015; 92 (11): 994–1002. PMID: 26760414
14. Давыдова И.В., Аникин А.В., Кустова О.В., Сиденко А.В., Басаргина Е.Ю., Павлюкова Е.В., Пожарищенская В.К. Бронхолегочная дисплазия в постсурфактантную эру: результаты объективной оценки течения заболевания. *Вопр. соед. педиатрии*. 2015; 14 (4): 514–518. <http://dx.doi.org/10.15690/vsp.v14.i4.1392>
15. Porzionato A., Guidolin D., Macchi V., Sarasin G., Grisafi D., Tortorella C., Dedja A., Zaramella P., De Caro R. Fractal analysis of alveolarization in hyperoxia-induced rat models of bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2016; 310 (7): L680–L688. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00231.2015>. PMID: 26851258
16. Whitsett J.A., Weaver T.E. Alveolar development and disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015; 53 (1): 1–7. <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2015-0128PS>. PMID: 25932959
17. Truog W.E., Xu D., Ekekezie I.I., Mabry S., Rezaiekhalligh M., Svojanovsky S., Soares M.J. Chronic hypoxia and rat lung development: analysis by morphometry and directed microarray. *Pediatr. Res.* 2008; 64 (1): 56–62. <http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e31817289f2>. PMID: 18344904
18. van Heijst A., Haasdijk R., Groenman F., van der Staak F., Hulsbergen-van de Kaa C., de Krijger R., Tibboel D. Morphometric analysis of the lung vasculature after extracorporeal membrane oxygenation treatment for pulmonary hypertension in newborns. *Virchows Arch.* 2004; 445 (1): 36–44. <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-004-1044-y>. PMID: 15175881
19. Iliodromiti Z., Zygouris D., Sifakis S., Pappa K.I., Tsikouras P., Salakos N., Daniilidis A., Siristatidis C., Vrachnis N. Acute lung injury in preterm fetuses and neonates: mechanisms and molecular pathways. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2013; 26 (17): 1696–1704. <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2013.798284>. PMID: 23611524
20. Brat R., Yousef N., Klifa R., Reynaud S., Shankar Aguilera S., De Luca D. Lung ultrasound-nography score to evaluate oxygenation and surfactant need in neonates treated with continuous positive airway pressure. *JAMA Pediatr.* 2015; 169 (8): e151797. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1797>. PMID: 26237465
21. Goldsmith L.S., Greenspan J.S., Rubenstein S.D., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Immediate improvement in lung volume after exogenous surfactant: alveolar recruitment versus increased distention. *J. Pediatr.* 1991; 119 (3): 424–428. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)82057-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(05)82057-8). PMID: 1880658
22. Sandberg K.L., Lindstrom D.P., Sjöqvist B.A., Parker R.A., Cotton R.B. Surfactant replacement therapy improves ventilation inhomogeneity in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 24 (5): 337–343. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199711\)24:5<337::AID-PPUL6%3E3.3.CO;2-E](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199711)24:5<337::AID-PPUL6%3E3.3.CO;2-E). PMID: 9407567
23. Auten R.L., Notter R.H., Kendig J.W., Davis J.M., Shapiro D.L. Surfactant treatment of full-term newborns with respiratory failure. *Pediatrics.* 1991; 87 (1): 101–107. PMID: 1984603
24. Clyman R.I., Jobe A., Heymann M., Ikegami M., Roman C., Payne B., Mauray F. Increased shunt through the patent ductus arteriosus after surfactant replacement therapy. *J. Pediatr.* 1982; 100 (1): 101–107. PMID: 6948942
25. Heldt G.P., Pesonen E., Merritt T.A., Elias W., Sahn D.J. Closure of the ductus arteriosus and mechanics of breathing in preterm infants after surfactant replacement therapy. *Pediatr. Res.* 1989; 25 (3): 305–310. <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-198903000-00020>. PMID: 2649864
8. Ryzhanovsky B.Ya., Lebedko O.A. Formirovanie gialinovykh membran v legkikh belykh kryss kak rezultat vozdeystviya bleomitsina v neonatalnom periode. [Formation of hyaline membranes in the lungs of white rats as a result of exposure to bleomycin in the neonatal period]. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny*. 2015; 160 (9): 379–383. [In Russ.]
9. Perepelitsa S.A. Zamestitelnaya terapiya surfaktantom "Alveofakt" respiratornogo distress-sindroma u novorozhdennykh (pilotnoe issledovanie). *Obshchaya Reanimatologiya*. [Replacement therapy with the surfactant alveofact for neonatal respiratory distress syndrome: a pilot study. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (4): 44–50. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-4-44-50>. [In Russ.]
10. Perepelitsa S.A., Luchina A.A. Ingalyatsionnaya surfaktant-terapiya u novorozhdennykh pri iskusstvennoi ventilyatsii legkikh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Inhaled surfactant therapy in newborns in artificial lung ventilation. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (5): 44–51. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-44-51>. [In Russ.]
11. Reuter S., Moser C., Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatr. Rev.* 2014; 35 (10): 417–428. <http://dx.doi.org/10.1542/pir.35-10-417>. PMID: 252744969
12. Golubev A.M., Perepelitsa S.A., Smerdova E.F., Moroz V.V. Kliniko-morfologicheskie osobennosti dykhatelnykh rasstroystv u nedonoshennykh novorozhdennykh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Clinical and morphological features of respiratory disorders in preterm neonates. *General Reanimatology*]. 2008; 4 (3): 49–55. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2008-3-49>. [In Russ.]
13. Hermansen C.L., Mahajan A. Newborn respiratory distress. *Am. Fam. Physician.* 2015; 92 (11): 994–1002. PMID: 26760414
14. Davydova I.V., Anikin A.V., Kustova O.V., Sidenko A.V., Basargina E.Yu., Pavlyukova E.V., Pozharishchenskaya V.K. Bronkhologicheskaya displaziya v postsurfaktantnuyu eru: rezultaty obyektivnoi otsenki techeniya zabolevaniya. [Bronchopulmonary dysplasia in post-surfactant era: results of an objective assessment of the disease]. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2015; 14 (4): 514–518. <http://dx.doi.org/10.15690/vsp.v14.i4.1392>. [In Russ.]
15. Porzionato A., Guidolin D., Macchi V., Sarasin G., Grisafi D., Tortorella C., Dedja A., Zaramella P., De Caro R. Fractal analysis of alveolarization in hyperoxia-induced rat models of bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2016; 310 (7): L680–L688. <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00231.2015>. PMID: 26851258
16. Whitsett J.A., Weaver T.E. Alveolar development and disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015; 53 (1): 1–7. <http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2015-0128PS>. PMID: 25932959
17. Truog W.E., Xu D., Ekekezie I.I., Mabry S., Rezaiekhalligh M., Svojanovsky S., Soares M.J. Chronic hypoxia and rat lung development: analysis by morphometry and directed microarray. *Pediatr. Res.* 2008; 64 (1): 56–62. <http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e31817289f2>. PMID: 18344904
18. van Heijst A., Haasdijk R., Groenman F., van der Staak F., Hulsbergen-van de Kaa C., de Krijger R., Tibboel D. Morphometric analysis of the lung vasculature after extracorporeal membrane oxygenation treatment for pulmonary hypertension in newborns. *Virchows Arch.* 2004; 445 (1): 36–44. <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-004-1044-y>. PMID: 15175881
19. Iliodromiti Z., Zygouris D., Sifakis S., Pappa K.I., Tsikouras P., Salakos N., Daniilidis A., Siristatidis C., Vrachnis N. Acute lung injury in preterm fetuses and neonates: mechanisms and molecular pathways. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2013; 26 (17): 1696–1704. <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2013.798284>. PMID: 23611524
20. Brat R., Yousef N., Klifa R., Reynaud S., Shankar Aguilera S., De Luca D. Lung ultrasound-nography score to evaluate oxygenation and surfactant need in neonates treated with continuous positive airway pressure. *JAMA Pediatr.* 2015; 169 (8): e151797. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.1797>. PMID: 26237465
21. Goldsmith L.S., Greenspan J.S., Rubenstein S.D., Wolfson M.R., Shaffer T.H. Immediate improvement in lung volume after exogenous surfactant: alveolar recruitment versus increased distention. *J. Pediatr.* 1991; 119 (3): 424–428. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)82057-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(05)82057-8). PMID: 1880658
22. Sandberg K.L., Lindstrom D.P., Sjöqvist B.A., Parker R.A., Cotton R.B. Surfactant replacement therapy improves ventilation inhomogeneity in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 24 (5): 337–343. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199711\)24:5<337::AID-PPUL6%3E3.3.CO;2-E](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199711)24:5<337::AID-PPUL6%3E3.3.CO;2-E). PMID: 9407567
23. Auten R.L., Notter R.H., Kendig J.W., Davis J.M., Shapiro D.L. Surfactant treatment of full-term newborns with respiratory failure. *Pediatrics.* 1991; 87 (1): 101–107. PMID: 1984603
24. Clyman R.I., Jobe A., Heymann M., Ikegami M., Roman C., Payne B., Mauray F. Increased shunt through the patent ductus arteriosus after surfactant replacement therapy. *J. Pediatr.* 1982; 100 (1): 101–107. PMID: 6948942
25. Heldt G.P., Pesonen E., Merritt T.A., Elias W., Sahn D.J. Closure of the ductus arteriosus and mechanics of breathing in preterm infants after surfactant replacement therapy. *Pediatr. Res.* 1989; 25 (3): 305–310. <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-198903000-00020>. PMID: 2649864

Поступила 03.06.16

Received 03.06.16