

ПРЕНАТАЛЬНЫЙ МОРФОГЕНЕЗ ЛЕГКИХ И ПРЕДПОСЫЛКИ ДЛЯ РАЗВИТИЯ РДС У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

С. А. Перепелица², А. М. Голубев¹, В. В. Мороз¹, М. А. Шмакова²

¹ НИИ Общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

² ГУЗ «Перинатальный центр Калининградской области», Калининград

Prenatal Lung Morphogenesis and Prerequisites for the Development of Respiratory Distress Syndrome in Premature Neonates

S. A. Perepelitsa², A. M. Golubev¹, V. V. Moroz¹, M. A. Shmakova²

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² Perinatal Center of the Kaliningrad Region, Kaliningrad

В настоящей работе представлены сведения о внутриутробном развитии легких в норме и при неблагоприятных условиях, влияющих на пренатальный морфогенез легочной ткани: угрозе прерывания беременности, гестозе первой и второй половины беременности, плацентарной недостаточности. Освящены вопросы развития легких в зависимости от пола плода и сезона времени года. **Ключевые слова:** преждевременные роды, пренатальный морфогенез легких, недоношенные новорожденные, сурфактант, респираторный дистресс-синдром.

This paper gives information on intrauterine lung development in health and under poor conditions influencing the prenatal morphogenesis of lung tissue: threatening miscarriage, gestosis in the first and second halves of pregnancy, and placental insufficiency. It considers the development of the lung depending on fetal gender and a season. **Key words:** premature delivery, prenatal lung morphogenesis, premature neonates, surfactant, respiratory distress syndrome.

Преждевременные роды — серьезная проблема перинатального здравоохранения не только в нашей стране, но и за рубежом [1–6]. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2005 году произошло 12,9 млн преждевременных родов, что составило 9,6% от общего числа родов. Около 11 млн (85%) случаев преждевременных родов произошло в Африке и Азии, по 0,5 млн — в Европе и Северной Америке (кроме Мексики) и 0,9 млн — в Латинской Америке и странах Карибского бассейна. Самые высокие показатели преждевременных родов были отмечены в Африке и Северной Америке (11,9 и 10,6% от общего числа родов, соответственно), а самые низкие — в Европе (6,2%) [7]. В различных регионах России частота преждевременных родов составляет 5–10% [1, 2]. Преждевременные роды лежат в основе высоких показателей неонатальной заболеваемости и смертности [5, 6, 8–10], определяют уровень заболеваемости и смертности детей в различные периоды жизни [1, 2]. У недоношенных детей наиболее часто развиваются респираторные расстройства. В структуре заболеваемости новорожденных патология дыхательной системы занимает 2-е место — 8,8% [1, 11]. Одним из наиболее актуальных заболеваний в раннем неонатальном периоде остается респираторный дистресс-синдром (РДС) новорожденного.

По данным литературы в настоящее время существуют две основные гипотезы развития заболевания: нарушение синтеза и экскреции сурфактанта альвеолоцитами 2-го типа, обусловленные незрелостью легочной ткани и врожденный качественный дефект структуры сурфактанта [2, 4, 9, 12, 13]. Развитию заболевания способствуют морфофункциональные

особенности дыхательной системы, характерные для недоношенного ребенка.

Легкие — один из органов, формирование и полноценное функционирование которого осуществляется довольно поздно — к 35-й неделе пренатального развития, лишь к этому гестационному возрасту начинается полноценный синтез сурфактанта пневмоцитами 2-го порядка, что обеспечивает эффективное легочное дыхание. Существует определенная закономерность в развитии заболевания: чем меньше гестационный возраст, тем выше риск развития РДС, но вероятность появления симптомов заболевания неизвестна [4, 14–16]. При сроке гестации от 22-х до 28-и недель заболевание развивается в 80% случаев. У новорожденных с гестационным возрастом 34 недели и более вероятность появления РДС значительно снижается и составляет 25% [17, 18].

Многочисленные научные исследования посвящены изучению внутриутробного развития ребенка и пренатальному морфогенезу легочной ткани [19–27]. Легочная ткань имеет индивидуальные особенности морфофункционального внутриутробного развития, когда легкие выполняют не основную свою функцию — дыхательную, а метаболическую, направленную на развитие легочной ткани, дифференцировку тканевых структур. Выделяют следующие периоды пренатального развития легких: ранний эмбриональный, железистый, «каналикулярный» периоды, период «терминального мешка», период сочетания мешотчатых и альвеолоподобных структур [23]. Каждому периоду пренатального развития легких соответствует своя морфофункциональная характеристика.

В ранний эмбриональный период появляются первые признаки дифференцировки дыхательной системы — образование ларинготрахеальной борозды, ограниченной областью глотки. Затем в области передней кишки появляется «трахеальный зачаток», растущий в каудальном направлении параллельно пищеводу. Трахеальный зачаток дает начало первичным бронхолегочным выростам. Затем происходит погружение эн-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

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

тодермального зачатка в мезодерму, которая играет определяющую роль в развитии эпителиальных структур дыхательной системы. В конце 6-й недели внутриутробного развития зачаток легких представлен ветвящимися эпителиальными тяжами и трубками, погруженными в мезенхимальный синцитий мезодермального происхождения [21, 28]. У эмбриона человека к 7-й неделе внутриутробного развития появляется полный комплекс сосудов, осуществляющих морфофункциональную связь между сердцем и легкими. Развитие легочных сосудов связано с развитием бронхиальных структур.

Пролиферативные процессы в легких и их дифференцировка выражены во время железистого периода с 7-й по 16-ю недели развития. В это время происходят значительные морфологические преобразования: рост, ветвление бронхиальных структур и формирование ацинусов; дифференцировка эпителиальных и мезенхимальных клеток. Для железистого периода характерны формирование преацинарных ветвлений бронхов; появление хрящей в стенках трахеи и крупных бронхов, а также подслизистых желез. Происходит дифференцировка эпителиальных клеток на секреторные, в том числе клетки Клара, базальные, реснитчатые. Начинают развиваться бронхиальные артерии и гладкомышечные элементы в стенках сосудов и бронхов. Эти изменения способствуют формированию и развитию сложного по клеточному и тканевому составу органа. Легкие во время этого периода выглядят как железа: бронхиальные ветвления выстланы одноклеточным цилиндрическим эпителием, концевые отделы ветвлений — бронхиальные «почки» — состоят из скопления клеток и не имеют просвета, а мезенхимальная строма в 10 недель внутриутробного развития преобладает над эпителиальными структурами.

В дальнейшем появляются долевы, а затем сегментарные бронхи, новые генерации возникают в результате дихотомического деления предыдущей генерации. Скорость ветвления бронхов ускорена на 13–14-й неделях, когда появляется до 70-и основных генераций. Правое легкое может содержать на 1–3 ветвлений больше, чем левое. Средние и нижние доли легких к этому времени более развиты, чем верхние. Концевые отделы бронхиальных ветвлений состоят из скопления клеток псевдомногоклеточного эпителия, который преобразуется в одноклеточный цилиндрический или кубический эпителий. Эпителиальные клетки выстланы бронхиальных ветвлений во время железистого периода имеют вид «примитивных фетальных клеток». Для них характерен высокий коэффициент ядерно-цитоплазматического соотношения.

На 15-й неделе внутриутробного развития появляются секреторные клетки терминальных и респираторных бронхиол (клетки Клара). Сеть артерий, артериол и вен в легких плода формируется с 14-й недели, а к 16-й неделе заканчивается формирование преацинарных артериол. Таким образом, к 16–17-й неделям пренатального развития бронхиальные структуры легких достигают морфологической зрелости для клиренса органов дыхания, а также для осуществления секреторной функции, т. е. появляются компоненты внутрилегочной фетальной жидкости, которые проникают в амниотическую полость.

В каналикулярный период формируются примитивные ацинусы, развиваются сосуды, капилляры врастают в паренхиму легких, эпителиальные клетки дифференцируются на пневмоциты 1-го и 2-го типов, появляется сурфактант и фетальная легочная жидкость. К сроку гестации 20–23-й недели легкие плода имеют дольчатое строение за счет широких междольковых соединительнотканых прослоек. Бронхиальное дерево ветвится до уровня респираторных бронхиол. Паренхима, представленная канальцами, выстлана высоким эпителием. Артерии и вены практически сформированы, капилляры располагаются преимущественно в толще межальвеолярных перегородок [19, 27]. В легких 22-недельных плодов имеются ветвления, соответствующие респираторным бронхиолам трех порядков.

Важнейшим событием каналикулярного периода является дифференцировка клеток кубического эпителия на пневмоциты 1-го и 2-го типов. Сроки начала дифференцировки ва-

рируют от 20-и до 24-х недель гестации [29]. В работе Биркун А. А. и соавт. [30] показано, что к 24-й неделе внутриутробного развития около 40% всех эпителиальных клеток имеют признаки пневмоцитов 2-го типа.

Процесс дифференцировки пневмоцитов сопровождается изменениями в цитоплазме, свидетельствующие об активном синтезе фосфолипидов: значительное уменьшение количества гликогена и появление пластинчатых осmioфильных пластинчатых телец. Повышение аэробного метаболизма вызывает увеличение числа митохондрий в клетках, расширение цистерн гранулярной цитоплазматической сети указывает на активацию синтеза апопротеинов сурфактанта. Данные о начале синтеза и секреции поверхностно-активных веществ разнятся: по данным Ле Фук Фат [29] первые признаки синтеза сурфактанта появляются на 23–24-й неделе, а Burgi P. H. [27] — на 24–25-й неделе внутриутробного развития.

Во время каналикулярного периода происходит интенсивное образование капилляров и вращание их в мезенхиму, а также образование контактов между ними и эпителием бронхиальных структур. При этом существуют индивидуальные вариации в темпах формирования капиллярной сети в ацинусах.

Период «терминального» мешка и формирования альвеолоподобных структур является завершающим в пренатальном морфогенезе. Во время этого периода в концевых отделах респираторных бронхиол 3-го порядка формируются группы мешочков, имеющих сравнительно тонкую стенку. В стенках респираторных бронхиол и альвеолярных ходов примитивные альвеолы отсутствуют. Но при рождении плода в позднефетальном периоде уже возможен газообмен в легких благодаря близости капиллярной сети к стенкам мешочков и контакту кровеносных капилляров с пневмоцитами 1-го типа.

На 26–28-й неделе внутриутробного развития формируются альвеолярные ходы, новые альвеолярные мешочки, появляются примитивные альвеолы. До 28-й недели гестации преобладают участки с несформированными альвеолами, уже имеются альвеолярные ходы и мешочки. Альвеолярные перегородки широкие, выстланы высоким эпителием. К сроку гестации 28–30 недель значительно увеличивается количество сформированных альвеолярных ходов. Альвеолярные перегородки, покрытые кубическим эпителием, истончаются. При этом сохраняются участки не сформированных альвеол. Капиллярная сеть развита хорошо [19, 21]. С увеличением гестационного возраста эпителий, выстилающий будущие респираторные отделы легких, уплотняется, соединительнотканые перегородки между мешочками становятся тоньше. К концу этого периода сформированы все компоненты воздушно-кровяного тракта.

В 31–33 недели гестации происходит дальнейшее формирование альвеол: увеличивается их количество, альвеолярная стенка истончается; альвеолярные перегородки, покрытые уплощенным эпителием, содержат густую сеть капилляров; в альвеолярных ходах начинают выявляться коллагеновые структуры. К гестационному возрасту 34–35 недель в легких постепенно исчезает гликоген. Появляются различия в строении стромы между поверхностными и глубокими отделами легких. Происходит дальнейшее развитие ацинусов. Альвеолярные перегородки значительно истончаются, а проходящие в них заполненные кровью сосуды, выбухают в просвет альвеол [19]. Постепенно увеличивается глубина альвеол и их число.

Легочные артериальные сосуды плода имеют узкий просвет и сравнительно толстые стенки из-за развитого мышечного слоя. Изменение давления в сосудах и их резистентности при внутриутробном развитии легких в большей степени связано с увеличением числа сосудов, чем с увеличением их диаметра.

Пренатальное развитие легких происходит не равномерно. Быстрее созревает нижняя доля легких, по сравнению со средней долей правого легкого и верхней долей левого легкого. Неравномерность морфологического развития отмечается и внутри доли [19].

Выделяют два критических периода в пренатальном развитии легких:

- Первый период — 7–16 недель развития. Любые неблагоприятные воздействия на организм матери могут негативно отразиться на морфогенезе легочных структур, замедляя темпы их развития;

- Второй критический период приходится на 20–26 недель гестации, когда выражена дифференцировка пневмоцитов на клетки 1-го и 2-го типов, образуется контакт между эпителиальными клетками и капиллярами, начинается секреция фосфолипидов сурфактанта и фетальной жидкости. В это время легкие особенно чувствительны к гипоксии.

Отягощенное течение беременности влияет на морфогенез легких. Гестоз первой половины беременности влияет на степень зрелости легких у плодов. До 24-х недель степень зрелости легких может опережать срок гестации. При этом в плаценте определяются компенсаторные реакции, не характерные для этого периода беременности, данные изменения в плаценте свойственны для более позднего срока. Легкие плодов имеют переходный тип строения от каналикулярного к альвеолярному, или даже альвеолярный тип. В 25–28 недель опережение гестационного возраста приводит к тому, что легкие имеют альвеолярный тип строения, с узкими междольковыми соединительно тканными прослойками. Альвеолярный эпителий уплощен [19, 21].

Тяжелая форма гестоза второй половины беременности оказывает различное влияние на развитие легкого в 20–36 недель. Иногда происходит опережающее развитие легкого или морфологическое соответствие гестационному возрасту. При этом в плаценте хорошо выражены компенсаторно-приспособительные реакции, а также возможна декомпенсация на момент родов. Одним из факторов, способствующих преждевременным родам и развитию РДС новорожденных, является разнообразная патология плаценты: гипоплазия, патологическая незрелость, отслойка плаценты, хроническая плацентарная недостаточность различной степени, неспецифическое воспаление плаценты с вовлечением оболочек, короткая пуповина [31]. Формирование хронической плацентарной недостаточности с истощением компенсаторных реакций способствует задержке развития легочной ткани. В этих случаях даже при сроке гестации 30 недель легкие соответствуют каналикулярному типу или переходному от каналикулярного к альвеолярному типу строения. У таких новорожденных в постнатальном периоде быстро появляется и длительно сохраняется дыхательная недостаточность. Задержка созревания легких наблюдается при сочетанном гестозе у матери: тяжелом позднем или длительно текущем гестозе с наличием очага инфекции. Патологической незрелости легких плода способствуют следующие факторы: острое многоводие, сахарный диабет, гипертиреоз, хронические очаги инфекции [19]. Задержка созревания легочной ткани возможна при наличии у матери только очага хронической инфекции, без проявлений гестоза [32]. Отставание в развитии легких наблюдается у плодов с пороками развития центральной нервной системы. У недоношенных новорожденных в сроке гестации 33–34 недели при отставании созревания легких альвеолярные перегородки широкие, альвеолы выстланы высоким эпителием. Данные изменения сохраняются до 7-и суток и более. Независимо от того, ускорено созревание легочной ткани или нет, функциональная активность легких остается низкой, о чем свидетельствует наличие гликогена во всех структурах, вплоть до 34–35-й недели беременности. При глубокой морфологической незрелости дыхательных путей отчетно-геморрагический синдром и гиалиновые мембраны не развиваются. Морфологически имеет место сочетание спавшихся бронхов, альвеол и раскрытых респираторных бронхов и альвеолярных ходов, диффузный микротромбоз. В первые-вторые сутки после рождения происходит гибель альвеолярного эпителия [32, 33]. У глубоконедоношенных младенцев с ЭНМТ, умерших в течение первого часа от рождения, регистрируются первичные ателектазы легких. Эпителий

бронхов частично слущен, просветы их свободны, в некоторых бронхах просвет расширен. Часть респираторных бронхов резко расширена. Альвеолярные ходы широкие. Альвеолы преимущественно небольшого размера, выстланы уплощенным эпителием, в просветах содержатся слущенные альвеоциты, небольшое количество неизмененных материнских эритроцитов, фрагменты околоплодных вод — чешуйки амниотелия, мекониальные тельца. Только для этой возрастной группы характерно развитие межзачаточного отека. Лимфатические сосуды расширены, просветы легочных артерий свободны, вены и венулы умеренно полнокровны, в просветах некоторых из них обнаруживаются тромбы. Межалвеолярные перегородки широкие, капилляры малокровны. Субплеврально выявляются очаги альвеолярной эмфиземы, крупноочаговые альвеолярные кровоизлияния. Задержка перестройки постнатального кровообращения у этих больных вызывает быстро нарастающие гемодинамические нарушения, что приводит к наступлению летального исхода [34].

Одним из важных факторов, способствующих повреждению альвеолярного эпителия и развитию болезни гиалиновых мембран (БГМ) у недоношенных новорожденных, является интранатальная гипоксия и аспирация околоплодных вод, что документируется содержанием чешуек амниотелия, мекониальных телец, материнских эритроцитов в просветах альвеол [34].

Плод и плацента имеют общую гуморальную среду — амниотическую жидкость, которая является неотъемлемой частью защиты плода от различных воздействий и оказывает важное влияние на морфофункциональное состояние самой плаценты и легких плода. Она на протяжении всей беременности постоянно меняет качественный и количественный состав. Легкие плода являются источником амниотической жидкости, скорость потока которой составляет 4–6 мл/час [35]. В последние годы большое внимание уделяется изучению содержания интерлейкинов в амниотической жидкости, т.к. на протяжении всего гестационного периода они осуществляют регуляторную функцию, направленную на сохранение и развитие беременности [36–38]. При исследовании продукции интерлейкинов в различных биологических жидкостях у недоношенных новорожденных с РДС выявлено, что наибольшие изменения характерны для интерлейкина-6 (ИЛ-6). Экспрессия этого цитокина в биологических жидкостях матери и недоношенного ребенка вариабельна и зависит от факторов, влияющих на внутриутробное состояние плода: угрозы прерывания беременности, соматической патологии матери, тяжелой формы гестоза. Продукция ИЛ-6 происходит в пределах маточно-плацентарного комплекса, о чем свидетельствует его высокое содержание в амниотической жидкости, желудочном аспирате новорожденных, полученном сразу после рождения. Экспрессия ИЛ-6 в остаточной пуповинной крови наиболее выражена у недоношенных новорожденных с РДС. При РДС наличие сильной корреляционной связи уровня ИЛ-6 в бронхоальвеолярной жидкости, обратной сильной корреляционной связи между продукцией ИЛ-1 β , сильной связи уровня ИЛ-4 в амниотической жидкости, ИЛ-6 в бронхоальвеолярной жидкости, аспирированной сразу после рождения, и оценкой по Апгар на 1-й минуте жизни, длительностью ИВЛ, свидетельствует о взаимосвязи степени тяжести анте- и интранатальной гипоксии и интенсивности продукции исследуемых интерлейкинов. Альвеолярные макрофаги, выстилающие альвеолы, являются важнейшими клетками в поддержании иммунного гомеостаза в легких. Продукция интерлейкинов альвеолярными макрофагами у новорожденных с БГМ отражает течение патологического процесса в легких. [39]. Таким образом, по нашим данным развитию РДС способствуют интранатальная гипоксия и аспирация околоплодных вод, наличие в них повышенного содержания ИЛ-6, ИЛ-4, приводящие к повреждению альвеолярного эпителия и эндотелия, в результате чего происходит нарушение синтеза сурфактанта [31, 34].

При многоплодной беременности альвеолярные структуры легкого менее развиты, встречаются широкие альвеоляр-

ные перегородки с высоким альвеолярным эпителием, но с хорошо развитой капиллярной сетью [19].

Степень раскрытия конечного респираторного тракта не может быть объективным критерием зрелости легочной ткани, так как на этот процесс влияют другие факторы: многоводие, проведение реанимационных мероприятий [33]. У новорожденных с ЭНМТ легкое имеет каналкулярное строение. Паренхима представлена множеством альвеолярных ходов, выстланных кубическим эпителием и окруженных недифференцированной соединительной тканью. Широкие примитивные сосуды заполнены кровью; тотальная капилляризация легкого отсутствует. У части детей легкое имеет альвеолярное строение; альвеолярные перегородки широкие. Эндотелий капилляров набухший, многие альвеолы выстланы кубическим эпителием. У детей с массой тела 1000–1200 грамм легкие также недостаточно дифференцированы. Альвеол мало, они маленькие, на периферии долек выстланы метаболически активным кубическим эпителием. Межальвеолярные перегородки широкие, их капиллярная сеть не всегда располагается непосредственно под эпителием. Встречаются выстланные кубическим эпителием тубулярные образования. Эластические волокна развиты слабо [40]. Легочная ткань, находящаяся в состоянии ателектаза, на некоторых участках остается частично расправленной. В остальных отделах спавшаяся альвеолярная паренхима сочетается с раскрытыми альвеолярными ходами и респираторными бронхиолами. То есть, ателектаз у незрелых детей неоднороден по морфогенезу. У глубоко незрелых детей это не ателектаз, а наличие недифференцированной, не способной функционировать, легочной паренхимы. У более зрелых детей имеет место спадение альвеолярной паренхимы [32]. Основными клинико-морфологическими формами РДС у недоношенных новорожденных являются первичные ателектазы и гиалиновые мембраны. Для новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении характерны и первичные ателектазы, и гиалиновые мембраны. Характер морфологических изменений в легких зависит от продолжительности жизни больного [31].

При доношенном сроке беременности сурфактантная система фетальных легких новорожденного еще не достигает морфофункциональной зрелости, характерной для дышащих легких. Морфологически это выражается различной дифференцировкой пневмоцитов 2-го типа, а также других клеток, вовлеченных в биосинтез фосфолипидов.

До 34–35-и недель развития внутриклеточный биосинтез фосфолипидов и их секреция ограничены: осмиофильные пластинчатые тельца локализуются, главным образом, внутри клеток [41].

Активное совершенствование функции сурфактантной системы фетальных легких человека начинается с 34-й недели гестации. Пневмоциты 2-го типа составляют в эти сроки 82,7% от всех эпителиальных клеток в периоды терминального мешка и примитивных альвеол. В большинстве клеток увеличено число осмиофильных пластинчатых телец (до 9–10 на ядродержащий срез клетки) и наблюдается гипертрофия канальцев гранулярной цитоплазматической сети [29]. Секреция фосфолипидов, как и во взрослых легких, происходит путем экзоцитоза по мерокриновому типу [42, 43].

Причиной развития РДС может служить не столько морфологическая, сколько биохимическая незрелость сурфактантной системы легких [27, 30, 33, 44–46], о чем свидетельствуют данные лечения глубоконедоношенных новорожденных. У некоторых недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении не развивается РДС, что свидетельствует о биохимической зрелости сурфактантной системы легких в конце каналкулярного периода.

Ведущую роль в танатогенезе РДС играют повреждение альвеолярного и бронхиального эпителия, расстройства микроциркуляции. Нарушениям гемомикроциркуляции, оксигенирующей функции легких способствуют функционирующие артериоло-венулярные анастомозы, через которые происходит шунтирование крови в легких. Активное образование гиалиновых мембран происходит до 2–3-х суток жизни, в дальнейшем

начинается процесс их резорбции. При формировании гиалиновых мембран площадь альвеолярной поверхности уменьшается на 22,8–25%, снижается высота альвеолярного эпителия. Кроме этого, ряд других факторов влияет на течение и исход заболевания: развитие внутрижелудочковых, внутримозговых кровоизлияний, отек головного мозга, перивентрикулярная лейкомаляция [34].

Внутриутробно процесс секреции сурфактанта контролируется несколькими факторами. Стимуляторами синтеза сурфактанта в организме являются кортикостероидные и тиреоидные гормоны. Частота РДС высока у детей, родившихся от матерей, больных сахарным диабетом, т. к. инсулин подавляет стимулирующее влияние глюкокортикоидов на синтез сурфактанта [47, 48]. Ряд исследований подтверждает роль антенатальной глюкокортикоидной терапии, применяемой с целью профилактики РДС у недоношенных новорожденных, уменьшения риска развития у них внутрижелудочковых кровоизлияний и перивентрикулярной лейкомаляции [49, 50]. В других работах положительный эффект глюкокортикоидов подвергается сомнению [51].

В настоящее время точно не установлено стимулирующее влияние длительного безводного промежутка на созревание легких плода. В одних работах показано значительное снижение частоты респираторных нарушений при длительном безводном промежутке [52], в других — взаимосвязь между латентным периодом и зрелостью легочной ткани подвергается сомнению и требует дальнейшего изучения [53, 54]. В работе Козлова П. В. [17] не выявлено взаимосвязи частоты РДС у новорожденных с ЭНМТ и длительностью безводного промежутка. Сравнительный анализ показал, что при преждевременном разрыве плодных оболочек до 25-и недель беременности продолжительность безводного промежутка не влияет на частоту и степень тяжести заболевания. Однако, при излитии вод в более поздние сроки отмечено достоверное прогрессивное снижение данной патологии с увеличением безводного промежутка, что, в свою очередь, в 2–2,5 раза снизило длительность пребывания детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Приведенные данные косвенно указывают на недостаточную эффективность пролонгирования беременности и глюкокортикоидной профилактики РДС до 25-и недель беременности и их целесообразность, высокую эффективность на сроках 25–33 недели.

Ле Фук Фат с соавт. (1989) изучали органические особенности морфогенеза и реактивности легочных структур у плодов [29]. На 20–24-й неделе внутриутробного развития поверхностная активность сурфактанта у плодов женского пола несколько выше, чем у плодов мужского пола. Об этом свидетельствовало достоверно низкое значение минимального поверхностного натяжения (ПН_{мин}) у девочек (33,0±0,7 мН/м), чем у мальчиков (36,2±0,7 мН/м), а также высокий индекс стабильности Клементса у плодов женского пола (0,44±0,02 и 0,38±0,01, соответственно). Высокая поверхностная активность сурфактанта у плодов женского пола обеспечивается повышенным уровнем содержания в составе выделенной из экстрактов легочной ткани поверхностно-активной фракции фосфолипидов. Однако достоверными различия между уровнем содержания фосфолипидов у плодов женского и мужского пола становятся на 25–28-й неделе внутриутробного развития. В этот период уровень содержания фосфолипидов сурфактанта у девочек (0,05±0,004 мМоль/л) в 1,5 раза превышает этот показатель у мальчиков (0,036±0,005 мМоль/л). В более поздние сроки (38–41 неделя внутриутробного развития) эти различия нивелируются. Уровень содержания фосфолипидов сурфактанта, который имеет место у плодов мужского пола лишь на 38–41-й неделе пренатального периода (0,05±0,004 мМоль/л), у плодов женского пола достигается уже на 30–37-й неделе беременности (0,053±0,006 мМоль/л). Следовательно, созревание сурфактанта у плодов женского пола происходит раньше, чем у плодов мужского пола [29].

Анализ данных уровня фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина подтверждает это заключение. Уже на 25–28-й неделе беременности содержание фосфатидилхолина в составе фосфолипидов сурфактанта у плодов женского пола почти в 1,5 раза выше, чем у плодов мужского пола. Эта закономерность имеет место и в более поздние сроки внутриутробного развития, причем, начиная с 30–37-й недели пренатального периода, помимо более высокого уровня содержания фосфатидилхолина, у плодов женского пола отмечается достоверно более низкое содержание в составе фосфолипидов сурфактанта малоактивной в поверхностно-активном отношении фракции фосфотидилэтаноламина.

В процессе внутриутробного развития выявлена более высокая поверхностная активность сурфактанта у плодов женского пола, по сравнению с плодами мужского пола. Это является следствием высокого содержания фосфолипидов, в составе которого у плодов женского пола находится большее количество фосфатидилхолина, что позволяет говорить о быстром созревании системы сурфактанта у плодов женского пола [29].

Кроме того, выявлены сезонные изменения поверхностной активности сурфактанта легкого: в зимний период поверхностная активность максимальная, летом — минимальная. Количество белков в составе сурфактанта летом увеличивается в 2 раза, а количество липидов сокращается в 2 раза по сравнению с зимой. Реакция сурфактанта легкого на гипоксическую гипоксию зависит от исходного состояния сурфактанта и носит сезонный характер: в зимний период в ответ на острую гипоксию поверхностная активность сурфактанта снижается, а летом — повышается. Наибольшей секреторной активности альвеолоциты II порядка достигают в последнем триместре беременности, что приводит к увеличению концентрации сур-

фактанта не только в легких, но и в амниотических водах [55]. Большая часть поверхностно-активных фосфолипидов реутилизруется пневмоцитами 2-го типа, что, по-видимому, является основным путем клиренса альвеолярного сурфактанта, остальная часть фагоцитируется альвеолярными макрофагами и выводится через дыхательные пути [56]. Недоношенные дети рождаются с недостатком сурфактанта, затем его концентрация медленно увеличивается в течение первых и вторых суток жизни и быстро повышается до нормального уровня к 3-м суткам жизни. Скорость продукции сурфактанта у недоношенных новорожденных составляет около 4,2 мг/кг/день, а период полураспада варьирует от 87 до 144 часов, при этом средняя величина показателя составляет 113 ± 25 часа [57], что способствует разрешению РДС.

Применение современных методов лечения — ИВЛ и экзогенных сурфактантов лежит в основе развития особенностей развития БГМ, отличающихся от «классической» картины заболевания: изменение сроков, локализации и интенсивности формирования ГМ, появления макрофагальной реакции на ГМ, увеличение продолжительности жизни новорожденных детей при использовании экзогенных сурфактантов, отсутствие инфальтративных изменений в легких [31, 34].

Для оказания квалифицированной помощи недоношенным новорожденным с РДС необходимо глубокое понимание причин преждевременных родов и знание морфологических особенностей ребенка в зависимости от гестационного возраста. Изучение патогенетических механизмов РДС, разработка новых методов диагностики заболевания позволяют повысить эффективность лечения, снизить количество осложнений и летальность от данной нозологической формы.

Литература

1. Пестрикова Т. Ю., Юрасова Е. А., Бутко Т. М. Перинатальные потери. Резервы снижения. М.: Литера; 2008.
2. Сидельникова В. М., Антонов А. Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребёнок. М.: ГЭОТАР — Медиа; 2006.
3. Чумакова О. В., Байбарина Е. Н., Цымлякова Л. М. и соавт. Организационные аспекты выхаживания детей с экстремально низкой массой тела. Росс. вестн. перинат. педиатр. 2008; 53 (5): 4–9.
4. Obladen M. Neugeborenenintensivpflege. Berlin — Heidelberg: Springer-Verlag; 2002. 8–9.
5. Kusuda S., Fujimura M., Sakuma I. et al. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. Pediatrics 2006; 118 (4): e1130–e1138.
6. Callaghan W. M., MacDorman M. F., Rasmussen S. A. et al. The contribution of preterm birth to infant mortality rates in the United States. Pediatrics 2006; 118 (4): 1566–1573.
7. Beck S., Wojdyla D., Say L. et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull. World Health Organ. 2010; 88 (1): 31–38.
8. Дементьева Г. М. Низкая масса тела при рождении. Гипоксия плода и новорожденного. Лекция для врачей. М.: МНИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ; 2003.
9. Дементьева Г. М., Рюмина И. И., Фролова М. И. Выхаживание глубоко недоношенных детей: современное состояние проблемы. Педиатрия 2004; 3: 60–66.
10. Shapiro-Mendoza C. K., Tomashek K. M., Kotelchuck M. et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. Pediatrics 2008; 121 (2): e223–e232.
11. Геппе Н. А., Волков И. К. Перспективы развития и проблемы детской пульмонологии в России. Пульмонология 2007; 4: 6.
12. Неонатология. Национальное руководство. Володин Н.Н. (ред.). М.: ГЭОТАР — Медиа; 2009.
13. Шабалов Н. П. Неонатология. М.: МЕДпресс-информ; 2004.
14. Байбарина Е. Н., Антонов А. Г., Лешюшкина А. А. Клинические рекомендации по уходу за новорожденными с экстремально низкой массой тела при рождении. Вопр. практ. педиатрии 2006; 1 (4): 96–97.
15. Мостовой А. В., Наумов Д. Ю. Профилактическое и терапевтическое введение курсурфа недоношенным новорожденным с низкой и экстремально низкой массой тела с последующим переводом на неинвазивную вентиляцию лёгких: влияние на неврологический исход. Вопр. гинекол., акуш., перинатол. 2005; 4 (5–6): 27–33.
16. Цытин Л. Е., Ильенко Л. И., Суваляская Н. А. и соавт. Лечение нарушения дыхания у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Вестн. интенс. терапии 2006; 2: 45.
17. Козлов П. В. Анализ заболеваемости недоношенных новорожденных при преждевременном разрыве околоплодных оболочек у матерей. Вопр. практ. педиатрии 2007; 3 (2): 22–26.
18. Сорокина С. Э. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: возможности и перспективы пренатальной и интранатальной профилактики в республике Беларусь. Росс. вестн. перинат. педиатр. 2003; 48 (3): 17–18.
19. Андреева Т. В. Обследование конечного респираторного тракта для определения соответствия лёгких сроку гестации в перинатальном периоде. Норма. Арх. патологии 1994; 56 (2): 69–73.
20. Глуховец Б. И., Белоусова Н. А., Попов Г. Г. Основные причины смерти новорожденных с экстремально низкой массой тела. Росс. вестн. перинат. педиатр. 2004; 49 (5): 61.
21. Милованов А. П., Савельева С. В. Внутриутробное развитие человека. Руководство для врачей. М.: МДВ; 2006.
22. Перетятко Л. П., Кулида Л. В., Проценко Е. В. Морфология плодов и новорожденных с экстремально низкой массой тела. Иваново: изд-во Иваново; 2005.
23. Романова Л.К. Клеточная биология лёгких в норме и при патологии. М.: Медицина; 2000.
24. Agrons G. A., Courtney S. E., Stocker J. T., Markowitz R. I. From the archives of the AFIP: Lung disease in premature neonates: radiologic — pathologic correlation. Radiographics 2005; 25 (4): 1047–1073.
25. Barth P. J., Wolf M., Ramaswamy A. Distribution and number of Clara cells in the normal and disturbed development of the human fetal lung. Pediatr. Pathol. 1994; 14 (4): 637–651.
26. Bonebrake R. G., Towers C. V., Rumney P. J., Reimbold P. Is fluorescence polarization reliable and cost efficient in a fetal lung maturity cascade? J. Obstet. Gynecol. 1997; 177 (4): 835–841.
27. Burri P. H. Structural aspects of postnatal lung development - alveolar formation and growth. Biol. Neonate 2006; 89 (4): 313–322.
28. Шишкин Г. С., Соболева А. Д., Валицкая Р. И. Лёгкое в норме. Новосибирск; 1975.
29. Ле Фук Фат, Биркун А. А., Загорюлько А. К. Половые различия состояния сурфактантной системы лёгких плодов и новорожденных. Органные особенности морфогенеза и реактивности тканевых структур в норме и патологии. Симферополь; 1989. 130–132.
30. Биркун А. А., Загорюлько А. К., Ле Фук Фат и соавт. Состояние сурфактанта лёгких при их незрелости. Арх. патологии 1990; 52 (2): 10–14.
31. Голубев А. М., Перепелица С. А., Смердова Е. Ф. и соавт. Клинико-морфологические особенности дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных. Общая реаниматология 2008; IV (3): 49–55.
32. Бубнова Н. И. Болезнь гиалиновых мембран новорожденных детей (идиопатический синдром расстройств дыхания новорожденных). Арх. патологии 1978; 40 (4): 79–85.

33. Андреева Т. В. Обследование конечного респираторного тракта для определения соответствия лёгких сроку гестации в перинатальном периоде. Патология. Арх. патологии 1994; 56 (2): 74–78.
34. Голубев А. М., Перепелица С. А., Смердова Е. Ф. и соавт. Изменения лёгких у недоношенных новорождённых с болезнью гиалиновых мембран (клинико-морфологическое исследование). Общая реаниматология 2009; V (2): 5–11.
35. Избранные лекции по педиатрии. Баранова А. А., Шилиев Р. Р., Канганов Б. С. (ред.). М.: Династия; 2005. 635.
36. Romero R, Mazar M., Sepulveda W. et al. Tumor necrotic factor in preterm and term labor. Am. J. Obstet. Gynecol. 1992; 166 (5): 1576–1587.
37. Opsjñ S.L., Wathen N.C., Tingulstad S. et al. Tumor necrotic factor, interleukin-1, and interleukin-6 in normal human pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 169 (2 Pt 1): 397–404.
38. Laham N., Brennecke S. P., Bendtzen K., Rice G. E. Tumor necrotic factor α during human pregnancy and labor: maternal plasma and amniotic fluid concentrations and release from intrauterine tissues. Eur. J. Endocrinol. 1994; 131 (6): 607–614.
39. Перепелица С. А., Голубев А. М., Мороз В. В. и соавт. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины у недоношенных новорождённых с ОРДС. Общая реаниматология 2009; V (6): 21–30.
40. Бубнова Н. И. Состояние лёгочной ткани новорождённых детей при использовании экзогенного сурфактанта. Мат-лы 9-го Всеросс. науч. форума «Мать и дитя». М.; 2007. 96.
41. Милованов А. П., Чехонацкая М. Л. Идентификация ультразвуковых объектов плаценты. Ультразвук. диагностика в акуш., гинекол., педиатрии 1998; 1: 80–82.
42. Романова Л. К., Горячкина В. Л. Цитофизиология секреторных бронхиальных клеток легкого — источника «антимедиаторов» воспаления. Арх. патологии 1999; 61 (2): 20–27.
43. Романова Л. К. Биология изолированных из легких и культивируемых *in vitro* альвеолоцитов 2-го типа. Морфофункциональные особенности изолированных альвеолоцитов 2-го типа. Пульмонология 2002; 2: 73–79.
44. Милованов А. П., Фокин Е. И., Рогова Е. В. Основные патогенетические механизмы хронической плацентарной недостаточности. Арх. патологии 1995; 57 (4): 11–15.
45. Пузырёва Н. И., Ларюшкина Р. М., Рыжкова Н. К. Синдром дыхательных расстройств и сурфактант лёгких у новорождённых. М.: Медицина; 1987.
46. Avery M. E., Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. Am. J. Dis. Child 1959; 97 (5 Pt 1): 517–523.
47. Фомичёв М. В. Респираторная поддержка в неонатологии. Екатеринбург: Уральское издательство; 2002.
48. Эммануилидис Г. К., Байлен Б. Г. Сердечно-лёгочный дистресс у новорождённых. М.: Медицина; 1994.
49. Kent A., Lomas F., Hurrión E., Dahlstrom J. E. Antenatal steroids may reduce adverse neurological outcome following chorioamnionitis: neurodevelopmental outcome and chorioamnionitis in premature infants. J. Paediatr. Child Health 2005; 41 (4): 186–190.
50. Medina T. M., Hill D. A. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis and management. Am. Fam. Physician 2006; 73 (4): 659–664.
51. Thorp J. A., Jones P. G., Clark R. H. et al. Perinatal factors associated with severe intracranial hemorrhage. Am. J. Obstet. Gynecol. 2001; 185 (4): 859–862.
52. Richardson B. S., Wakim E., daSilva O., Walton J. Preterm histologic chorioamnionitis: impact on cord gas and pH values and neonatal outcome. Am. J. Obstet. Gynecol. 2006; 195 (5): 1357–1365.
53. Ruseva R., Dimitrova V., Sluncheva B. et al. The dry period in preterm birth and premature rupture of the fetal membranes. Akush. Ginekol. (Sofia) 1999; 38 (2): 10–11.
54. Sauerwald A., Rath W. Lung maturation therapy with glucocorticoids in threatened premature labor. Considerations of risk/benefit in evidence-based medicine. Z. Geburtshilfe Neonatol. 2000; 204 (6): 203–209.
55. Панкратов Л. Г., Шабалов Н. П., Любименко В. А. Сурфактанты в лечении респираторного дистресс-синдрома у новорожденных. Вопр. практ. педиатрии 2006; 6 (1): 34–43.
56. Miles P. R., Voerman L., Rao K. M. et al. Pulmonary surfactant inhibits LPS-induced nitric oxide production by alveolar macrophages. Am. J. Physiol. 1999; 276 (1 Pt 1): L186–L196.
57. Bunt J. E., Zimmermann L. J., Wattimena J. L. et al. Endogenous surfactant turnover in preterm infants measured with stable isotopes. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998; 157 (3 Pt 1): 810–814.

Поступила 25.09.10