

Острый респираторный дистресс-синдром у недоношенных новорожденных (морфологическое исследование)

С. А. Перепелица

¹ Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта,
Россия, 236041, г. Калининград, ул. Александра Невского, д. 14

² НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Acute Respiratory Distress Syndrome in Preterm Newborns (Morphological Study)

Svetlana A. Perepelitsa

Immanuel Kant Baltic Federal University,
14 Aleksandr Nevsky Str., 236041 Kaliningrad, Russia
V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Цель исследования — обоснование морфологических диагностических критериев респираторного дистресс-синдрома (РДСН) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у глубоко недоношенных новорожденных.

Материалы и методы. Провели анализ протоколов патологоанатомического исследования 31 новорожденного. Средний гестационный возраст детей составил $28,9 \pm 5,3$ нед., масса тела при рождении — 1404 ± 945 грамм. В выборке 58% новорожденных имели экстремально низкую массу тела (ЭМНТ). При рождении у всех новорожденных выявили асфиксию тяжелой степени, медиана оценки по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составляла 3 [2; 5] балла. Во всех случаях имело место неблагоприятное течение заболевания. Медиана продолжительности жизни составляла 72 [22; 181] часа.

Результаты исследования. В исследовании выявили два варианта формирования гиалиновых мембран у недоношенных новорожденных с острой дыхательной недостаточностью. Гиалиновые мембраны в легких обнаружили у 93,5% новорожденных, из них в 51,6% случаев имел место РДСН, обусловленный первичным дефицитом сурфактанта, у 41,9% детей выявили ОРДС, обусловленный воздействием на незрелые легкие прямых и непрямых повреждающих факторов. Во всех случаях имелся морфологический субстрат для формирования гиалиновых мембран: незрелость и антенатальное повреждение структур аэрогематического барьера, пневмония, микроаспирация, ишемия легких.

Заключение. Острый респираторный дистресс-синдром характерен для 41,9% глубоко недоношенных новорожденных, его развитию способствует воздействие на незрелые легкие прямых (врожденная пневмония, аспирация околоплодных вод) и непрямых (тяжелая перинатальная гипоксия — ишемия, шок, геморрагический синдром) повреждающих факторов. Наиболее часто морфологические признаки ОРДС обнаруживали у новорожденных с врожденной пневмонией, асфиксией, неонатальной аспирацией околоплодных вод, что усугубляло течение заболевания.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные; врожденная пневмония; гиалиновые мембраны; острый респираторный дистресс-синдром

The aim of the study is to provide a rationale for the morphological diagnostic criteria of respiratory distress syndrome (RDS) and acute respiratory distress syndrome of the newborn (ARDSN) in extremely preterm newborn infants.

Materials and methods. Autopsy protocols of 31 newborns were studied. The average gestational age of children was 28.9 ± 5.3 weeks, body weight at birth was 1404 ± 945 grams. Fifty eight percent of newborns in the sample had extremely low body weight (ELBW). At birth, all newborns were found to have severe asphyxia, and the median score on the Apgar scale at the 1st minute of life was 3 [2; 5] points. In all cases there was an unfavorable course of the disease. The median life span was 72 [22; 181] hours.

The results of the study. The study revealed two variants of hyaline membrane formation in preterm newborns with acute respiratory failure. Hyaline membranes in the lungs were found in 93.5% of newborns, in 51.6% of cases there was ARDSN due to the primary surfactant deficiency, in 41.9% of children ARDS was due to immature lung being exposed to various direct and indirect damaging factors. In all cases a distinct mor-

Адресс для корреспонденции:

Светлана Александровна Перепелица
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

Correspondence to:

Svetlana A. Perepelitsa
E-mail: sveta_perepeliza@mail.ru

phological pattern in newborns with the hyaline membranes was identified: immaturity and antenatal damage to air-blood barrier, pneumonia, microaspiration, ischemia of the lungs.

Conclusion. Acute respiratory distress syndrome is typical for 41.9% of extremely preterm infants, its development is favored by exposure of immature lungs to direct (congenital pneumonia, amniotic fluid aspiration) and indirect (severe perinatal hypoxia with ischemia, shock, hemorrhagic syndrome) damaging factors. Morphological signs of ARDS were most often found in newborns with congenital pneumonia, asphyxia, neonatal aspiration of amniotic fluid.

Ключевые слова: *preterm newborns; congenital pneumonia; hyaline membranes; acute respiratory distress syndrome*

DOI:10.15360/1813-9779-2020-1-35-44

Введение

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС, ARDS) является одной наиболее частых проблем реаниматологии. Показатели заболеваемости ОРДС варьируют в широких пределах, так, в Европе заболеваемость составляет 13–30 случаев на 100 000 населения, в США — от 45 до 75 случаев, в Российской Федерации регистрируется от 15 000 до 25 000 случаев в год. Больничная смертность от ОРДС составляет от 34,9 до 57% и зависит от тяжести его течения [1]. В последние годы отмечается рост диагностики ОРДС, что обусловлено, с одной стороны, ростом количества пациентов с множественными повреждениями, с другой — улучшением диагностики развившихся осложнений [1,2].

Особое внимание уделяется вопросам диагностики и лечения ОРДС в педиатрической практике и у новорожденных детей [3–6]. За последние несколько десятилетий смертность детей от ОРДС снизилась и составляет 16–24%. [6, 7]. Однако, в отделениях интенсивной терапии смертность от ОРДС остается высокой и составляет 30% от общего числа умерших пациентов [4]. У детей имеют ценность несколько прогностических факторов, влияющих на показатель смертности. В первую очередь, — это тяжесть артериальной гипоксемии, чем раньше она определяется, тем хуже прогноз заболевания и выше риск наступления летального исхода. На основании этого теста у большинства детей можно диагностировать ОРДС еще до того, как потребуются интубация трахеи [8]. На исход ОРДС у детей влияют тяжесть и длительность повреждения легких [9].

У новорожденных детей диагностика ОРДС достаточно сложна и противоречива. De Luca D. с соавт. представили международный, многоцентровой и междисциплинарный проект «Неонатальный ОРДС», целью которого является получение консенсусного определения ОРДС для новорожденных, применимого в перинатальном периоде. Определение было создано путем обсуждения между экспертами из Европейского общества по педиатрической и неонатальной интенсивной терапии, Евро-

Introduction

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is one of the most common challenges in intensive care. ARDS prevalence varies widely, with 13–30 cases per 100,000 population in Europe, 45 to 75 cases per 100,000 population in the USA. Its incidence in the Russian Federation ranges from 15,000 to 25,000 cases per year. The hospital mortality from ARDS ranges from 34.9% to 57%, depending on the severity [1]. In recent years there has been an increase in the diagnosed cases of ARDS, which is caused, on the one hand, by the rise in the number of patients with multiple conditions, and on the other hand, by the improved diagnosis of complications [1, 2].

Special attention is paid to diagnosis and treatment of ARDS in pediatric practice and in newborn children [3–6]. Over the past few decades, infant mortality from ARDS has declined and ranges from 16 to 24% [6, 7]. However, in intensive care units the mortality rate from ARDS remains high and accounts for 30% of the total deaths [4]. Several prognostic factors affecting the mortality rate are essential in children. First of all, it is the arterial hypoxemia severity. The earlier it is diagnosed, the worse is the prognosis and the higher is the risk of mortality. Based on this test, ARDS can be diagnosed in most children before tracheal intubation is required [8]. The severity and duration of the lung injury also affect the outcome of ARDS in children [9].

In newborn children, diagnosing ARDS can be challenging and controversial. De Luca D. et al. presented an international, multicenter, and interdisciplinary project, Neonatal ARDS, which aims to obtain a consensus definition of perinatal ARDS for newborns. The definition was elaborated through discussion between experts from the European Society for Pediatric and Neonatal Intensive Care, the European Society for Paediatric Research, and experts from the USA and Australia. According to the expert opinion, the mechanisms causing ARDS in adults and older children include surfactant dysfunction, lung tissue inflammation, decreased lung oxygenation, increased intra-pulmonary shunting, and diffuse alveolar damage. The same mechanisms are common in critical respiratory disorders of newborns [10].

пейского общества педиатрических исследований, а также экспертов из США и Австралии. Этот документ содержит первое определение консенсуса для новорожденных с ОРДС. Также предоставлено экспертное мнение о том, что механизмы, вызывающие развитие ОРДС у взрослых пациентов и детей старшего возраста, обусловлены дисфункцией сурфактантов, воспалением легочной ткани, уменьшением оксигенационной способности легких, увеличением внутрилегочного шунта и диффузным альвеолярным повреждением, они же характерны для критических респираторных расстройств у новорожденных [10].

Критерии ОРДС у новорожденных детей должны включать такие причины острой гипоксемии, как заболевание легких, связанное с незрелостью на фоне недоношенности, (первичный дефицит сурфактанта и респираторный дистресс-синдром новорожденного, (РДСН)), перинатальное повреждение легких при синдроме аспирации мекония, врожденной или интранатальной пневмонии и сепсисе, другие врожденные аномалии, например, врожденная диафрагмальная грыжа. Исследования, связанные с патофизиологией ОРДС у новорожденных малочисленны, а влияние постнатального созревания легких на механизм его развития неизвестно [6].

Лечение недоношенных новорожденных с острой дыхательной недостаточностью (ОДН), обусловленной первичным дефицитом сурфактанта, препаратами сурфактантов является патогенетически обоснованным методом и способствует снижению смертности в этой возрастной группе [14–17]. Так же доказано, что высококонцентрированные производные инозитола и субфракции фосфатидилглицерина в препаратах сурфактанта препятствуют развитию воспаления в легких, их клиническое применение может представлять интерес для будущего лечения новорожденных в острой экссудативной фазе ОРДС [5, 18]. Неонатальный аспирационный синдром ассоциируется с инактивацией сурфактанта, способствует тяжелому повреждению легких и развитию ОРДС. В этих случаях терапия сурфактантами является вариантом выбора и способствует благоприятному течению заболевания [14, 17]. Усилия специалистов различных специальностей должны быть направлены на изучение механизмов развития, раннюю диагностику ОРДС, что будет способствовать снижению смертности новорожденных.

Цель исследования — обоснование морфологических диагностических критериев респираторного дистресс-синдрома (РДСН) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) у глубоко недоношенных новорожденных.

Criteria for ARDS in newborn infants include such causes of acute hypoxemia as lung disease of prematurity (primary surfactant deficiency and ARDSN), perinatal lung injury in meconium aspiration syndrome, congenital or intranatal pneumonia and sepsis, other congenital abnormalities such as congenital diaphragmatic hernia. Studies of ARDS pathophysiology in newborns are limited [11–13], and the effect of postnatal lung maturation on ARDS development is unknown [6].

Pathogenetic treatment of premature infants with acute respiratory failure (ARF) due to primary surfactant deficiency helps to reduce mortality in this age group [14–17]. The highly concentrated inositol and phosphatidyl-glycerol derivatives in surfactant preparations have also been shown to prevent inflammation in the lungs, and their clinical use may be of interest for future treatment of newborns in the acute exudative phase of ARDS [5, 18]. Neonatal aspiration syndrome is associated with the surfactant inactivation and contributes to severe lung injury and ARDS development. In these cases, surfactant therapy is the treatment of choice which promotes a favorable course of the disease [14, 17]. The efforts of specialists in different areas should be focused on studying the mechanisms of development and early diagnosis of ARDS, which will help reduce infant mortality.

The aim of the study was to provide a rationale for the morphological diagnostic criteria of respiratory distress syndrome of newborn (RDSN) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) in extremely preterm infants.

Materials and Methods

We analyzed the autopsy protocols of 31 newborns who died from acute respiratory failure. The average gestational age of newborns was 28.9 ± 5.3 weeks, body weight at birth was 1404 ± 945 grams. Fifty eight percent of the newborns in the sample had extremely low body weight. At birth, all newborns were found to have severe asphyxia, the median Apgar score was 3 [2; 5] points on the 1st minute of life, and 6 [4; 6] points on the 5th minute; therefore, children were given several types of respiratory therapy. Controlled mechanical ventilation (CMV) from birth was used in 64.5% of newborns, non-invasive lung ventilation with nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) was used in 25.6% of cases, and 12.9% of patients received oxygenation therapy through the face mask. Due to increasing ARE, in the following hours of postnatal life all newborns were switched to prolonged mechanical ventilation. Considering the gestational period, in 93.5% of cases, poractant alfa was prescribed to prevent ARDSN. The drug was given at birth to 79.3% of them, and 4–18 hours after the birth to 20.7% of newborns. Poractant alfa was administered once in 48.3% and twice in 51.7% of newborns. In all cases adverse neonatal outcomes were seen with progressive deterioration and death, which in 26% occurred within 1 day. The median lifetime was 72 [22; 181] hours.

The average age of mothers was 27.4 ± 6.9 years. The median number of pregnancies was 2 [1; 3], number of

Материал и методы

Провели анализ протоколов патологоанатомического исследования 31 новорожденного, умерших от острой дыхательной недостаточности. Средний гестационный возраст новорожденных составлял $28,9 \pm 5,3$ нед., масса тела при рождении — 1404 ± 945 грамм. В выборке 58% новорожденных имели ЭМНТ. При рождении у всех новорожденных выявили асфиксию тяжелой степени, медиана оценки по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составляла 3 [2; 5] балла, на 5-й минуте — 6 [4; 6] баллов, в связи с чем, детям проводили несколько видов респираторной терапии. На управляемую искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) с рождения перевели 64,5% новорожденных, неинвазивную вентиляцию легких с положительным давлением в конце выдоха через назальные канюли (НСПАР) проводили в 25,6% случаев и 12,9% пациентов получали оксигенотерапию через лицевую маску. В связи с нарастающей ОДН, в последующие часы постнатальной жизни всех новорожденных перевели на продленную ИВЛ. Учитывая срок гестации, в 93,5% случаев с целью профилактики РДСН назначали курсорф, из них 79,3% детей препарат вводили при рождении и 20,7% новорожденным — через 4–18 часов после рождения. Однократно курсорф получили 48,3% новорожденных и дважды — 51,7%. Во всех случаях имело место неблагоприятное течение неонатального периода, прогрессивное ухудшение новорожденных и летальный исход, в 26% случаев зарегистрировали досуточную летальность. Медиана продолжительности жизни составляла 72 [22; 181] часа.

Средний возраст матерей составил $27,4 \pm 6,9$ лет. Медиана паритета беременности — 2 [1; 3], родов — 2 [1; 2]. Во всех случаях выявили неблагоприятное течение беременности: угроза прерывания была характерна для 71% пациенток, истмико-цервикальная недостаточность — в 19,4% случаев, у каждой третьей беременной были хронические заболевания в стадии обострения, острые инфекционные заболевания, влияющие на течение гестационного периода. Как правило, имело место сочетание нескольких неблагоприятных факторов у одной беременной. Естественные роды провели у 45,2% пациенток, из них у 57,1% роды осложнились дефектом плаценты, в связи с чем, им проводили ручное обследование полости матки. В остальных случаях выполнили экстренное оперативное родоразрешение.

Во время патологоанатомического вскрытия проводили макроскопическую оценку легких. Для микроскопического исследования брали кусочки из разных сегментов обоих легких, трахеи, бронхов. Материал легких фиксировали в забуференном формалине, подвергали стандартной проводке и заливали в гомогенизированную парафиновую среду «Histomix». Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа, суданом, по Ван-Гизону. Гистологические исследования проводили с помощью микроскопа «Nikon Eclipse 55i».

Регистрация изменений в препаратах легких учитывала соответствие морфологического строения легких сроку гестации; состояние альвеол, альвеолярных ходов, межальвеолярных перегородок; расположение, вид, количество и степень выражен-

deliveries was 2 [1; 2]. In all cases complicated pregnancy was observed: threatened abortion was seen in 71% of patients, cervical insufficiency — in 19.4% of cases, every third pregnant woman had exacerbated chronic diseases or acute infectious diseases affecting the gestation. As a rule, several adverse factors combination occurred per one pregnant woman. Vaginal delivery was performed in 45.2% of the patients, of them 57.1% had placental abnormalities, and therefore underwent postpartum manual uterine exploration. In other cases, an emergency operative delivery was done.

During autopsy, a macroscopic evaluation of the lungs was performed. Specimens from different segments of both lungs, trachea and bronchi were taken for microscopic examination. The material was fixed in buffered formalin, processed and placed into homogenized paraffin medium «Histomix». Histological cross-sections were stained with hematoxylin and eosin, Schiff's reagent, Sudan stain, van Gieson stain. Histological investigation was made using the «Nikon Eclipse 55i» microscope.

The following parameters were assessed during the microscopic examination: lung morphology and gestation period correlation, condition of alveoli, alveolar passages, interalveolar septa, location, type, number and severity of hyaline membranes, type and severity of pulmonary edema, nature, localization and severity of inflammatory process. The results of the morphological study were matched against gestational age, the condition of the child at birth and the duration of the disease.

The data were analyzed using the Statistica 6 (USA) software. The differences were considered significant at probability value $P < 0.01$.

Results and Discussion

The analysis showed that the main causes of death in premature newborns were congenital pneumonia (58%), RDSN (25.8%), severe perinatal hypoxia and its consequences such as combined ischemic-hemorrhagic brain and spinal cord injury (16.2%). Newborns showed clinical signs of severe perinatal asphyxia at birth such as very low Apgar score, severe acid-base disorders (severe decompensated metabolic lactate acidosis, hypoxemia), low response to resuscitation. Persisting hypoxia and respiratory failure were the adverse pre-existing conditions affecting the outcome. Their clinical and laboratory signs were recorded in 93.5% of newborns.

The histological study showed that the immaturity of lung tissue was consistent with the gestation period. Clusters of segmented neutrophils, fragments of basophilic cocci or colony-forming rods were found in alveoli. Exudate and fibrin, desquamated alveolar cells with a deformed nucleus, karyorrhexis, and granular cytoplasm were typical. The wall of bronchioles was in most cases destroyed, and optically dense exudate, a large number of segmented neutrophils, desquamated bronchial epithelium, erythrocytes and hemosiderin were found in the lumen of remaining terminal bronchioles. Infiltration with

ности гиалиновых мембран (ГМ), вид и распространенность отека легких; характер, локализацию и выраженность воспалительного процесса. Результаты морфологического исследования сопоставляли с гестационным возрастом, состоянием ребенка при рождении и длительностью течения болезни.

Статистическую обработку данных провели с помощью программы Statistica 6 (USA). Отличия считали достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Анализ показал, что основными причинами летальных исходов у недоношенных новорожденных явились: врожденная пневмония (58%), РДСН (25,8%), тяжелая перинатальная гипоксия и ее последствия в виде сочетанного ишемически-геморрагического повреждения головного и спинного мозга (16,2%). Клинически при рождении у новорожденных были признаки тяжелой перинатальной асфиксии: очень низкая оценка по шкале Апгар, глубокие нарушения газового состава и кислотно-основного состояния крови (тяжелый декомпенсированный метаболический лактат-ацидоз, гипоксемия), слабый ответ на проводимые реанимационные мероприятия. Неблагоприятным преморбидным фоном, повлиявшим на исход заболеваний, являлись сохраняющиеся гипоксия и дыхательная недостаточность. Их клинико-лабораторные признаки зарегистрировали у 93,5% новорожденных детей.

При гистологическом исследовании установили, что незрелость легочной ткани соответствует сроку гестации. В альвеолах обнаружили скопления сегментоядерных лейкоцитов, фрагменты кокковой базофильной флоры или колониеобразующих палочек. Характерно наличие экссудата и фибрина, слущенных альвеолоцитов с деформированным ядром, кариорексисом, зернистой цитоплазмой. Стенка бронхиол в большинстве случаев разрушена, а в сохранившихся просветах терминальных бронхиол находится оптически плотный экссудат, большое количество сегментоядерных лейкоцитов, элементы слущенного бронхиального эпителия, эритроциты и гемосидерин. В перибронхиальных участках и межальвеолярных септах обнаружили инфильтрацию сегментоядерными лейкоцитами, макрофагами или лимфоцитами, отек, мелкоочаговые скопления эритроцитов. В плевре отмечали отек и полнокровные сосуды.

Данные полиморфные морфологические изменения в легких соответствовали клиническим проявлениям врожденной пневмонии, которая при рождении проявлялась тяжелой асфиксией, резистентной к проводимым реанимационным мероприятиям, нарастающей дыхательной недостаточностью. Проводимое

segmented neutrophils, macrophages or lymphocytes, edema, small focal clusters of erythrocytes were discovered in peri-bronchial spaces and interalveolar septa. Pleural edema and vascular congestion were noted.

These miscellaneous morphological changes in the lungs corresponded to the clinical manifestations of congenital pneumonia, which at birth manifested as severe treatment-resistant asphyxia and progressive respiratory failure. The acute respiratory failure was not resolved by the treatment, metabolic and blood gas abnormalities progressed which resulted in cardiovascular, brain, and renal failure.

The research showed that 87.5% of the newborns died during the first day of postnatal life due to the combination of severe intrauterine pneumonia and early developed hyaline membranes. The following features typical for all cases were identified:

- infiltration of lung structures (interalveolar septa, bronchiolar walls, peribronchial and paravascular areas, pleura) with segmented neutrophils;
- dystelectasis of various severity;
- eosinophilic hyaline membranes of various shapes (solid, fragmented, layered, lumpy) and locations (fig. 1).

Hyaline membranes due to congenital pneumonia or alveolar cell damage are factors which significantly impair the lung gas exchange function in premature infants. Neonatal aspiration of amniotic fluid, observed in 32.3% of children, was a major adverse factor. It is characterized by the presence of amniotic fluid and meconium particles in alveolar and bronchial lumen.

The study revealed differences in hyaline membrane formation and a variety of morphological signs of lung damage.

Two variants of hyaline membrane formation are typical for premature newborns with ARF.

The first variant is when RDSN and hyaline membrane development are caused by primary surfactant deficit associated with the morphological lung immaturity. In the study 16.1% of extremely preterm infants with very low body weight demonstrated morphological signs of «classical» RDSN such as diffuse dystelectases, microcirculation disorders, eosinophilic lamellar, lumpy, fragmented hyaline membranes localized in different parts of the respiratory tract.

A combination of congenital pneumonia and RDSN has been registered in 29% of newborns. Morphologically, alveoli and bronchi were filled with fibrin, leukocytes and microbial colonies. The peri-bronchial zones and interalveolar septa showed wide-spread focal lymphocytic and leukocytic infiltration, while hyaline masses were visualized in the bronchial lumen. In this case it is extremely difficult to diagnose the main disease and choose management strategy, and the use of

лечение не способствовало разрешению ОДН, нормализации нарушений метаболизма и газового состава крови, что привело к развитию полиорганной недостаточности: сердечно-сосудистой, мозговой, почечной.

Анализ показал, что наступление летального исхода в первые сутки постнатальной жизни у 87,5% новорожденных обусловлено сочетанием тяжелой внутриутробной пневмонии и рано сформировавшимися гиалиновыми мембранами. Для всех наблюдений характерны:

- сегментоядерная инфильтрация структур легких (межальвеолярных септ, стенок бронхиол, перибронхиальных и паравазальных участков, плевры);
- дистелектазы различной степени выраженности;
- эозинофильные гиалиновые мембраны, имеющие различную форму (сплошные, фрагментированные, слоистые, комковидные) и расположение (рис. а).

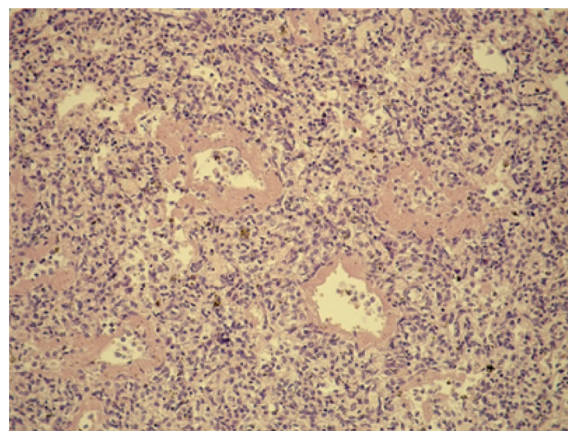
Гиалиновые мембраны, формирующиеся на фоне врожденной пневмонии или повреждения альвеолоцитов, являются фактором, значительно ухудшающим газообменную функцию легких у недоношенных детей. Крайне неблагоприятным фоном является неонатальная аспирация околоплодных вод, выявленная у 32,3% детей, характеризующаяся наличием в просвете альвеол и бронхов чешуек околоплодных вод, меконияльных телец.

В исследовании выявили различия в формировании гиалиновых мембран, а также полиморфизм морфологических признаков повреждения легких.

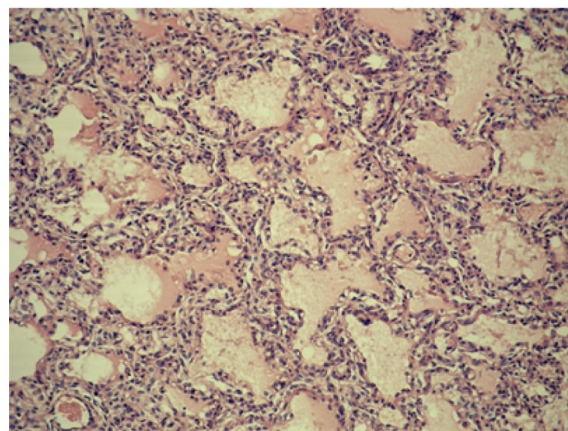
Для недоношенных новорожденных с ОДН различной этиологии характерно два варианта формирования гиалиновых мембран.

Первый вариант — развитие РДСН и формирование гиалиновых мембран, обусловленное первичным дефицитом сурфактанта на фоне морфологической незрелости легких. В исследовании у 16,1% глубоко недоношенных детей с очень низкой массой тела были морфологические признаки «классического» РДСН: распространенные дистелектазы, расстройства микроциркуляции, наличие эозинофильных пластинчатых, комковатых, фрагментированных гиалиновых мембран, локализующихся в различных отделах респираторного тракта.

Сочетание врожденной пневмонии и РДСН зарегистрировали у 29% новорожденных. Морфологически просвет альвеол и бронхов заполнен фибрином, лейкоцитами и колониями микроорганизмов. В перибронхиальных зонах и межальвеолярных перегородках видна очагово-диссеминированная лимфо-лейкоцитарная инфильтрация, а гиалиновые массы заполняют просветы бронхов разного калибра. В этом слу-



a



b

Гистологический срез легкого.

Histological sections of the lungs.

Note. *a* — hyaline membranes in congenital pneumonia of a preterm newborn. Numerous hyaline membranes, macrophages and segmented neutrophils in alveolar lumen are visualized. *b* — hyaline membranes and alveolar pulmonary edema. Hematoxylin and eosin staining. Magnification $\times 400$.

Примечание. *a* — гиалиновые мембраны на фоне врожденной пневмонии у недоношенного новорожденного. Визуализируются распространенные гиалиновые мембраны, макрофаги и сегментоядерные лейкоциты в просвете альвеол. *b* — гиалиновые мембраны и альвеолярный отек легких. Окрашивание гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 400$.

poractant alfa is not effective, as the persistent lung ischemia along with the perinatal inflammation and extreme acid-base disorders reduce the drug efficacy.

The combination of morphological signs of congenital pneumonia, neonatal aspiration and RDSN was typical for 6.5% of newborns in the studied group. In these cases interalveolar septa and peri-bronchial connective tissue were infiltrated with lymphocytes and leukocytes. Amniotic fluid and meconium particles, as well as the hyaline membrane fragments could be located in the lumen of alveoli and bronchi.

In all the above cases, the glomerular membrane formation was caused by three leading fac-

чае прижизненная диагностика основного заболевания и выбор лечебной тактики крайне затруднен, а применение курорсуфа не эффективно, т. к. сохраняющиеся ишемия легких на фоне перинатального воспаления, глубоких нарушений кислотно-основного состояния крови снижают эффективность препарата.

Сочетание морфологических признаков врожденной пневмонии, неонатальной аспирации и РДСН было характерно для 6,5% новорожденных исследуемой группы. В этих случаях межальвеолярные перегородки и перибронхиальная соединительная ткань инфильтрированы лимфоцитами и лейкоцитами. В просвете альвеол и бронхов разного калибра находятся чешуйки околоплодных вод и мекония, фрагменты гиалиновых мембран.

Во всех вышеперечисленных случаях формирование ГМ было обусловлено наличием трех ведущих факторов: морфологически незрелых легких, внутриутробной пневмонии и длительной перинатальной гипоксии.

Второй вариант формирования гиалиновых мембран заключается в развитии ОРДС у глубоко недоношенных новорожденных. Пусковым моментом в патогенезе является перинатальная гипоксия, вызывающая повреждение альвеолоцитов, эндотелия капилляров, повышение проницаемости сосудистой стенки, развитие интерстициального или альвеолярного некардиогенного отека легких. Патогенез ОРДС в этих случаях сложен, т.к. имеет место антенатальное и раннее постнатальное повреждение структур легких, а также сочетание прямых и непрямых повреждающих факторов [1]. Прямыми повреждающими факторами, способствующими развитию ОРДС, являются перинатальная гипоксия, неонатальная аспирация околоплодных вод и врожденная пневмония. Непрямыми повреждающими факторами являются такие осложнения раннего неонатального периода, как нарушения центральной гемодинамики и шок, сепсис, повреждение легких (напряженный пневмоторакс). Морфологически в легких выражен альвеолярный отек, полнокровие междольковых перегородок и плевры, очаговые периваскулярные кровоизлияния. Характерны распространенные дистелектазы, в просвете альвеол встречаются множественные сплошные и фрагментированные гиалиновые мембраны, фокусы альвеолярного отека легких (рис. б).

Развитие ОРДС на фоне врожденной пневмонии или генерализованной внутриутробной инфекции было характерно для 16,1% детей, в этих случаях имеет место сочетание морфологических признаков воспалительного процесса в легких, повреждение эндотелия микро-

tors: immature lungs, intrauterine pneumonia and prolonged perinatal hypoxia.

The second variant of hyaline membrane formation is the ARDS in extremely premature infants. The trigger factor is perinatal hypoxia, causing damage to alveolar cells, capillary endothelium, increased permeability of the vascular wall, interstitial or alveolar noncardiogenic pulmonary edema. The pathogenesis of ARDS in these cases is complex due to antenatal and early postnatal damage to lung structures and a combination of direct and indirect damaging factors [1]. Direct damaging factors promoting ARDS are perinatal hypoxia, neonatal amniotic fluid aspiration, and congenital pneumonia. Indirect damaging factors are early neonatal complications such as central hemodynamic disorders and shock, sepsis, lung damage (tension pneumothorax). Alveolar edema, vascular congestion in interalveolar septa and pleura, focal perivascular hemorrhages are common morphological findings. Dystelektases are typical, and multiple solid and fragmented hyaline membranes and foci of alveolar pulmonary edema are found in alveolar lumen (fig. b).

Development of ARDS associated with congenital pneumonia or generalized intrauterine infection was typical for 16.1% of children. These cases are characterized by combination of lung inflammation, endothelial damage in the microcirculation and alveolar noncardiogenic pulmonary edema. A combination of morphological signs of neonatal aspiration, congenital pneumonia and ARDS was recorded in 19.7% of children.

Perinatal asphyxia in combination with ischemic-hemorrhagic brain and spinal cord injuries were also complicated by ARDS development in 16.1% of newborns. This category of infants was the only one to show no signs of congenital pneumonia. Signs of ARDS were solely found on morphological examination, such as focal lung dystelektases, hyaline membranes, serous alveolar pulmonary edema, lung hemorrhages.

Lifetime of infants differed depending on the type of hyaline membrane and was significantly higher in newborns with ARDS than in those with RDSN ($P < 0.01$). In both groups several newborns died within the first day of life, which indicates severe perinatal damage to the organs and systems of preterm children.

A total of 93.5% of newborns were found to have hyaline membranes in their lungs, and in 51.6% of cases their formation was due to a primary surfactant deficiency, i. e. RDSN. ARDS due to immature lung exposure to the damaging factors was diagnosed in 41.9% of infants. In all the cases the morphological features underlying hyaline membrane formation included immaturity and antenatal damage to air-blood barrier structures, pneumonia, microaspiration, lung ischemia [9].

циркуляторного русла и альвеолярного некардиогенного отека легких. Сочетание морфологических признаков неонатальной аспирации, врожденной пневмонии и ОРДС зарегистрировали у 19,7% детей.

Перинатальная асфиксия в сочетании с ишемически — геморрагическими повреждениями головного и спинного мозга также осложнилась развитием ОРДС у 16,1% новорожденных, лишь у этой категории детей отсутствовали признаки врожденной пневмонии. При морфологическом исследовании легких выявлены только признаки ОРДС: очаговые дистелектазы легких, гиалиновые мембраны, серозный альвеолярный отек легких, кровоизлияния в легкие.

Продолжительность жизни, в зависимости от вида формирования гиалиновых мембран отличалась. У новорожденных с ОРДС она была статистически значимо выше, по сравнению с детьми, у которых диагностирован РДСН ($p < 0,01$). В обеих группах имеют место случаи смертности новорожденных в первые сутки жизни, что свидетельствует о тяжести перинатального повреждения органов и систем недоношенного ребенка.

Всего ГМ в легких обнаружили у 93,5% новорожденных, из них в 51,6% случаев их формирование было обусловлено первичным дефицитом сурфактанта, т. е. РДСН, у 41,9% детей выявили ОРДС, обусловленный воздействием на незрелые легкие прямых и непрямых повреждающих факторов. Во всех случаях имелся морфологический субстрат для формирования ГМ: незрелость и антенатальное повреждение структур аэрогематического барьера, пневмония, микроаспирация, ишемия легких [9].

Очень ранние преждевременные роды ассоциированы с хориоамнионитом, внутриутробной пневмонией и гипоксией [19, 20], тяжесть состояния новорожденных обусловлена, в первую очередь, перинатальным повреждением незрелых легких и внутриутробным нарушением синтеза сурфактанта.

Отличительной особенностью дифференциальной диагностики РДСН и ОРДС является наличие или отсутствие некардиогенного альвеолярного или интерстициального отека легких. В случае, когда имеется некардиогенный отек легких, диагностируется ОРДС.

Сохраняющаяся гипоксия в раннем неонатальном периоде на фоне незрелости легких, является основной причиной дефицита собственного сурфактанта и развития РДСН у недоношенного ребенка.

Этиология ОРДС у недоношенных новорожденных представлена сочетанием двух видов факторов, оказывающих негативное действие на незрелое легкое:

Very early preterm delivery is associated with chorioamnionitis, intrauterine pneumonia, and hypoxia [19, 20]. The severity of the newborn's condition is primarily due to perinatal damage to immature lungs and intrauterine surfactant production disorder.

The distinguishing feature helping differentiate between RDSN and ARDS is noncardiogenic alveolar or interstitial pulmonary edema. In case of noncardiogenic pulmonary oedema, ARDS can be diagnosed.

Persisting hypoxia in the early neonatal period associated with the immaturity of lungs is the main reason for the surfactant deficiency and RDSN development in a preterm infant.

The two main groups of factors having a negative effect on the premature lung in preterm neonates and causing ARDS are:

1. Direct damaging factors (congenital pneumonia, aspiration of amniotic fluid)
2. Indirect damaging factors (severe perinatal hypoxia with ischemia, shock, hemorrhagic syndrome).

Long-term impact of direct and indirect damaging factors [1] on immature lungs of a newborn promotes the development of ARDS associated with various neonatal period diseases.

In all the studied cases the formation of hyaline membranes is caused by the surfactant deficiency, which production after birth and in the neonatal period is affected by such factors as gestational age and maturity of lung tissue, degree of perinatal hypoxia, metabolic acidosis, hypoglycemia and hypothermia [9, 17].

Replacement therapy with exogenous surfactants is effective under certain conditions. The very early, so-called preventive use of exogenous surfactants in severe perinatal hypoxia, decompensated metabolic lactate-acidosis, is questionable. Despite the preventive poractant alfa administration, almost all deceased preterm infants have developed hyaline membranes, which indicates drug failure. Early normalization of pulmonary gas exchange and acid-base condition in extremely preterm infants is fundamental and leads to a decrease in mortality and neonatal complications [14, 21].

Conclusion

ARDS occurs in 41.9% of extremely preterm infants. The syndrome develops due to exposure of immature lungs to direct (congenital pneumonia, aspiration of amniotic fluid) and indirect damaging factors (severe perinatal hypoxia with ischemia, shock, hemorrhagic syndrome). Morphological signs of ARDS are most often found in neonates with congenital pneumonia, asphyxia, neonatal aspiration of amniotic fluid.

1. Прямые повреждающие факторы — врожденная пневмония, аспирация околоплодных вод;

2. Непрямые повреждающие факторы — тяжелая перинатальная гипоксия — ишемия, шок, геморрагический синдром.

Продолжающееся воздействие прямых и непрямых повреждающих факторов [1] на незрелые легкие новорожденного способствуют развитию ОРДС на фоне различных заболеваний неонатального периода.

Во всех рассматриваемых случаях формирование ГМ обусловлено дефицитом сурфактанта, на синтез которого после рождения и в неонатальном периоде влияет ряд факторов: гестационный возраст и зрелость легочной ткани, степень выраженности перинатальной гипоксии, метаболический ацидоз, гипогликемия и гипотермия [9, 17].

Заместительная терапия экзогенными сурфактантами является эффективной в случае соблюдения ряда условий. Сомнительным является очень раннее, так называемое, профилактическое применение экзогенных сурфактантов при тяжелой перинатальной гипоксии, декомпенсированном метаболическом лактат-

ацидозе. Несмотря на профилактическое введение курсурфа, практически у всех умерших недоношенных новорожденных произошло развитие и формирование ГМ, что свидетельствует о неэффективности его применения. Ранняя нормализация газообменной функции легких, кислотно-основного состояния у глубоконедоношенного ребенка, являются основополагающими и приводят к снижению смертности, неонатальных осложнений [14, 21].

Заключение

Острый респираторный дистресс-синдром характерен для 41,9% глубоконедоношенных новорожденных. Развитию ОРДС способствует воздействие прямых (врожденная пневмония, аспирация околоплодных вод) и непрямых (тяжелая перинатальная гипоксия — ишемия, шок, геморрагический синдром) повреждающих факторов на незрелые легкие. Наиболее часто морфологические признаки ОРДС обнаруживаются у новорожденных с врожденной пневмонией, асфиксией, неонатальной аспирацией околоплодных вод, что усугубляет течение заболевания.

Литература

1. Острый респираторный дистресс-синдром. Под ред. чл.-корреспондента РАМН, профессора В.В. Мороза. Москва: НИИОР РАМН. 2013; 80 с.
2. Bellani G., Laffey J.G., Pham T., Fan E., Brochard L., Esteban A., Gattinoni L., van Haren F., Larsson A., McAuley D.E., Ranieri M., Rubenfeld G., Thompson B.T., Wrigge H., Slytsky A.S., Pesenti A. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016; 315 (8): 788–800. PMID: 26903337. DOI: 10.1001/jama.2016.0291
3. Chang M., Lu H.Y., Xiang H., Lan H.P. Clinical effects of different ways of mechanical ventilation combined with pulmonary surfactant in treatment of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in neonates: a comparative analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016; 18 (11): 1069–1074. PMID: 27817767
4. Heidemann S.M., Nair A., Bulut Y., Sapru A. Pathophysiology and Management of Acute Respiratory Distress Syndrome in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2017; 64 (5): 1017–1037. PMID: 28941533. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.06.004
5. Phung T.T.B., Suzuki T., Phan P.H., Kawachi S., Furuya H., Do H.T., Kageyama T., Ta T.A., Dao N.H., Nuno H., Tran D.M., Le H.T., Nakajima N. Pathogen screening and prognostic factors in children with severe ARDS of pulmonary origin. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52 (11): 1469–1477. PMID: 28703486. PMID: PMC5697698. DOI: 10.1002/ppul.23694
6. Wong J.J., Jit M., Sultana R., Mok Y.H., Yeo J.G., Koh J.W.J.C., Loh T.F., Lee J.H. Mortality in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med*. 2017; 1: 885066617705109. PMID: 28460591. DOI: 10.1177/0885066617705109
7. Curley M.A., Hibberd P.L., Fineman L.D., Wypij D., Shih M.C., Thompson J.E., Grant M.J., Barr E.E., Cvijanovich N.Z., Sorce L., Luckett P.M., Matthay M.A., Arnold J.H. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 294: 229–237. PMID: 16014597. PMID: PMC1237036. DOI: 10.1001/jama.294.2.229
8. Flori H.R., Glidden D.V., Rutherford G.W., Matthay M.A. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 995–1001. PMID: 15618461. DOI: 10.1164/rccm.200404-544OC
9. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В. Расстройства микроциркуляции при респираторном дистресс-синдроме новорожденного (морфологическое исследование). *Общая реаниматология*. 2016; 12 (6): 16–27. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-16-26
10. De Luca D., van Kaam A.H., Tingay D.G., Courtney S.E., Danhaive O., Carnielli V.P., Zimmermann L.J., Kneyber M.C.J., Tissieres P., Brierley J., Conti G., Pillow J.J., Rimensberger P.C. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity. *Lancet Respir Med*. 2017; 5 (8): 657–666. PMID: 28687343. DOI: 10.1016/S2213-2600 (17)30214-X

References

1. Acute respiratory distress syndrome. Ed. Corresponding Member of RAS, Professor V.V. Moroz. Moscow: NIIO RAS. 2013; 80 p [In Russ.]
2. Bellani G., Laffey J.G., Pham T., Fan E., Brochard L., Esteban A., Gattinoni L., van Haren F., Larsson A., McAuley D.E., Ranieri M., Rubenfeld G., Thompson B.T., Wrigge H., Slytsky A.S., Pesenti A. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016; 315 (8): 788–800. PMID: 26903337. DOI: 10.1001/jama.2016.0291
3. Chang M., Lu H.Y., Xiang H., Lan H.P. Clinical effects of different ways of mechanical ventilation combined with pulmonary surfactant in treatment of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome in neonates: a comparative analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2016; 18 (11): 1069–1074. PMID: 27817767
4. Heidemann S.M., Nair A., Bulut Y., Sapru A. Pathophysiology and Management of Acute Respiratory Distress Syndrome in Children. *Pediatr Clin North Am*. 2017; 64 (5): 1017–1037. PMID: 28941533. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.06.004
5. Phung T.T.B., Suzuki T., Phan P.H., Kawachi S., Furuya H., Do H.T., Kageyama T., Ta T.A., Dao N.H., Nuno H., Tran D.M., Le H.T., Nakajima N. Pathogen screening and prognostic factors in children with severe ARDS of pulmonary origin. *Pediatr Pulmonol*. 2017; 52 (11): 1469–1477. PMID: 28703486. PMID: PMC5697698. DOI: 10.1002/ppul.23694
6. Wong J.J., Jit M., Sultana R., Mok Y.H., Yeo J.G., Koh J.W.J.C., Loh T.F., Lee J.H. Mortality in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med*. 2017; 1: 885066617705109. PMID: 28460591. DOI: 10.1177/0885066617705109
7. Curley M.A., Hibberd P.L., Fineman L.D., Wypij D., Shih M.C., Thompson J.E., Grant M.J., Barr E.E., Cvijanovich N.Z., Sorce L., Luckett P.M., Matthay M.A., Arnold J.H. Effect of prone positioning on clinical outcomes in children with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 294: 229–237. PMID: 16014597. PMID: PMC1237036. DOI: 10.1001/jama.294.2.229
8. Flori H.R., Glidden D.V., Rutherford G.W., Matthay M.A. Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 995–1001. PMID: 15618461. DOI: 10.1164/rccm.200404-544OC
9. Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V. Microcirculatory Disorders in Infant Respiratory Distress Syndrome (Morphological Study). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2016; 12 (6): 16–26. [In Russ.]. DOI: 10.15360/1813-9779-2016-6-16-26
10. De Luca D., van Kaam A.H., Tingay D.G., Courtney S.E., Danhaive O., Carnielli V.P., Zimmermann L.J., Kneyber M.C.J., Tissieres P., Brierley J., Conti G., Pillow J.J., Rimensberger P.C. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity. *Lancet Respir Med*. 2017; 5 (8): 657–666. PMID: 28687343. DOI: 10.1016/S2213-2600 (17)30214-X

11. Перепелица С.А., Смердова Е.Ф. Дифференциальная диагностика врожденной пневмонии у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела (морфологическое исследование). *Общая реаниматология*. 2018; 14 (4): 4–14. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-4-4-14
12. Ливанов Г.А., Лоладзе А.Т., Батоцыренов Б.В., Лодягин А.Н., Глушков С.И., Харитонов Т.В., Иванова А.А., Баранов Д.В., Антонова А.М. Острые отравления метадонном (долфином) (обзор). *Общая реаниматология*. 2017; 13 (3): 48–63. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-48-63
13. Перепелица С.А. Комплексная оценка кислородного статуса и показателей липидного обмена у новорожденных с перинатальной гипоксией и гиповолемическим шоком. *Общая реаниматология*. 2017; 13 (3): 25–34. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-25-34
14. Перепелица С.А. Недоношенный новорожденный / Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В. — издательство Креативная экономика: 2019. — 232 с. DOI: 10.18334/9785912922886. ISBN 978-5-292-288-6
15. Розенберг О.А. Препараты легочного сурфактанта при острых и хронических заболеваниях легких (Часть I). *Общая реаниматология*. 2014; 10 (4): 51–73. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-4-51-73
16. Echaide M., Autilio C., Arroyo R., Perez-Gil J. Restoring pulmonary surfactant membranes and films at the respiratory surface. *Biochim Biophys Acta*. 2017; 1859 (9 Pt B): 1725–1739. PMID: 28341439. DOI: 10.1016/j.bbame.2017.03.015
17. 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 Consensus Guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm Infants — 2013 Update. *Neonatology*. 2013; 103: 353–368. PMID: 20551710. DOI: 10.1159/000297773
18. Spengler D., Winoto-Morbach S., Kupsch S., Vock C., Blöchl K., Frank S., Rintz N., Diekötter M., Janga H., Weckmann M., Fuchs S., Schromm A.B., Fehrenbach H., Schütze S., Krause M.F. Novel therapeutic roles for surfactant-inositols and phosphatidylglycerols in a neonatal piglet ARDS model: a translational study. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018; 314 (1): L32–L53. PMID: 28860142. DOI: 10.1152/ajplung.00128.2017
19. Britt R.D., Faksh A., Vogel E., Martin R.J., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Perinatal factors in neonatal and pediatric lung diseases. *Expert Rev Respir Med*. 2013; 7 (5): 515–531. PMID: 24090092. PMCID: PMC4109979. DOI: 10.1586/17476348.2013.838020
20. Kyojuka H., Yasuda S., Hiraiwa T., Ishibashi M., Kato K., Fujimori K. Histological Chorioamnionitis as a Risk Factor for Preterm Birth without Disturbing Fetal Heart Rate: A Case-Control Study. *Tohoku J Exp Med*. 2017; 243 (4): 289–295. DOI: 10.1620/tjem.243.289
21. Sharma D., Sharma P., Shastri S. Golden 60 minutes of newborn's life: Part 2: Term neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30 (22): 2728–2733. DOI: 10.1080/14767058.2016.1261399. PMID: 27844484
11. Perepelitsa S.A., Smerdova E.F. Differential Diagnosis of Congenital Pneumonia in Newborns with Low and Extremely Low Body Weight (Morphological Study). *Obshchaya reanimatologiya=General Reanimatology*. 2018; 14 (4): 4–14. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2018-4-4-14
12. Livanov G.A., Loladze A.T., Batotsyrenov B.V., Lodyagin A.N., Glushkov S.I., Kharitonova T.V., Ivanova A.A., Baranov D.V., Antonova A.M. Acute Poisoning with Methadone (Dolphin) (Review). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2017; 13 (3): 48–63. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-48-63
13. Perepelitsa S.A. Complex Evaluation Oxygen Status and Lipid Metabolism Indexes in Newborns with Perinatal Hypoxia and Hypovolemic Shock. *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2017; 13 (3): 25–34. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2017-3-25-34
14. Perepelitsa S.V. Premature newborn / Perepelitsa S.A., Golubev A.M., Moroz V.V. — publishing house Creative Economy: 2019. — 232 p. [In Russ.] DOI: 10.18334/9785912922886. ISBN 978-5-292-288-6
15. Rozenberg O.A. Pulmonary Surfactants for Acute and Chronic Lung Diseases (Part I). *Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology*. 2014; 10 (4): 51–73. [In Russ.] DOI: 10.15360/1813-9779-2014-4-51-73
16. Echaide M., Autilio C., Arroyo R., Perez-Gil J. Restoring pulmonary surfactant membranes and films at the respiratory surface. *Biochim Biophys Acta*. 2017; 1859 (9 Pt B): 1725–1739. PMID: 28341439. DOI: 10.1016/j.bbame.2017.03.015
17. 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 Consensus Guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm Infants — 2013 Update. *Neonatology*. 2013; 103: 353–368. PMID: 20551710. DOI: 10.1159/000297773
18. Spengler D., Winoto-Morbach S., Kupsch S., Vock C., Blöchl K., Frank S., Rintz N., Diekötter M., Janga H., Weckmann M., Fuchs S., Schromm A.B., Fehrenbach H., Schütze S., Krause M.F. Novel therapeutic roles for surfactant-inositols and phosphatidylglycerols in a neonatal piglet ARDS model: a translational study. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018; 314 (1): L32–L53. PMID: 28860142. DOI: 10.1152/ajplung.00128.2017
19. Britt R.D., Faksh A., Vogel E., Martin R.J., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Perinatal factors in neonatal and pediatric lung diseases. *Expert Rev Respir Med*. 2013; 7 (5): 515–531. PMID: 24090092. PMCID: PMC4109979. DOI: 10.1586/17476348.2013.838020
20. Kyojuka H., Yasuda S., Hiraiwa T., Ishibashi M., Kato K., Fujimori K. Histological Chorioamnionitis as a Risk Factor for Preterm Birth without Disturbing Fetal Heart Rate: A Case-Control Study. *Tohoku J Exp Med*. 2017; 243 (4): 289–295. DOI: 10.1620/tjem.243.289
21. Sharma D., Sharma P., Shastri S. Golden 60 minutes of newborn's life: Part 2: Term neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 30 (22): 2728–2733. DOI: 10.1080/14767058.2016.1261399. PMID: 27844484

Поступила 12.03.19

Received 12.03.19

ОБЩАЯ РЕАНИМАТОЛОГИЯ

Научно-практический журнал «Общая реаниматология»,
входящий в перечень ВАК РФ, в Scopus и другие базы данных,
предназначен для врачей-реаниматологов и научных сотрудников

Тематика журнала: патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика и патологическая анатомия критических, терминальных и постреанимационных состояний; оказание догоспитальной помощи при критических состояниях; обучение населения и медицинского персонала приемам оказания неотложной помощи при критических состояниях; оптимизация работы ОРИТ; юридические и этические вопросы в асти анестезиологии-реаниматологии.

Аудитория: лечебные учреждения; высшие учебные заведения медицинского профиля; медицинские учреждения последилового образования, Федеральные и региональные органы управления здравоохранением, медицинские научно-исследовательские институты; медицинские библиотеки.

ПОДПИСКА

В любом почтовом отделении связи по каталогу «Книга-Сервис»

• индекс 46338 — для индивидуальных подписчиков