

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»,  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И  
РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»

На правах рукописи

**Панченко Александра Сергеевна**

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ  
ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У  
НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

**14.03.03 – патологическая физиология**

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор,

академик РАН,

Заслуженный деятель науки РФ

**Колесников Сергей Иванович**

доктор медицинских наук,

профессор

**Гаймоленко Инесса Никандровна**

Иркутск - 2015

## Оглавление

Список сокращений .....	4
Введение.....	6
Глава 1. Обзор литературы.....	19
1.1. Патогенез бронхо-легочных заболеваний недоношенных детей в раннем неонатальном периоде .....	19
1.2. Бронхолегочная дисплазия - вариант хронического заболевания легких у недоношенных детей .....	23
1.3. Маркеры воспаления легочной ткани при респираторных заболеваниях .....	32
1.4. Иммунобиохимические маркеры бронхолегочной дисплазии у детей раннего возраста.....	39
1.5. Роль полиморфизма генов в формировании бронхолегочной патологии.....	51
1.6. Патоморфологическая картина бронхолегочной дисплазии у детей .....	56
Глава 2. Материалы и методы исследования .....	62
2.1. Характеристика групп пациентов.....	66
2.2. Методы исследования.....	75
Глава 3. Результаты собственных исследований .....	83
3.1. Факторы риска рождения недоношенного ребенка .....	83
3.2. Характеристика заболеваний органов дыхания у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде .....	87
3.3. Анализ конденсата выдыхаемого воздуха у новорожденных детей с патологией органов дыхания в раннем неонатальном периоде .....	95
3.4. Маркеры воспаления в трахеобронхиальном аспирате недоношенных детей с патологией органов дыхания в раннем неонатальном периоде .....	99
3.5. Факторы риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей	
101	

3.6. Факторы риска, влияющие на степень тяжести бронхолегочной дисплазии	114
3.7. Показатели иммуннобиохимических маркеров воспаления при бронхолегочной дисплазии.....	127
3.8. Молекулярно – генетические особенности у детей с бронхолегочной дисплазией.....	137
3.9. Патоморфологическая характеристика легочной ткани у детей с бронхолегочной дисплазией.....	140
Глава 4. Прогнозирование развития бронхолегочной дисплазии у детей .....	152
4.1. Корреляционные взаимоотношения между изученными анамнестическими и клинико-лабораторными параметрами у детей с бронхолегочной дисплазией ...	152
4.2. Прогнозирование развития бронхолегочной дисплазии в зависимости от генетических особенностей пациентов.....	165
4.3. Прогнозирование развития бронхолегочной дисплазии тяжелой степени у детей.....	166
Глава 5. Заключение.....	171
Список литературы .....	201

### Список сокращений

АОА – антиоксидантная активность

АОЗ – антиоксидантная защита

АФК – активные формы кислорода

БЛД – бронхолегочная дисплазия

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ВМ – внеклеточный матрикс

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

КВВ – конденсат выдыхаемого воздуха

НЭ – нейтрофильная эластаза

НЭК – некротизирующий энтероколит

ОАП – открытый артериальный проток

ОНМТ – очень низкая масса тела при рождении (1001-1500 г)

ОР – относительный риск

ОС – оксидативный стресс

ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция

ПВО – перивентрикулярный отек

ПОА – прооксидантная активность

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденного

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

ЗВУР – задержки внутриутробного развития

ТБА - трахеобронхиальный аспират

ФОО – функционирующее овальное окно

ХВУГП – хроническая внутриутробная гипоксия плода

ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭКГ – электрокардиография

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела (менее 1000 г)

ЕРНХ - микросомальная эпоксидгидролаза

$F_iO_2$  (inspiratory oxygen fraction) – фракционное содержание кислорода во вдыхаемом воздухе

IL- интерлейкин

Ig – иммуноглобулин

iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота

MnSOD - митохондриальная супероксиддисмутаза

NCPPAP (nose continuous positive airway pressure) – постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры (СДППД)

nNOS – нейрональная синтаза оксида азота

NOS – синтаза оксида азота

$P_aCO_2$  (arterial carbon dioxide tension) – парциальное напряжение углекислого газа

$P_aO_2$  (arterial oxygen tension) – парциальное напряжение кислорода

PIP (peak inspiratory pressure) – пиковое давление вдоха

SatO<sub>2</sub> (saturation O<sub>2</sub>) – сатурация артериальной крови (насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови)

TGF- $\beta$  - трансформирующий фактор роста

TNF –  $\alpha$ - фактор некроза опухоли

eNOS –эндотелиальная синтаза оксида азота

PEEP (positive end-expiratory pressure) – положительное давление в конце выдоха

## Введение

Недоношенность остается одной из главных проблем здравоохранения во всем мире, которая связана с высокой смертностью, стоимостью медицинской помощи, инвалидизацией в последующем. Среди недоношенных растет число новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела [29, 34, 60, 61, 163]. Выживаемость этой группы младенцев зависит от срока гестации, массы тела при рождении и особенностей течения перинатального периода [11, 12, 36, 77, 159, 160, 161, 185]. Респираторные нарушения занимают ведущее место в структуре патологии недоношенных детей. Дыхательная недостаточность, возникшая в раннем неонатальном периоде у недоношенного ребенка, является наиболее частой причиной смертности новорожденного и формирования хронической патологии дыхательной системы в последующем [38, 63, 78, 168, 178, 197, 208, 283].

В раннем неонатальном периоде у недоношенных детей острая тяжелая дыхательная недостаточность наиболее часто связана с респираторным дистресс-синдромом новорожденного (РДСН) и/или развитием неонатальной пневмонии, нередко требуя пролонгированной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [60, 90, 178, 232]. Респираторная патология у недоношенных детей обусловлена морфологической и функциональной незрелостью легких, в том числе дефицитом сурфактанта, дисбалансом в системе «протеолиз-антипротеолиз», «оксиданты-антиоксиданты», наличием оксидативного стресса (ОС) и развитием инфекционного процесса [11, 36].

Важная роль в лечении тяжелой дыхательной недостаточности у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде принадлежит сурфактанту и искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Использование ИВЛ и избыток активных форм кислорода (АФК) в сочетании с недостаточностью системы антиоксидантной защиты у недоношенных детей проявляется дисбалансом в

системе «оксиданты-антиоксиданты» и развитием оксидативного стресса [180, 347]. Токсические радикалы кислорода запускают реакции, которые приводят к развитию воспалительного процесса в легких, к инактивации сурфактанта и антипротеаз, нарушению проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны, усилению притока в интерстиций нейтрофилов и макрофагов, выходу из сосудов больших количеств провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления. Данные маркеры, в свою очередь, являются мощными апоптогенными факторами и, одновременно факторами, способными генерировать свободнорадикальные реакции, индуцирующие апоптоз [16, 242, 273, 308, 312]. В результате ИВЛ усугубляет развитие воспаления и оксидативного стресса, замыкая «порочный» круг [317, 345, 376].

В последнее время растет интерес к использованию неинвазивных методик оценки характера поражения респираторного тракта, например, анализ конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) [6, 108, 214, 223, 231]. Диагностические возможности исследования данного метода базируются на положении, что изменения концентрации химических веществ в КВВ, сыворотке крови, легочной ткани и бронхоальвеолярной лаважной жидкости однонаправлены [214]. Особый интерес отмечен у исследователей к определению оксида азота в КВВ, одного из маркеров воспаления дыхательных путей [243, 280, 317, 332, 333, 335, 336]. Маркером оценки состояния легочного сурфактанта в КВВ являются показатели жирных кислот. Процессы свободнорадикального окисления, деградация легочного сурфактанта и клеточных мембран в зоне воспаления приводят к дисбалансу в липидном спектре и разрушению сурфактанта [9, 96, 203, 204, 216].

В неонатальной практике для оценки местного воспаления респираторного тракта используется трахеобронхиальном аспирате (ТБА), в котором определяют иммунохимические маркеры. Так у недоношенных детей, находящихся на ИВЛ по поводу РДСН и пневмонии, в ТБА наблюдается возрастание уровня

провоспалительных медиаторов – интерлейкинов (IL): IL-1, IL-6 и IL-8, фактора некроза опухолей (TNF- $\alpha$ ) [94]. Известно, что TNF- $\alpha$  совместно с IL-1 $\beta$  индуцируют синтез коллагена фибробластами и вызывают фиброз легких.

Таким образом, использование в неонатальной пульмонологии неинвазивных методик и определение ряда биохимических маркеров воспаления в КВВ и ТБА позволят углубить знания о патогенетических механизмах развития бронхолегочных заболеваний в группе недоношенных детей [43, 49, 84, 137, 223, 224, 231].

Острая дыхательная недостаточность у недоношенных детей, обусловленная инфекционным и/или неинфекционным воспалением, при условии наличия неблагоприятных факторов риска, в дальнейшем переходит в хроническую стадию с развитием бронхолегочной дисплазии (БЛД) [22, 24, 61, 125, 323, 328, 343, 354, 355, 372, 373]. Процесс нередко протекает по схеме РДСН – ИВЛ – неонатальная пневмония – БЛД.

Бронхолегочная дисплазия - хроническое заболевание легких, формирование которой начинается в периоде новорожденности, а её последствия, сохраняются всю жизнь, нередко является частой причиной летальности и заболеваемости у недоношенных детей [144]. Частота БЛД у детей различна, зависит от гестационного возраста, массы тела, методов и длительности респираторной поддержки, и составляет, по данным разных авторов, от 6 до 70% в группе недоношенных детей [25, 133]. Согласно литературным данным БЛД является полиэтиологическим заболеванием, выявлены многочисленные факторы риска, способствующие развитию данного заболевания [12, 21, 28, 56, 94, 131]. В основе данной болезни лежит первичное (РДСН и/или пневмония) и ятрогенное (ИВЛ с «жесткими» параметрами: высокие концентрации кислорода, давление) поражения легких, в сочетании с морфо-функциональной незрелостью легочной ткани, с развитием в легких воспалительной реакции [32, 174, 374].



В настоящее время многочисленные исследования посвящены изучению вопросов этиологии, патогенетическим механизмам развития, профилактике и терапии данного заболевания [35, 52]. Неоднозначность воздействия причинных факторов в генезе БЛД, тяжести её течения предполагает поиск новых предикторов патологического процесса [138].

Современные исследователи [18, 57, 130, 165, 209, 319] связывают развитие заболевания с генетическими особенностями организма ребенка. Аллели, кодирующие сурфактантные белки, и другие гены, вовлеченные в регуляцию, дифференциацию, рост и альвеоляризацию легочной ткани, могут оказать влияние на формирование БЛД. Актуальным является исследование полиморфизма генов, определяющих активность антиоксидантных ферментов (митохондриальная супероксиддисмутаза (MnSOD), микросомальная эпоксидгидролаза (EPHX1)) и фермента эндотелиальной дисфункции (эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS3/PNP)).

Одним из главных факторов, определяющих развитие БЛД, являются повышенная концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе и воздействие ИВЛ на незрелую легочную ткань. В результате, избыток активных форм кислорода в сочетании с недостаточностью системы антиоксидантной защиты приводит к дисбалансу в системе «оксиданты-антиоксиданты» и развитию оксидативного стресса [141, 145, 154, 180, 228, 234, 319,380].

При БЛД сохраняется хроническое воспаление на системном и местном уровне (легочная ткань), что подтверждается показателями ряда маркеров при данном заболевании. Отмечается повышение продукции эластазы в крови и ТБА, разрушающей эластин альвеолярной стенки, что приводит к нарушению формирования и роста легкого, гиперреактивности бронхов и легочных сосудов.

Повышенная концентрация провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ ) вносит существенный вклад в характерную для детей с БЛД

бронхоконстрикцию и вазоконстрикцию артериол легких, повышенную проницаемость альвеолярно–капиллярной стенки [33, 34, 85]. Трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) является фиброгенным цитокином, способствующий изменению структуры стенки бронхов и её ремоделированию [376].

На все изменения, происходящие в дыхательной системе у недоношенных детей, реагирует иммунная система [3, 137, 159, 163, 202, 229]. Однако, в связи с наличием дефицита гуморальных факторов защиты, факторов неспецифической резистентности и часто инфекционных заболеваний у недоношенного ребенка усугубляется иммунодефицитное состояние. В итоге у незрелого ребенка сохраняются длительное хроническое воспаление.

Показатель летальности при БЛД имеет значительные колебания в разных медицинских центрах [12, 32, 35, 56, 122, 128]. В разных исследованиях отмечены противоречивые представления о морфогенезе и стадийном течении БЛД, отсутствие морфологических особенностей и единых критериев морфологической диагностики. Для морфологической картины легких при БЛД нередок хронический бронхиолит с утолщением стенки и сужением просвета, перибронхиолярный склероз, гипертрофию гладкой мускулатуры мелких бронхов и бронхиол, деструкцию межальвеолярных перегородок и эмфизематозную перестройку легочной паренхимы [23].

Преждевременные роды и вынужденная инициация газообмена у недоношенных детей прерывают нормальное развитие легких и формируют «новую» форму бронхолегочной дисплазии. Данная форма БЛД начала регистрироваться в России после 2002 года, в связи с широким внедрением препаратов экзогенного сурфактанта для профилактики и терапии РДСН [16, 315]. Для данной формы заболевания характерна задержка альвеологенеза, что приводит к упрощенному строению ацинусов, измененной капиллярной

конфигурации и адаптивному дисморфному принципу васкулярного строения [301]. Так в экспериментальных условиях проведены морфометрические исследования легочной ткани у животных [67], однако в педиатрической практике таких исследований в доступной литературе не встречается.

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в понимании механизмов развития, диагностике, терапии и профилактике БЛД, некоторые вопросы изучены недостаточно. Прежде всего, морфологическая перестройка легких, бронхов и сосудов при различных формах и степени тяжести бронхолегочной дисплазии у детей, что требует дальнейшего исследования.

Многочисленные научные исследования и клинические наблюдения показали, что патология легких у недоношенных детей в неонатальном и грудном возрасте характеризуется своеобразием нозологических форм. Является актуальным уточнение и расшифровка некоторых патогенетических механизмов развития острого и хронического воспаления, а также фиброза в легочной ткани у недоношенных детей. Целесообразно оценить роль генетических факторов, иммунных нарушений (про- и противовоспалительных цитокинов, иммуноглобулинов, нейтрофильной эластазы) во взаимосвязи с АОС у недоношенных детей, в различных биологических жидкостях и средах (сыворотка крови, КВВ, трахеобронхиальный аспират) в разном постконцептуальном возрасте. Полученные данные позволят углубить знания о процессах, происходящих в незрелом легком, с уточнением морфологических критериев новой и классической формы заболевания.

Таким образом, изучение патогенетических механизмов развития респираторной патологии у недоношенных детей поможет определить прогноз и исход формирования бронхолегочных заболеваний.

## **Цель исследования**

На основе комплексного изучения факторов риска, клинической картины, патогенетических механизмов и морфологических данных установить закономерности формирования и разработать подходы к ранней диагностике и прогнозированию бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

## **Задачи исследования:**

1. Выявить анте-, нео- и постнатальные факторы риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.
2. Выявить факторы и предикторы, влияющие на степень тяжести заболевания.
3. Оценить биохимические показатели в конденсате выдыхаемого воздуха (метаболиты оксида азота и уровень жирных кислот) и трахеобронхиальном аспирате (эластаза нейтрофилов и иммуноглобулины) у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде при заболеваниях легких.
4. Определить маркеры хронического воспаления (про- и противовоспалительные цитокины, оксиданты и антиоксиданты, иммуноглобулины, эластаза нейтрофилов) при бронхолегочной дисплазии у детей грудного возраста и оценить их влияние на степень тяжести заболевания.
5. Установить роль полиморфизма генов митохондриальной супероксиддисмутазы (MnSOD), микросомальной эпоксидгидролазы (EPHX), эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) в патогенезе бронхолегочной дисплазии.
6. Оценить морфологическую и морфометрическую особенности легочной ткани в зависимости от формы бронхолегочной дисплазии.
7. Определить наиболее информативные показатели риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей и разработать модель прогноза развития БЛД.

### **Научная новизна**

Прогностически неблагоприятными критериями формирования БЛД у недоношенных детей, является осложненный акушерский анамнез женщин (хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) субкомпенсированная форма, задержка внутриутробного развития (ЗВУР), хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВУГП), железодефицитная анемия).

В неонатальном периоде выявлены предикторы развития БЛД: поражение центральной нервной системы (внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) 3 степени, перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), гипертензионный синдром), анемия тяжелой степени и изменения гемодинамики (снижение ударного объема, наличие фетальных коммуникаций, синусовая тахикардия, умеренная легочная гипертензия).

Впервые определены наиболее информативные факторы риска развития тяжелой степени БЛД у недоношенных детей: наличие тяжелой степени РДСН, длительная ИВЛ и оксигенотерапия, повторные реинтубации, развитие ВЖК, некротического энтероколита (НЭК), пневмонии, анемии тяжелой степени. У детей с тяжелой степенью БЛД выявлены изменения в виде гипокальциемии, гиперкапнии, гипоксемии и высокий уровень щелочной фосфатазы. Разработана математическая модель прогноза формирования тяжелой степени бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей, которая включала: гестационный возраст, низкий уровень IgG, повышение IL-10 и эластазы нейтрофилов.

Доказано, что использование неинвазивных диагностических методик позволяет выявить у недоношенных детей маркеры воспаления дыхательных путей: дисбаланс метаболитов оксида азота (NO) и жирных кислот в конденсате выдыхаемого воздуха, наличие эластазы нейтрофилов и иммуноглобулинов в трахеобронхиальном аспирате.

Установлено, что значимыми критериями патологического процесса при БЛД являются повышение уровня TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-5, IL-10, IL-12, эластазы нейтрофилов, снижение содержания иммуноглобулинов (IgG, его субпопуляций IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, IgG<sub>4</sub>, IgE, IgM), а также высокое содержание TGF- $\beta$ 1 в сыворотке крови в сочетании с дисбалансом системы «оксиданты – антиоксиданты».

Приоритетны данные о вкладе полиморфизма генов, определяющих активность антиоксидантных ферментов (митохондриальная супероксиддисмутаза, микросомальная эпоксидгидролаза) и фермента эндотелиальной дисфункции (эндотелиальная синтаза оксида азота) в развитие оксидативного стресса при БЛД у недоношенных детей.

Впервые оценена морфометрия альвеол и межальвеолярных промежутков у детей с бронхолегочной дисплазией в зависимости от формы заболевания и показаны различия классической и «новой» формы БЛД.

Разработана концептуальная схема основных патогенетических механизмов формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Использование неинвазивной оценки респираторного воспаления и дисбаланса жирных кислот расширяют представления о патогенезе заболеваний бронхолегочной системы у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде.

Выявлены факторы риска развития БЛД и формирования БЛД тяжелой степени. Полученные данные способствуют углублению знаний о патогенезе БЛД, включая роль иммунобиохимических маркеров воспаления (про- и противовоспалительных цитокинов, TGF- $\beta$ 1, иммуноглобулинов, эластазы нейтрофилов и аутоантел к ней), изменений в системе «оксиданты-антиоксиданты».

Одним из предикторов формирования БЛД является наличие у недоношенного ребенка однонуклеотидных замен в генах ферментов (MnSOD 60, ERHX 113, eNOS3).

Выявлены морфологические и морфометрические отличия разных форм БЛД у умерших детей, что важно для патологоанатомической диагностики.

Создана перспективная для клинического использования модель прогноза развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с помощью дискриминантного анализа.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Комплексная оценка информативных факторов риска развития БЛД в антенатальном периоде (ХФПН, ХВУГП, ЗВУРП, гестационная анемия), в неонатальном периоде (асфиксия при рождении, РДСН, ИВЛ более 5 дней, реинтубация, легочное кровотечение, судороги, ВЖК, ПВЛ, гипертензионный синдром, анемия тяжелой степени, изменения гемодинамики) позволяет с высокой вероятностью прогнозировать заболевание у недоношенных детей.

2. Маркерами местной воспалительной реакции у недоношенных детей с бронхолегочными заболеваниями в раннем неонатальном периоде являются дисбаланс метаболитов оксида азота и жирных кислот в конденсате выдыхаемого воздуха, наличие эластазы нейтрофилов и иммуноглобулинов в трахеобронхиальном аспирате.

3. Патогенетическими показателями развития бронхолегочной дисплазии являются дисбаланс в системах про- и противовоспалительных цитокинов, «оксидантов-антиоксидантов», иммуноглобулинов, эластазы нейтрофилов, полиморфизм антиоксидантных ферментов (MnSOD C60T, ERHX1 Tyr113His) и фермента эндотелиальной дисфункции (eNOS T786C), что способствует развитию воспалительной реакции и формированию фиброза легочной ткани.

4. Предложенная прогностическая модель бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей позволяет выявить детей с высоким риском развития заболевания для своевременной диагностики, профилактически и лечения.

#### **Апробация работы**

Материалы исследования обсуждены и представлены на ежегодной Краевой научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии» (Чита, 2009-2014); научно-практической конференции с международным участием «Болезни органов дыхания: от ребенка к взрослому» (Чита, 2012, 2014); ежегодной межрегиональной конференции «Актуальные вопросы интенсивной терапии в акушерстве, педиатрии и неонатологии» (Чита, 2011, 2012); научно-практической конференции с международным участием «Фармакотерапия и диетология в педиатрии» (Красноярск, 2012); Международной научно-практической конференции «Байкальские семинары в перинатологии» (Иркутск, 2013); V Съезде врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, 2013); Краевом семинаре «Актуальные вопросы неонатологии» (Чита 2009-2013); Всероссийской конференции «Актуальные вопросы интенсивной терапии в акушерстве, педиатрии и неонатологии» (Чита, 2013); Всероссийской научно-практической конференции, посвященная 60-летию Читинской государственной медицинской академии «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины» (Чита, 2013); VIII, IX Ежегодном Конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии и качество» (Москва, 2013, 2014); Республиканском семинаре «Диспансерное наблюдение детей раннего возраста» (Улан-Удэ, 2013, 2015); научно-практической конференции педиатрического научного общества (Чита, 2010, 2013).

Автору принадлежит основная роль в выборе направления исследования, непосредственном наблюдении недоношенных детей, разработке и выполнении



диагностической и лечебной тактики, анализе и обобщении полученных результатов. В печатных работах, выполненных в соавторстве, соискателем лично проведено планирование исследования, выполнены набор и статистическая обработка полученных результатов, сделаны выводы. Вклад автора является определяющим и заключается в прямом участии в выполнении всех этапов научной работы: от постановки и реализации задач для решения научной проблемы до обсуждения результатов в научных публикациях и их внедрения в практику. Параклинические исследования проводились сотрудниками лабораторий: ГБОУ ВПО ЧГМА НИИ молекулярной медицины (лаборатория экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии, лаборатория молекулярной генетики), патоморфологическое исследование в ГУЗ Забайкальское краевое патологоанатомического бюро, морфометрическое исследование на кафедре гистологии ГБОУ ВПО ЧГМА.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 38 печатных работ (статьи и тезисы), в том числе 17 статей в изданиях, рекомендованных ВАК.

### **Внедрение результатов исследования**

Материалы диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедр «Читинской государственной медицинской академии»: патологической физиологии, педиатрии, пропедевтики детских болезней, ФПК и ППС. Методы диагностики, профилактики и лечения при бронхолегочной дисплазии у детей раннего возраста внедрены в лечебный процесс лечебно-профилактических учреждений г. Читы: ГУЗ «Краевая детская клиническая больница», ГУЗ «Городская детская поликлиника №4», ГУЗ «Городская детская поликлиника №5».

### **Объём и структура диссертации**

Работа состоит из введения, обзора литературы, 2 глав, посвященных собственным исследованиям, заключения, выводов, практических рекомендаций

и указателя литературы. Материал изложен на 242 странице, иллюстрирован 6 рисунками и 54 таблицами. Список литературы включает 383 источника, в том числе 233 отечественных и 150 иностранных.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1. Патогенез бронхолегочных заболеваний недоношенных детей в раннем неонатальном периоде

В последние годы в медицинской практике приобретает особую актуальность неуклонный рост детей, родившихся недоношенными. Болезни легких занимают важное место в структуре заболеваемости новорожденных и во многом определяют показатели младенческой смертности [8, 34, 90, 143]. Основой дальнейшего снижения перинатальной и младенческой смертности является совершенствование методов выхаживания детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела (ОНМТ и ЭНМТ). Внедрение современных перинатальных технологий, широкое использование методов интенсивной терапии в лечении недоношенных новорождённых привело к существенному увеличению выживаемости данной категории детей [29, 135, 189, 191].

Существует множество факторов, которые могут вызвать рождение недоношенного ребенка, однако патофизиологические механизмы данного явления изучены недостаточно.

Согласно литературных данных частыми причинами недоношенности может быть инфекции беременной, экстрагенитальная патология, истмико-цервикальная недостаточность, пороки развития матки, патология плода [34, 91, 92]. Значительный вклад в рождение недоношенного ребенка вносит патология беременности и родов (гестоз, отслойка плаценты, преждевременное излитие околоплодных вод), возраст матери, профессиональные вредности, вредные привычки [159, 160, 161, 163, 229]. Не маловажную роль играет привычное невынашивание, бесплодие, инфекционно-воспалительные заболевания половой сферы у женщины [143, 146].

Неонатальный период является одним из наиболее критических в жизни ребенка и именно в этот период происходит серьезная адаптация его функциональных систем, прежде всего дыхания и кровообращения, к внеутробной жизни. Нарушения в становлении дыхания в раннем неонатальном периоде у недоношенного ребенка реализуются в респираторный дистресс-синдром, вследствие дефицита сурфактанта [166, 168, 178, 198, 208]. У недоношенных детей, родившихся ранее 30 недель гестации и не получавших пренатальной профилактики стероидными гормонами, частота РДСН составляет около 65%, при наличии пренатальной профилактики - 35% [191]. Таким образом, замечено, что чем меньше вес при рождении и гестационный возраст ребенка, тем выше риск развития респираторного дистресса [10, 16, 36, 50, 69, 89, 139, 149, 197].

У недоношенного ребенка легкие после рождения становятся «критическим органом», в силу структурно-функциональной незрелости легочной ткани и системы сурфактанта, в результате чего и развивается РДСН. Данная теория укрепляется и результатами успешного применения экзогенного сурфактанта [10, 60].

Сурфактант представляет собой мономолекулярный слой на поверхности раздела между эпителием и воздухом. Состав сурфактанта на 90% состоит из липидов, на 10% из белков [229, 307]. Основная доля первых приходится на фосфолипиды. Наличие у ребенка таких патологических состояний в период ранней адаптации, как гипоксия, гипервентиляция, гипероксия, переохлаждение, перегревание, увеличивают интенсивность кругооборота сурфактанта [103, 104, 170, 185].

Не маловажное значение в патогенезе РДСН имеют факторы, которые приводят к вторичному нарушению функции системы сурфактанта, снижению его синтеза или усиленной деградациии при активации процессов перекисного окисления липидов под воздействием токсических радикалов кислорода [178, 208].

Определенную роль в патогенезе РДСН играет внутриутробная и постнатальная гипоксия, в результате у ребенка развивается гиперкапния, гипоксия и ацидоз [143, 151, 159,160]. Эти метаболические нарушения приводят к спазму легочных артериол и шунтированию крови через фетальные коммуникации, в результате снижается легочный кровоток, приводя к ишемии альвеолоцитов и эндотелия сосудистого русла, и еще большему снижению синтеза сурфактанта. У недоношенных детей с РДСН в итоге развиваются тяжелые метаболические нарушения (гипоксемия, гипоксия, гиперкапния, смешанный (респираторно-метаболический) ацидоз и другие обменные нарушения) [185].

Пневмония, как и РДСН у недоношенных детей остается одной из важных проблем неонатального периода, довольно часто процесс протекает по схеме РДСН-пневмония-сепсис [168, 169]. Пневмония характеризуется инфекционным воспалением легочной ткани, с вторичным развитием дефицита сурфактанта, тяжелой дыхательной недостаточности, требующей часто пролонгированной вентиляции легких [1, 30, 66]. Частота пневмонии отмечается у 0,5-1,0% доношенных детей и у 10-15 % недоношенных детей [84, 229].

Развитие неонатальной пневмонии у недоношенных детей усугубляется патологическими состояниями: внутриутробная гипоксия и асфиксия, поражение центральной нервной системы, РДСН [161].

В патогенезе развития пневмонии у недоношенных детей можно выделить основные механизмы развития, такие как внутриутробное инфицирование, аспирация, незрелость легких, вторичные ателектазы вследствие дефицита сурфактанта, расстройства легочного кровотока [78]. Данные процессы в легочной ткани не только создают благоприятные условия для оседания и размножения микробов, но и сами по себе могут способствовать развитию воспалительного процесса. Основным патогенетическим звеном развития

пневмонии является дыхательная недостаточность, с прогрессированием гипоксии, гиперкапнии, ацидоза и токсикоза.

Установление роли сурфактанта и морфофункциональная незрелость органов дыхания послужило основанием для внедрения в лечение РДСН сурфактантной заместительной терапии [307, 348]. Использование сурфактантов приводит к улучшению легочного газообмена, снижает количество осложнений интенсивной терапии (синдром утечки воздуха, БЛД, уменьшает летальность) [37, 120, 143]. В ряде исследований замечено, что применение экзогенных сурфактантов не полностью оправдало возлагаемые на него надежды, особенно у детей с экстремально низкой массой тела при рождении [55, 75, 144].

Значительные достижения в лечении тяжелой дыхательной недостаточности у недоношенных детей связаны с применением ИВЛ [310]. Известно, что ИВЛ позволяет обеспечивать хороший газообмен у новорожденных с патологией легких, избежать гипоксических повреждений жизненно важных органов и предотвращает нарушения в становлении иммунной и эндокринной систем, обеспечивающих адаптацию организма к внеутробной жизни. Однако установлено, что искусственная вентиляция легких может вызвать ряд патологических изменений в легочной ткани, особенно у недоношенных детей [12, 104, 206, 311, 312].

Таким образом, несмотря на достигнутый прогресс в лечении респираторной патологии недоношенных детей, ряд вопросов далёк от разрешения. Так известно, что легкие недоношенного ребенка с дыхательной недостаточностью подвержены негативным воздействиям, таким как оксидативный стресс (ОС) и ИВЛ [72, 318, 371]. Считают, что ОС, как правило, возникает после родов, однако доказано, что у недоношенного ребенка его негативное влияние отмечается и во внутриутробном периоде, при наличии у матери антенатальной патологии [49, 91, 92, 93, 156, 160, 161, 225, 381]. Известно,

что система антиоксидантной защиты (АОЗ) активно развивается в третьем триместре беременности, поэтому недоношенные дети имеют недоразвитие и тем самым повышенный риск повреждения активными формами кислорода [173, 192, 285]. Также в группе недоношенных пациентов имеет место дефицит антипротеаз и относительная надпочечниковая недостаточность, которая может потенцировать негативные эффекты воспаления [137, 255].

Разнонаправленные патологические механизмы, которые вызывают респираторные нарушения, наиболее выражены у недоношенных детей с малым гестационным возрастом (менее 28 недель), при этом даже при использовании стандартных методов профилактики и лечения (ИВЛ, сурфактант), требуют более пролонгированной ИВЛ, что в последующем приводит к хронизации воспалительного процесса и формированию хронической дыхательной недостаточности. По данным Павлиновой Е.Б. и соавт (2012), бронхолегочная дисплазия развивается у четверти недоношенных детей с РДСН, причем у детей с гестационным возрастом менее 28 недель БЛД сформировалась в 64,7% случаев даже при условии адекватной профилактики и лечения данного состояния [144, 146]. Таким образом, не смотря на достаточный прогресс в понимании, диагностике, профилактике и лечении респираторных проблем у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде, в настоящее время остаются, не раскрыты некоторые патогенетические механизмы, не достаточно данных о возможных мало и неинвазивных методиках диагностики воспаления в дыхательных путях.

## **1.2. Бронхолегочная дисплазия - вариант хронического заболевания легких у недоношенных детей**

Проблемы пульмонологии неонатального периода и первого года жизни в настоящее время находятся в центре внимания исследователей в нашей стране и за рубежом [56, 127, 143, 254, 288]. Среди патологических состояний

респираторного тракта у недоношенных детей особое место занимает бронхолегочная дисплазия [24, 32, 52, 121, 126, 142]. Согласно современным данным бронхолегочная дисплазия (код в МКБ X P27.0) это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом, глубоко недоношенных детей в результате интенсивной терапии РДСН и/или пневмонии [28].

Данное заболевание протекает с поражением бронхиол и паренхимы легких, с развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол, проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности, характеризуется специфичными рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [28, 131].

Эпидемиологические показатели БЛД значительно отличаются в странах мира и в разных медицинских учреждениях [249]. Так в США ежегодно регистрируется около 10000-12000 случаев, в Финляндии у 39% с ЭНМТ формируется БЛД [122, 133, 374, 378]. Некоторые авторы отмечают развитие БЛД среди недоношенных детей с очень низкой массой тела от 6,7 % до 49 % [65].

В России в настоящее время эпидемиологическая картина о частоте БЛД носит противоречивый характер, отмечаются единичные сведения о частоте заболевания в отдельных городах. Отмечено, что в России частота БЛД составляет в среднем 20 % от числа всех детей, потребовавших проведения ИВЛ, с колебаниями от 5% до 68%, зависит от массы тела при рождении и гестационного возраста [123, 132]. Ряд авторов отмечает, что частота БЛД составляет 73% в группе детей с массой тела при рождении 1000 г, 41% в группе детей с массой тела 1000 - 1499 г, и 16% среди новорожденных с массой 1500 г и выше [65, 118]. По данным А. В. Богдановой (2004), в Санкт-Петербурге частота



данного заболевания составляет 10% среди детей, родившихся с весом менее 1500 г и находившихся на ИВЛ [24]. В городе Москве в период с 1999 по 2001 гг. проведено эпидемиологическое исследование стационарной заболеваемости 324 глубоко недоношенных детей (с массой тела при рождении менее 1500 г), установлено, что частота БЛД составила 10,2-15,5% [126]. Омский перинатальный центр выявил БЛД у 26,2% детей [187]. В исследовании Л.А. Федоровой (2003) показано, что наиболее тяжелая БЛД выявлена у детей, рожденных на 23-26 неделе (29,6%), минимальная - у детей со сроком гестации 31-32 недели (10%) [122, 207]. Показатели распространенности БЛД у детей в центрах РФ имеют существенные различия: Иваново-2,3 %, Самара-5,5%, Астрахань-15%, Челябинск 2,3%, Уфа-13,9% [12, 122, 127].

За рубежом частота БЛД существенно отличается от отечественных показателей [125]. При анализе эпидемиологии БЛД отмечено, что частота заболевания обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела при рождении [8, 11]. В настоящее время БЛД встречается в основном у детей менее 32 недель гестации. В США у новорожденных с весом при рождении 501-750 г БЛД встречается в 35-67% случаев, а у младенцев с массой тела 1251-1500 г при рождении в 1-3,6% [11, 56, 235]. Установлено, что от 30 до 70% детей с респираторным дистресс-синдромом при рождении нуждаются в пролонгированной искусственной вентиляции легких и около 20% из них формируют БЛД [89]. Более 80% детей с массой тела при рождении 800 г и менее имеют признаки БЛД, в то время как у детей с массой тела 1001-1250 г данное состояние наблюдается в 29,7% случаев, а у детей с массой тела при рождении 1251-1500 г частота формирования БЛД составляет 10% [127, 316].

Совершенствование технологий выхаживания и респираторной терапии позволяет сохранять жизнь глубоко недоношенным детям, при этом отмечается рост частоты БЛД. В последние годы в России бронхолегочная дисплазия

выходит на первое место по частоте и клинической значимости, как наиболее распространенная форма хронического заболевания легких (ХЗЛ). Данные специализированного пульмонологического отделения НЦЗД РАМН представляют, что в структуре болезней органов дыхания БЛД составляет 11,1–17,8% [56]. Велика частота больных хроническими заболеваниями легких на амбулаторном пульмонологическом приеме, в отделениях для детей грудного и раннего возраста [42, 54, 122]. Частота БЛД в структуре инфекций нижних дыхательных путей, требующих госпитализации, составила 1,7%, приближаясь к частоте пневмонии (2,2%) [133]. Особенности обострений и тяжести течения БЛД нередко становятся причиной инвалидности [132].

Эпидемиология БЛД на современном уровне развития медицины значительно изменилась. Отмечается рост новой формы заболеваемости с благоприятным исходом по мере роста ребенка. В настоящее время отмечается эволюция этиологии БЛД у детей [256, 258, 302]. При первых описаниях заболевания, было выявлено, что постнатально воспаление и фиброз рассматривались как результат повреждающего действия кислорода и ИВЛ на легкие незрелого ребенка [63, 127, 241, 298, 304, 370]. В последующие годы установлено, что незрелость легкого недоношенного ребенка, токсическое действие кислорода, баротравма легких, инфекция, отек легких, легочная гипертензия, наследственная предрасположенность, хронический гастроэзофагальный рефлюкс, гиповитаминозы А и Е являются наиболее значимыми факторами риска развития данного заболевания. Установлено, как зарубежными, так и отечественными авторами, что бронхолегочная дисплазия является мультифакториальным заболеванием [23, 38, 47, 68, 147, 179, 190, 271, 299]. Факторы риска развития бронхолегочной дисплазии подразделяются на эндогенные и экзогенные, модифицируемые и немодифицируемые (таблица 1) [28, 127].

Таблица 1

## Факторы риска развития БЛД

Эндогенные		Экзогенные
Немодифицируемые	Модифицируемые	
Недоношенность	Недостаточность сурфактанта	ИВЛ с высоким средним давлением в дыхательных путях
Масса тела при рождении	Респираторный дистресс-синдром новорожденных/острый	Врожденная и постнатальная инфекция (уреаплазма, цитомегаловирус, бактериальная, сепсис, RSV, аденовирус)
Задержка развития легких	Функционирующий открытый артериальный проток	Нарушение питания
Генетическая предрасположенность (бронхиальная гиперреактивность, дисплазия соединительной ткани)	Надпочечниковая недостаточность	Дефицит витамина А, меди, цинка, селена, магния
Врожденный дефицит сурфактанта	Синдром аспирации мекония	Избыток жидкости и отек легких
Белая раса	Гастроэзофагеальный рефлюкс	
Мужской пол		

Наиболее типичным гестационным возрастом для развития новой БЛД считается 24-28 недель [242, 260]. Однако бронхолегочная дисплазия может, встречается у новорожденных, в том числе и у доношенных детей, которым требовалось проведение ИВЛ по причинам как апноэ, персистирующее фетальное

кровообращение или врожденные пороки сердца (ВПС), легочная гипертензия, синдром аспирации мекония [230, 246, 283].

Токсическое действие высоких концентраций кислорода и длительное воздействие приводит к биохимическим, микроскопическим и грубым анатомическим изменениям в легких. Гипероксидное повреждение легких вызывает некроз эпителия дыхательных путей, эндотелия легочных капилляров, трансформацию альвеолоцитов II типа в альвеолоциты I типа [40, 211]. В результате оксидативного стресса происходит нарушение мукоцилиарного клиренса, развитие ателектазов и легочной гипертензии [107, 130, 246].

Повреждение ткани легкого у недоношенного ребенка при проведении ИВЛ обусловлено двумя основными механизмами: альвеолярной нестабильностью (дефицит сурфактанта), приводящей к ателектазированию (ателектотравма), и регионарным перерастяжением альвеол и дыхательных путей (баротравма и волюмотравма) [56, 330]. Ателектотравма возникает за счет повторяющихся циклов спадения и раздувания альвеол в процессе ИВЛ. Появление невентилируемых и неперфузируемых участков (ателектазов) является не только последствием, но и причиной повреждения легких. Адекватно подобранное ПДКВ приводит к повышению функциональной остаточной емкости, в результате легкие становятся более защищенными от ателектотравмы, что ведет к использованию более низких  $FiO_2$  и меньшему их повреждению [309, 324, 373].

Волюмотравма является результатом перерастяжения структур легкого, обусловленного использованием неадекватно большого дыхательного объема в процессе ИВЛ. Повреждение легких возникает из-за «растяжения» альвеол, дыхательных путей, базальной мембраны и эндотелия капилляров. Проницаемость капилляров повышается, что вызывает диффузию жидкости, белка, клеток крови в интерстиций, а потом и в альвеолярное пространство. Все это ведет к отеку и воспалению ткани легкого. Кроме того, повреждение

альвеолярно-капиллярного барьера приводит к попаданию медиаторов воспаления и инфекционных агентов в кровяное русло с исходом в системный воспалительный ответ и поражению других систем организма [164, 194, 208, 238, 308]. Использование недостаточного ПДКВ и неадекватно большого дыхательного объема является основной причиной повреждения легких при ИВЛ [110, 152].

У детей с БЛД довольно часто отмечается гастроэзофагеальный рефлюкс, который приводит к химическому повреждению легких [299]. Инфицирование ребенка атипичными возбудителями способствует также развитию БЛД [100, 188, 213, 342, 366]. Результаты исследований показали, что *U. Urealyticum* имеет значение в патогенезе БЛД у детей с массой тела при рождении <1250 гр. [116, 143, 377]. БЛД развилась у 82% детей, колонизированных уреаплазмой, в сравнении с 41% у детей [127]. Было отмечено, что относительный риск (ОР) развития БЛД у детей, инфицированных *U. urealyticum* равен 1,71 (при 95% доверительном интервале 1,5-1,96) [124, 288]. Атипичные возбудители вызывают хориоамнионит, преждевременные роды, легочные поражения (воспаление, сопровождающееся гиперреактивностью бронхов, инактивацию сурфактанта).

Наличие внутриутробных инфекций (герпетическая, ЦМВ, микоплазменная инфекция) у ребенка часто сопровождается внутриутробной перестройкой сосудов легких, способствуя развитию легочной гипертензии и гиперактивному воспалительному ответу на повреждение, вследствие хронической гипоксии, пневмонии или внутриутробной активации синтеза цитокинов [162, 221]. Хориоамнионит может играть ключевую роль в развитии воспалительного ответа у плода, что может привести к еще более раннему повреждению легких и служить дальнейшим субстратом для развития БЛД [138]. Бронхолегочная дисплазия ассоциируется с течением сепсиса [230, 244, 326]. По данным разных исследователей частота сепсиса у новорожденных с БЛД колеблется от 20,9% до

60% [187, 363]. Очень часто БЛД может явиться осложнением неонатального инфекционного процесса пневмонии, в том числе вентилятор-ассоциированной госпитальной, характеризующейся затяжным течением однотипными с БЛД морфологическими изменениями (облитерирующий бронхиолит).

Результаты некоторых исследований продемонстрировали ассоциацию между ОАП и развитием БЛД, особенно у детей с экстремально низкой массой тела при рождении. В данном случае происходит повышение объема крови, протекающего по легочному стволу, развивается интерстициальный отек, снижается комплайнс легких и увеличивается резистентность дыхательных путей [248, 253, 321]. При длительном воздействии формируются необратимые повреждения сосудистого русла легких: фиброз интимы и медиальная гипертрофия [248].

В 2001 г. J.R. Vyas с коллегами сообщили о существенном уменьшении уровня аскорбиновой кислоты в трахеальном аспирате детей, развивших БЛД [379]. В другом исследовании отмечено, что введение высоких доз витаминов с антиоксидантной активностью недоношенным бабуинам было неэффективным в предотвращении повреждения легкого при длительной гипероксии [271, 302]. Показано, что концентрация витамина А (ретинола) снижена у детей с ОНМТ [265]. J. P. Shenai и коллеги (1999) обнаружили более низкие плазменные концентрации ретинола на первом месяце жизни у детей, которые развили БЛД [361].

Анемия у недоношенных детей с БЛД требует отдельного обсуждения [59]. Новорожденные с низкой массой при рождении, задержкой внутриутробного развития плода продуцируют низкое количество эритропоэтина в ответ на гипоксию. Свободные радикалы кислорода при проведении ИВЛ, незрелая антиоксидантная система приводят к нарушениям матричной и барьерной

функции мембран эритроцитов, их гемолизу, способствуя развитию анемии [176, 177, 239, 311].

Для обеспечения адекватной потребности в жидкости и каллоража глубоконедоношенные дети требуют большие объемы внутривенных инфузий [262]. У детей с БЛД часто отмечается задержка жидкости, наличие открытого артериального протока (ОАП) и отека легких, в результате требуется высокие концентрации кислорода и потребность в ИВЛ, увеличивается риск развития БЛД [286]. Попытка усилить диурез с помощью диуретиков или введения альбумина не улучшает респираторный статус. Применение диуретиков, как и ограничение жидкости, не уменьшают частоту БЛД [288].

Определенное значение в развитие БЛД имеют генетические и конституциональные факторы. К факторам риска БЛД относятся мужской пол, наследственные дисплазии соединительной ткани [230, 353, 354, 355]. Была оценена взаимосвязь недоношенности, РДСН и потребности в ИВЛ с гиперреактивностью дыхательных путей в анамнезе [251]. Тяжесть повреждения легкого была непосредственно связана со степенью недоношенности и продолжительностью кислородного воздействия.

Длительность, тяжесть и прогноз заболевания определяются развитием осложнений, к которым относятся: ателектазы, пневмоторакс, правожелудочковая сердечная недостаточность (кардиомегалия и/или гепатомегалия), приходящая системная артериальная гипертензия, хроническая дыхательная недостаточность, бронхолегочные инфекции (бронхит, бронхиолит, пневмония, в том числе аспирационная), трахеобронхомаляция [3, 11, 26, 109, 150, 195, 200].

Диагноз БЛД устанавливается у детей до трехлетнего возраста, заболевание характеризуется регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка. У детей с БЛД, достигших трех лет, необходимо установить исход заболевания [28, 35, 75]. Обобщая современные сведения о катамнезе детей с БЛД, можно

выделить следующие варианты исходов при данном заболевании: выздоровление, гиперреактивность бронхов, снижение функциональной емкости легких, нарушение функции внешнего дыхания по обструктивному типу. Может формироваться хроническая патология (хронический бронхит, облитерирующий бронхиолит, рецидивирующий бронхит, бронхиальная астма) [21, 22, 25, 27, 28, 125, 138, 155, 162, 194, 196, 211, 232, 343, 350, 360, 362, 363].

Несмотря на определенные достижения в изучении механизмов возникновения, вариантов течения, лечения [13, 28, 134] и исходов БЛД, остается значительный круг вопросов, требующих дальнейшего изучения. Так, критерии определения степени тяжести БЛД, неоднократно пересматривавшиеся за рубежом и по сей день не удовлетворяют требованиям практического здравоохранения [52, 341].

Таким образом, БЛД является актуальной проблемой современной педиатрии и пульмонологии. Отмечается значительное количество исследований по изучению этиопатогенетических механизмов развития у детей, форм болезни. Однако, недостаточно определены значимые факторы риска БЛД в зависимости от степени тяжести данной патологии.

Таким образом, факторы риска и основные причины БЛД продолжают изучаться и уточняться. До настоящего времени все еще нет окончательной ясности по этому вопросу, оценки факторов риска в зависимости от степени тяжести данного заболевания. Углубленное изучение факторов риска и возможных биохимических маркеров поможет снизить инвалидизацию и повысить качество жизни у детей с данной патологией.

### **1.3. Маркеры воспаления легочной ткани при респираторных заболеваниях**

Оценка характера течения воспалительного процесса в тканях легкого, бронхов у недоношенного ребенка является актуальной задачей неонатальной пульмонологии. Используют преимущественно инвазивные методы диагностики:



бронхографию, бронхоскопию с исследованием бронхоальвеолярного лаважа, бронхобиопсию [82, 223]. Но не все из этих методов широко применимы в педиатрии, особенно в неонатологической практике [7]. В связи с этим, в последнее время растет интерес к использованию неинвазивных методик, к которым относится сбор конденсата выдыхаемого воздуха [6, 214, 224]. Используя методы газовой и жидкостной хроматографии, Linus Pauling удалось идентифицировать до 250 веществ, а современные методики позволяют определять до 1000 субстанций в КВВ [41, 233, 275, 349].

По изменению количества и соотношения, выделяемых при дыхании веществ можно делать вывод о нарушениях обмена веществ и наличии болезни. Ведущим патогенетическим механизмом развития и прогрессирования значительного числа болезней лёгких является воспаление дыхательных путей, которое сопровождается дисбалансом в системах «оксиданты-антиоксиданты» и «протеолиз-антипротеолиз», а также высвобождением различных биомаркеров [274]. Особый интерес отмечен у исследователей к определению оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха, так как он является одним из маркеров воспаления дыхательных путей. Об уровне NO можно судить, измеряя концентрацию его метаболитов (нитриты и нитраты) [214].

Оксид азота участвует во многих физиологических и патофизиологических процессах систем организма: сердечно-сосудистой (регуляция тонуса сосудов и структуры сосудов, антитромбическое действие), дыхательной (бронхорасширяющее действие), нервной (участие в регуляции тонуса гладких мышц сосудов, бронхов, пищеварительной и мочеполовой систем, болевой рецепции), иммунной (регуляция воспаления и иммунной защиты) [7, 159, 171, 193, 210]. В организме человека и животных эндогенный оксид азота образуется из аминокислоты аргинина в присутствии кислорода, в результате действия специфических ферментов, объединенных под общим названием синтазы оксида

азота (NOS) [215, 352]. С помощью иммуногистохимических методов выделены 3 изоформы NO-синтаз: эндотелиальная (eNOS), нейрональная (nNOS), индуцибельная (iNOS). eNOS и nNOS – конститутивные ферменты, которые всегда присутствуют в клетках и их активность регулируется ионами  $Ca^{2+}$  с участием кальмодулина, обычно в ответ на физиологические стимулы. iNOS в норме не экспрессируется, её синтез запускается в ответ на различные токсические и опосредующие процесс воспаления соединения – токсины, цитокины, активные формы кислорода. Все три изоформы были обнаружены в респираторном тракте человека [210, 266, 367]. Установлены гены, картированные на 7,12,17 хромосомах, ответственные за активность NO-синтаз [289].

В легких оксид азота играет существенную роль в патогенезе многих заболеваний. Андреева А.А. и соавт. (2004) показали, что у новорожденных, перенесших, гипоксию во внутриутробном периоде и/или при рождении отмечается повышенная продукция NO, что на определенном этапе является компенсаторным механизмом [157].

Оксиду азота, который в больших количествах продуцируется в очагах повреждения, отводится существенная роль в регуляции синтеза белков внеклеточного матрикса (ВМ) легких. Его молекула является неустойчивым свободным радикалом с периодом полураспада от 2 до 30 секунд, что позволяет ему легко проникать через биологические мембраны и вступать в реакции с другими соединениями. NO и кислород ( $O_2$ ) взаимодействуют между собой с образованием пероксинитрита, который обладает высокой цитотоксичностью и индуцирует процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), играющие существенную роль в развитии воспалительных реакций у вентилируемых детей [243, 280, 356]. Цитотоксическое действие NO сопряжено и с образованием нитрит- и нитрат-ионов, которые являются сильными окислителями.

В дыхательных путях NO влияет на тонус гладкомышечных клеток бронхов, легочных сосудов, стимулирует секрецию муцина и модулирует мукоцилиарный клиренс. Уменьшение продукции NO может быть результатом торможения эндотелиальной NO-синтазы в условиях гипоксии. Это вызывает существенное снижение эффекта вазодилататоров и повышение вазоконстрикторных влияний, нарушение системной и региональной гемодинамики, пролиферацию гладкомышечных клеток, патологические процессы во внеклеточном матриксе различных органов и систем [87, 113, 322]. Усиление экспрессии индуцибельной NO-синтазы также связывают с наличием провоспалительных цитокинов, присутствующих при воспалении в респираторном тракте [214].

Обсуждаемые патогенетические механизмы имеют значение при большой группе легочных заболеваний, таких как хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма (БА), острый респираторный дистресс-синдром, муковисцидоз, легочная гипертензия [19, 64, 114, 261, 270, 273, 278, 280, 293, 294, 305, 329, 331, 335, 339].

Доказано, что тяжесть клинического течения БА коррелирует с уровнем активности индуцибельной синтазы. Содержание NO в выдыхаемом воздухе редуцируется при проведении терапии глюкокортикоидами и практически не меняется при назначении других противоастматических препаратов. Измерение уровня оксида азота может оказаться полезным для дифференциации бронхиальной астмы от других заболеваний [43, 80, 81, 86, 108, 113, 210, 224, 225, 231, 268, 305, 315, 332, 333, 335, 336, 367]. Некоторые авторы указывают, что уровень выдыхаемого оксида азота может повышаться задолго до появления симптомов БА, что свидетельствует о субклиническом течении аллергического воспаления дыхательных путей [6, 9, 274].

Повышение уровня стабильных метаболитов NO в КВВ у новорожденных с синдромом острого повреждения легких, свидетельствует о стимуляции

индуцибельной NO-синтазы провоспалительными цитокинами [233, 277, 278, 279, 284, 287].

В своей работе И.В. Давыдова (2010) провела сравнительный анализ содержания регуляторов ремоделирования внеклеточного матрикса легочной ткани: супероксиддисмутазы (СОД), оксида азота (NO), фактора роста фибробластов (ФРФ) и альфа-1-антитрипсина у детей с БЛД как получавших, так и не получавших заместительную терапию сурфактантом при рождении [55]. У недоношенных детей с БЛД, которым вводился сурфактанта, было отмечено значимое увеличение концентраций NO в сыворотке крови относительно его значений в группе сравнения ( $p < 0,01$ ) и в группе детей с БЛД, не получавших сурфактант при рождении ( $p < 0,05$ ). Это можно рассматривать как адаптивный процесс, направленный на снижение вазо- и бронхоконстрикторного эффектов и предотвращение развития легочной гипертензии у больных бронхолегочной дисплазией.

Назальная концентрация NO меняется при респираторных заболеваниях (первичная цилиарная дискинезия, муковисцидоз, аллергический ринит) [210, 247, 261, 276, 333, 334, 349].

Определение NO в дыхательных путях расценивается как дополнение к традиционным методам клинической диагностики (анамнез, врачебный осмотр, исследование легочной функции). Таким образом, уровень метаболитов NO в КВВ зависит от многих факторов, требует дальнейшего изучения, в том числе в педиатрической практике [140, 237, 285, 317]. Отмечается недостаточность данных исследований по изучению метаболитов оксида азота у новорожденных детей с респираторными и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Отражением активного участия легких в обмене липидов является синтез поверхностно-активной пленки - легочного сурфактанта. Помимо стабилизации альвеолярных структур и антиателектатической функции сурфактант участвует в

других важных нереспираторных функциях легких. Он играет важную роль в защите альвеол от неблагоприятных экзогенных влияний, окутывая органические и неорганические частицы, является неиммунным опсоином для фагоцитоза бактерий альвеолярными макрофагами, осуществляет адсорбцию кислорода, регулирует водный баланс между кровью и альвеолами, обладает антиоксидантной способностью [203].

Первые исследования конденсата выдыхаемого воздуха при пневмонии посвящены изучению поверхностно-активных свойств и липидного состава. В работе С. И. Комар (1996) показано, что исследование липидов и фосфолипидов в КВВ, полученного из пораженного и здорового легкого и плазмы крови, позволило более детально оценить степень нарушения метаболизма в зоне воспаления и дифференцировать местные нарушения метаболизма липидов от нарушений липидного гомеостаза крови [96]. Оценка жирнокислотного состава КВВ, показало, что при пневмониях у детей выявляется уменьшение линолевой кислоты и увеличение полиеновых жирных кислот, что связано с активацией процессов перекисного окисления липидов [82, 96, 215, 216].

В своих исследованиях Б.С. Хышиктуйев и соавт. (1990, 1991, 2004) изучали жирно-кислотный состав конденсата выдыхаемого воздуха у беременных женщин и оценивали наличие кислородной недостаточности у плода. Подсчитывали коэффициент гипоксии плода, который является отношением кислот с четным числом атомов углерода к сумме жирных кислот с нечетным числом атомов углерода. При исследовании конденсата выдыхаемого воздуха на состав жирных кислот методом газожидкостной хроматографии у беременных, чьи плоды испытывали кислородную недостаточность, отмечается достоверное увеличение коэффициента гипоксии плода. Способ диагностики хронической внутриутробной гипоксии плода является достаточно точным, высокоспецифичным, чувствительным, информативным, а также неинвазивным [101, 204, 214, 216, 217].

Оценка КВВ у больных людей с вентилятор-ассоциированной пневмонией (ВАП) выявила многократное увеличение полиненасыщенных жирных кислот, как компонентов деградации легочного сурфактанта и клеточных мембран в зоне воспаления, а также первичных и вторичных продуктов пероксидации липидов, что указывает на то, что именно процесс свободнорадикального окисления является ведущей причиной повреждения легочного сурфактанта. Данные изменения в конденсате выдыхаемого воздуха у больных, находящихся на продленной ИВЛ, можно использовать для раннего распознавания нозокомиальной пневмонии [5].

В своем исследовании С.И. Комар и соавт. (2012) показали [95], что у пациентов, находящихся на ИВЛ без развития пневмонии, в КВВ выявлено небольшое увеличение общих полиеновых жирных кислот и первичных продуктов ПОЛ (в 1,9 и 1,7 раза соответственно); тогда как уровень вторичных продуктов ПОЛ и активность каталазы не отличались от здоровых лиц. Умеренное увеличение полиненасыщенных жирных кислот в конденсате объяснялось гипервентиляцией во время ИВЛ и повышенной потерей сурфактанта, небольшой рост содержания первичных продуктов ПОЛ указывалось на начальную, обратимую стадию активации ПОЛ.

Совершенно другие данные были получены у больных с госпитальной пневмонией, развившейся на фоне ИВЛ [95]. Зарегистрирован многократный рост всех изучаемых показателей. Содержание полиненасыщенных жирных кислот (общих полиеновых) было в среднем в 11 раз выше, чем в группе пациентов без вентилятор-ассоциированной пневмонией. Это признак значительного усиления мембрано-деструктивных процессов и деградации легочного сурфактанта, компоненты которого обнаруживаются в конденсате. О том, что именно интенсификация ПОЛ является причиной этих изменений, свидетельствует многократное увеличение первичных, вторичных продуктов ПОЛ в КВВ – в 11,9

и 8 раз соответственно. Уровень антиоксиданта каталазы увеличивался только вдвое, что отражало дисбаланс в системе "ПОЛ–антиоксиданты" в сторону преобладания продуктов ПОЛ. Важнейшим фактором риска ВАП является длительность ИВЛ. Если в 1-е сутки риск нозокомиальной пневмонии невелик, то после 72 часов он возрастает на 50%, на 8–10-е сутки ВАП обнаруживается у 80% пациентов, а через 2 недели у всех больных. Отмечено неблагоприятное влияние продленной искусственной вентиляции легких на свободно-радикальный и жирнокислотный статус ребенка, максимально проявляющейся с пятых, иногда - седьмых суток респираторной терапии [95].

У взрослых больных при обструктивной патологии легких установлено снижение содержания пальмитиновой, стеариновой кислот в КВВ при бронхиальной астме и повышение содержания хинолина в КВВ при хронической обструктивной болезни легких по сравнению со здоровыми добровольцами [9].

Несмотря на все преимущества, определение метаболитов в выдыхаемом воздухе, данный метод пока не занял прочного места в ряду методик, используемых в пульмонологии. Более того, в нашей стране большинство публикаций содержат информацию об определении показателей КВВ у взрослых пациентов, и лишь единичные работы касаются детей [43, 81, 157, 205, 223]. В то же время у недоношенных детей с респираторными заболеваниями в раннем неонатальном периоде оценка характера воспаления в легочной ткани в рутинной клинической практике проводится не полно, имеются немногочисленные публикации о неинвазивных методах диагностики респираторного воспаления.

#### **1.4. Иммунобиохимические маркеры бронхолегочной дисплазии у детей раннего возраста**

Большинство авторов считают, что ИВЛ предшествует БЛД в условиях с повышенными концентрациями кислорода и значительно возрастает его токсическое воздействие на ткань легких вследствие активации

свободнорадикального окисления [10, 34, 48, 50, 52]. Воспалительный процесс в легочной ткани, обусловленный воздействием токсических радикалов, часто сочетается с бактериальным воспалением, на что указывает увеличение содержания провоспалительных цитокинов в трахеобронхиальных аспиратах в остром периоде респираторного дистресс-синдрома [22, 213, 251]. Также известно, что про- и противовоспалительные цитокины играют ключевую роль в механизмах развития острого респираторного дистресс-синдрома и пневмонии [44], которые могут индуцировать процессы свободно-радикального окисления, что способствует диффузному альвеолярному повреждению и внутриальвеолярным кровоизлияниям. Предполагается, что анатомическая и биохимическая незрелость легочных структур создает предпосылки для повреждающего действия супероксидного аниона и развития ОС, приводя к формированию дизрегуляторных процессов на уровне межклеточного воздействия [16, 311, 312].

Особенности течения воспалительной реакции в организме новорожденного ребенка во многом определяются балансом про- и противовоспалительных цитокинов, протеолитических ферментов и их ингибиторов, системой антиоксидантной защиты и факторами роста. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов обеспечивает оптимальное состояние иммунного гомеостаза в целом [94]. Поэтому после рождения, в ответ на избыточную антигенную стимуляцию начинается активация провоспалительных медиаторов с последующим включением противовоспалительных механизмов, обеспечивающих в конечном итоге подавление и ограничение воспаления [85, 164, 201].

Важную роль играет применение искусственной вентиляции легких, что вызывает неуправляемые процессы воспаления и замыкает ряд порочных кругов: воспаление→ИВЛ→воспаление; оксидативный стресс→ИВЛ→оксидативный



стресс [164, 194, 325, 345, 376]. Дефицит антиоксидантных систем и повышенная продукция активных форм кислорода представляют серьезную проблему для плода и новорожденного, поскольку быстро растущие структуры чувствительны к оксидативному стрессу, что может приводить к серьезным тканевым нарушениям [229, 250, 282]. Антиоксидантный потенциал плода значительно ниже такового у старших детей и взрослых. Исследования демонстрируют, что активность основных ферментов-разрушителей активных форм кислорода, таких как глутатион пероксидаза, каталаза и супероксид-дисмутаза, нарастает по мере внутриутробного развития плода.

Известно, что избыток активных форм кислорода в сочетании с недостаточностью системы АОЗ приводит к дисбалансу в системе «оксиданты-антиоксиданты» и развитию оксидативного стресса [17, 49, 92, 93, 153, 156, 161, 175, 192, 224, 228, 378]. Особенностью ОС при БЛД является то, что АФК генерируются как за счет использования высоких концентраций кислорода во вдыхаемой смеси при ИВЛ, так и за счет их образования клетками, участвующими в процессе воспаления [94, 263, 267, 282, 340, 351, 359]. Недоношенные дети чувствительны к ОС из-за относительного дефицита в системе АОЗ и чрезмерного количества АФК [249, 282]. АФК вызывают повреждение ткани легкого как за счет нарушения в различных ферментных системах, инактивации ингибиторов протеаз, угнетения синтеза сурфактанта, инициации перекисного окисления липидов, так и за счет их прямого и опосредованного действия через продукты ПОЛ на клетки воспаления [88, 216, 300, 351, 359]. При ПОЛ увеличивается проницаемость липидного биослоя мембран, что приводит к разобщению процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях, вследствие чего развивается энергетическое голодание клеток и их гибель, теряются барьерные свойства мембран. Активные формы кислорода, наряду с инфекцией, баротравмой выступают активаторами лейкоцитов, что

может служить пусковым моментом деструкции и последующей аномальной репарации легочной ткани. Так же, АФК приводят к изменению реактивности сосудов легких, усилению внутрилегочного шунтирования деоксигенированной крови и нарушению функции легких [262].

Кроме того, недоношенные дети дефицитны в отношении веществ, обладающих антиоксидантной активностью (витамины А, Е и церулоплазмин), и некоторых эссенциальных микроэлементов (Cu, Zn, Se, Fe), являющихся кофакторами синтеза и активности многих компонентов системы АОЗ [315].

Все выше изложенное отражает разнообразие механизмов, посредством которых ОС ведет к повреждению легочной ткани, развитию бронхоспазма и вазоконстрикции, повышению проницаемости эпителия, эндотелия и усилению секреции слизи в дыхательных путях.

Важную роль в сохранении целостности легких играет внеклеточный матрикс [56]. Внеклеточный матрикс – динамичная структура, в нем постоянно происходят процессы образования и распада компонентов, что играет важную роль в развитии легких (ветвлении бронхиального дерева и формировании альвеол и межальвеолярных перегородок), а также в инициации патологии и восстановлении легочной ткани после повреждения. Метаболизм компонентов внеклеточного матрикса регулируется системой «протеиназы-антипротеиназы». В возникновении острых и хронических воспалительных процессов в легких основную роль играют нейтрофильная эластаза и матриксные металлопротеиназы [56, 111]. Нейтрофильная эластаза (НЭ) относится к классу сериновых протеиназ. Секрецию эластазы осуществляют нейтрофилы после адгезии к эндотелиальным или эпителиальным клеткам, а также к элементам внеклеточного матрикса. Известно, что важную роль в генезе инфекционной и неинфекционной патологии легких играет активность плазменных и клеточных протеиназ и их баланс с ингибиторами, поскольку эти процессы являются значимым фактором

противоинфекционной защиты организма. Среди протеолитических ферментов, вовлеченных в развитие острых и хронических бронхолегочных заболеваний, именно нейтрофильной эластазе принадлежит первенство, за счет ее протеолитических свойств, характеризующихся высокой способностью разрушать различные белковые структуры легких (в т.ч. эластин, коллаген) [51]. Повышение активности НЭ в сыворотке крови и бронхоальвеолярной жидкости у новорожденных выявлено при пневмонии, острых респираторных заболеваниях, бронхите, РДСН, бронхолегочной дисплазии, проведении ИВЛ [2, 51, 73, 97, 99]. Именно у новорожденных детей выраженный протеолиз может иметь наиболее неблагоприятные последствия для организма, а также способствовать формированию хронической патологии в дальнейшем, поскольку до 10% паренхимы легких у них составляет эластин [99]. Кроме того, появление эластазы из нейтрофилов в респираторных зонах может вызывать быстрое истощение биологически ценной фракции сурфактанта в просвете альвеол, что является одним из ключевых звеньев в патогенезе острого повреждения легких [226].

В исследовании М.В. Кушнаревой (2000) подтверждается гипотеза о важной роли дисбаланса в состоянии эластазо-ингибиторной системы легких в формировании БЛД [105]. По данным автора, у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом с исходом в БЛД активность нейтрофильной эластазы в трахеобронхиальном аспирате была в два раза выше, а антитриптическая активность – в 5 раз ниже аналогичных показателей детей без БЛД на всем протяжении болезни [65, 70]. Основной причиной гиперпротеолиза является дефицит ингибитора  $\alpha 1$ -протеиназы. Наряду с генетически обусловленной недостаточностью ингибитора  $\alpha 1$ -протеиназы, его дефицит выявляется при инактивации химическими и биологическими оксидантами.

Эластаза нейтрофилов может повреждать эпителиальные клетки, оказывая на них прямое токсическое действие, нарушать нормальные защитные реакции

(мукоцилиарный клиренс), разрушать комплемент и иммуноглобулины, вызывать киллинг *Pseudomonas aeruginosa* фагоцитирующими клетками легких. Кроме того, эластаза нейтрофилов, возможно, является основным сигналом, индуцирующим экспрессию гена IL-8 и продукцию IL-8 клетками респираторного эпителия. Так, IL-8 был обнаружен в секретах дыхательных путей больных муковисцидозом и является основной причиной местного повышения количества нейтрофилов [74].

Репарация легких представляется как конкуренция процессов роста эпителия и восстановления нормальной функции легких и гиперпродукции интерстициальных фибробластов, ведущей к фиброзу. Баланс между этими процессами может регулироваться цитокинами и факторами роста. Факторы роста - молекулы, синтезируемые многими клетками, макрофагами, в том числе альвеолярными макрофагами, лимфоцитами, тромбоцитами, эндотелиальными клетками. Факторы роста управляют пролиферацией и дифференцировкой клеток, а также тканевой перестройкой, воздействуя на синтез ДНК в фибробластах, кровеносными сосудами и эпителиальными клетками [85,94].

Трансформирующий фактор роста (TGF- $\beta$ ), эпидермальный фактор роста (EGF) синтезируются в мезенхиме, в то время как концентрация их максимальна в дыхательных путях, а рецепторы к ним имеют клетки эпителия и мезенхимы [89]. Трансформирующий фактор роста, продуцируется тромбоцитами, макрофагами, клетками сосудистого эндотелия и Т-лимфоцитами. Этот фактор присутствует в неактивном состоянии в ткани легких здоровых людей и может активироваться свободными радикалами. Установлено, что TGF- $\beta$  оказывает иммуносупрессивное действие на различные типы клеток, в том числе на фагоциты, уменьшая выработку ими активных форм кислорода, наблюдается отмена прайминга нейтрофилов [212].

TGF- $\beta$  фактор подавляет гемопоэз, синтез воспалительных цитокинов, ответ лимфоцитов на IL-2, IL-4, IL-7, формирование цитотоксических NK-клеток и Т-

клеток. При этом TGF- $\beta$  усиливает синтез белков межклеточного матрикса, коллагена, активирует нейтрофилы, способствует новообразованию соединительной ткани и сосудов. В том числе TGF- $\beta$ , являясь фиброгенным цитокином, стимулирует изменение структуры стенки бронха, его ремоделирование. Морфологическая перестройка в стенке бронха приводит к появлению частично обратимой или необратимой обструкции дыхательных путей. В этих условиях TGF- $\beta$  играет огромную роль в развитии легочного фиброза и потенцировании апоптоза бронхиальных эпителиальных клеток [66,94, 245]. Уровень фактора роста достоверно выше в бронхоальвеолярной жидкости и экстрацеллюлярном пространстве у больных с идиопатическим фиброзом легких. TGF- $\beta$  является ингибитором роста и стимулирует хемотаксис фибробластов и продукцию коллагена и фибронектина [83, 212, 318, 320]. TGF- $\beta$  стимулирует ангиогенез и митогенез фибробластов и эндотелиальных клеток.

Ключевая роль в координации механизмов воспаления принадлежит цитокинам. Основными продуцентами цитокинов являются Т-клетки и активированные макрофаги, а так же другие виды лейкоцитов, эндотелиоциты, тромбоциты и различные типы стромальных клеток. Первоначально локальная воспалительная реакция контролируется такими цитокинами, как IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- $\alpha$ , интерферонами, а так же их эндогенными антагонистами, прежде всего IL-10, рецепторными антагонистами IL-1 и растворимыми рецепторами к TNF- $\alpha$  [4, 62, 85, 102, 172, 240].

К настоящему времени обнаружены маркеры воспаления в пуповинной крови детей с РДСН, у которых впоследствии развилась БЛД, по сравнению с новорожденным с РДСН, без развития БЛД [229]. При обследовании недоношенных детей с РДСН уровень IL-1 достоверно выше у тех из них, у которых впоследствии развивается БЛД. IL-1 является провоспалительным

цитокином и маркером воспаления, фактором роста фибробластов, а фиброзная перестройка всех структур легкого – патоморфологическая основа БЛД.

В трахеобронхиальных аспиратах новорожденных, находившихся на ИВЛ по поводу РДСН, наблюдалось возрастание уровня провоспалительных медиаторов – IL-6 и IL-8, фактора некроза опухолей. У детей патологический процесс протекал по схеме: РДСН–ИВЛ–пневмония–бронхолегочная дисплазия [66]. В группе детей, у которых впоследствии развилась БЛД, обнаружены признаки воспалительного ответа уже на первой неделе жизни [94]. Так в первые сутки жизни в образцах ТБА обнаружены провоспалительные цитокины (IL-1, IL-6, IL-8), уровни которых достигали пика к концу второй недели после рождения [314]. Установлено, что IL-1 $\beta$  играет ключевую роль в процессе воспаления, индуцируя высвобождение провоспалительных медиаторов, активируя клетки, участвующие в воспалительном ответе, и приводя в активное положение адгезивные молекулы на эндотелии сосудов. TNF- $\alpha$  совместно с IL-1  $\beta$  индуцируют синтез коллагена фибробластами и вызывают фиброз легких. Уровень TNF- $\alpha$  начинает расти позже и достигает максимального значения на 14-28 сутки. Продукция провоспалительных цитокинов регулируется посредством IL-10. В первые сутки жизни в группе детей, у которых впоследствии развилась БЛД, в образцах ТБА обнаружены и-РНК провоспалительных цитокинов и отсутствие и-РНК IL-10. Дефицит экспрессии макрофагами противовоспалительных цитокинов может предрасполагать к хроническому течению воспалительного процесса [94, 314].

Массивное повреждение альвеол АФК вызывает воспаление в легких, присоединение инфекции добавляет к асептическому воспалению инфекционный компонент, что стимулирует выброс цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1). В результате активации макрофагов увеличивается количество IL-1, который выступает в качестве одного из главных медиаторов в формировании местной воспалительной

реакции и острофазного ответа при инфекционном поражении [314]. Это в свою очередь посредством воздействия на Т-лимфоциты приводит к увеличению количества IL-4, что обеспечивает активность В-лимфоцитов и продукцию достаточного количества специфических антител [20, 71, 229]. IL-4 ограничивает синтез макрофагами провоспалительных IL -1 $\beta$ , -6, -8, -12, TNF- $\alpha$ , образование высокоактивных метаболитов кислорода и азота. Кроме этого, IL-4 служит кофактором пролиферации покоящихся В-лимфоцитов, а также индуцирует в этих клетках синтез IgE и IgG 4. Дисрегуляция секреции IL-4 является ключевой в развитии аллергопатологии [186].

У новорожденных, у которых развилась бронхолегочная дисплазия и перивентрикулярная лейкомаляция, на первой неделе жизни отмечается значительное повышение уровня как про- (IL-1, IL-6), так и противовоспалительных цитокинов (IL-10) по сравнению с детьми, не имеющими данных осложнений. На 3–4-й неделе жизни у больных с ПВЛ и БЛД сохранялись высокие уровни IL-6, IL-10 и IL-1, которые могут свидетельствовать о вкладе перинатальной бактериальной инфекции в развитие ПВЛ и БЛД и сохраняющейся иммуносупрессии. Прогностически значимы на 1-й неделе жизни показатели IL-6 и IL-1, высокие уровни которых прямо коррелировали с развитием БЛД и ПВЛ. [106].

В исследовании Ю.А. Батмон и соавт. (2012) было установлено повышение уровня IL -1 $\beta$  в пуповинной крови в 1,3 раза у детей, которые в последующем развили БЛД, при этом значение IL-4 практически не повышалось. Отмечался крайне низкий уровень Ig A, на 25% ниже здоровых детей [117]. Указанные изменения авторы связывают с тем, что недоношенные дети с БЛД имеют иммунологический дефицит на системном и местном уровне [33, 36].

По данным Перепелицы С.А. и соавт. (2009) у недоношенных новорожденных при РДСН наблюдалась сильная корреляционная связь между

уровнем IL-6 в бронхоальвеолярной жидкости, оценкой по Апгар на 1-й минуте жизни и длительностью ИВЛ [158]. Данные изменения свидетельствуют о взаимосвязи степени тяжести анте- и интранатальной гипоксии и интенсивности продукции IL-6. По данным литературы, повышение уровня IL-6 в остаточной пуповинной крови новорожденного имеет определенную патогенетическую связь с характером воспалительных реакций в послее [66].

Иммунная система новорожденного является интегрирующей, отвечает за сохранение постоянства внутренней среды, особенно в условиях постнатальной адаптации [167]. По значимости для становления иммунной системы перинатальный период уникален и несопоставим ни с одним другим возрастным периодом. В процессе перехода из стерильных условий внутриутробного развития в условия повышенной антигенной нагрузки неизбежно изменяется состояние различных звеньев иммунной системы. В результате, одновременно происходят разнонаправленные процессы: постепенное становление адекватного иммунного ответа, формирование иммунологической памяти и поддержание иммунологической толерантности, сдерживание возможного развития гиперергических реакций и воспаления [33, 186].

Известно, что иммунная система новорожденных заканчивается формироваться на последних этапах внутриутробного развития и в первые месяцы жизни ребенка, поэтому иммунная система здорового доношенного новорожденного существенно отличается от иммунной системы взрослого человека. Любые деструктивные воздействия, приводящие к отклонениям в ходе беременности, сокращению сроков вынашивания, гипотрофии и гипоксии плода, неминуемо приводят к задержке развития иммунной системы детей и дефициту поступающих от матери гуморальных факторов защиты. Данные изменения увеличивают риск нарушений соматического, иммунного и неврологического



статуса новорожденных, показатели здоровья ребенка в последующие годы жизни [118].

Известно, что здоровье новорожденного ребенка в значительной степени определяется течением антенатального периода [221]. Большинство авторов делает вывод, что перинатальная гипоксия инициирует запуск целого каскада патологических процессов, которые приводят к формированию вторичной иммунологической недостаточности и обуславливают склонность к развитию инфекционных осложнений у детей [33, 147, 160, 161]. Установлено, что состояние иммунной системы беременной женщины определяет состояние иммунитета плода [3, 202]. Известно, что у новорожденных при физиологически протекающей беременности и родах иммунный надзор способен противостоять массивной и быстрой колонизации бактериями и вирусами, которая происходит в течение 1-й недели жизни [159, 183].

По мнению многих исследователей, иммунная система новорожденного ребенка имеет свои особенности. Особенности иммунного статуса новорожденных, обуславливающих повышенную чувствительность к инфекции, являются: сниженный хемотаксис, низкая бактерицидность фагоцитов, слабая экспрессия молекул HLA-2 класса - незрелость механизмов презентации. «Наивные» CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>-</sup>CD45RA<sup>+</sup>CD29<sup>+</sup> αω-T-клетки новорожденных фенотипически менее зрелые, чем у взрослых, низкая продукция TNF-α, GM-CSF, M-CSF, низкие уровни IgM, IgA, снижена функция натуральных киллеров [229]. В В-клеточном репертуаре новорожденного ребенка преобладают незрелые В-лимфоциты [34]. В-лимфоциты новорожденного лишены второго сигнала при кооперации с неонатальными Т-клетками, поскольку для неонатальных Т-лимфоцитов характерен крайне низкий уровень экспрессии CD40-лиганда (CD40L).

Володиным Н.Н. и соавт. (1999) установлено, что у здоровых доношенных новорожденных детей в пуповинной крови имеется особое, отличное от взрослых, биологически целесообразное состояние клеточных и гуморальных факторов иммунологического реагирования [137]. В-лимфоциты новорожденного с фенотипом CD5+ способны к синтезу субклассов IgG1 и IgG3, но не IgG2 или IgG4, к которым принадлежат антитела к капсулярному полисахариду бактерий. И хотя у плода уже с 12-15 недели гестации обнаруживаются зрелые лимфоциты и отмечена способность синтеза иммуноглобулинов, уровень и интенсивность их продукции в антенатальный период существенно ограничены.

Предполагается, что ограничением для активного синтеза иммуноглобулинов в антенатальном периоде является относительная защищенность организма плода от антигенных стимулов. В результате этого концентрация IgG в сыворотке крови до 32 недели гестационного периода не превышает 0,4 г/л. С 34-35 недели гестации у плода отмечается быстрое и существенное повышение концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови – до 10 г/л к моменту рождения. Данное увеличение концентрации иммуноглобулинов связано с активным трансплацентарным поступлением материнских антител в организм плода. Установлено, что среди всех иммуноглобулинов способностью проникать через плаценту обладают только иммуноглобулины класса IgG. Известно, что основное количество антител класса IgG ребенок получает от матери трансплацентарно, начиная с 35-ой недели гестации [202.]. Из-за того, что IgM и IgA не способны проникать через плаценту, палитра гуморальной иммунной защиты у новорожденного имеет определенные ограничения. У большинства новорожденных из-за отсутствия антител класса IgM отмечается недостаточный уровень защиты против грамотрицательных бактерий.

Важной функцией секреторного IgA является местная защита всех слизистых оболочек от чужеродных агентов и вторжения инфекции. Уровень

секреторного IgA у новорожденных и детей 1-го года жизни очень низкий, он нарастает медленно, становясь значимым к 5 годам. Богатым источником секреторного IgA является грудное молоко, особенно молозиво. Благодаря этому обеспечивается высокая защита детей первых месяцев жизни при естественном вскармливании. Исследование иммунного статуса у детей с БЛД установило снижение у четверти детей числа CD8<sup>+</sup> лимфоцитов, CD16<sup>+</sup>лимфоцитов и повышение у трети детей CD 20 + лимфоцитов, гипогаммаглобулинемию (у 53,2% детей), в большей степени в отношении IgG, у половины детей – повышение уровня общего IgE. Снижение показателей клеточного иммунитета и фагоцитоза, а также дисиммуноглобулинемия у больных БЛД расцениваются как возможные причины рецидивирующих инфекций у них [194, 196]. Дефицит IgG у недоношенных детей объясняется их наиболее активным трансплацентарным переносом в третьем триместре беременности.

Таким образом, учитывая представленные литературные данные, можно отметить, что изучение оксидантной и антиоксидантной систем, особенностей баланса про- и противовоспалительных цитокинов, иммунного статуса, содержание нейтрофильной эластазы у недоношенных детей в грудном возрасте является актуальной задачей для диагностики, оценки степени тяжести и прогноза формирования хронической патологии легких [28, 357].

### **1.5. Роль полиморфизма генов в формировании бронхолегочной патологии**

В последнее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что именно полиморфизм единичных нуклеотидов за счет формирования специфических аллелей генов вносят важный вклад в фенотипические различия между людьми, в том числе в персональные особенности развития защитных реакций, а также предрасположенность к целому ряду заболеваний [17, 126, 165, 199, 229, 359, 372].

В настоящее время исследование генетических маркеров, отвечающих за наследственную предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям, является одной из важнейших задач предиктивной (предсказательной) медицины и медицинской науки в целом. Выявление ассоциаций полиморфных вариантов генов с определенным заболеванием позволяет не только уточнить патогенез болезни, но и разработать методы ранней диагностики, первичной профилактики и, если болезнь случилась, то и оптимальные подходы ее лечения с учетом индивидуальности каждого пациента. Создаются специальные базы данных, которые позволяют обобщить информацию о функциях генов, и разработать вероятные прогнозы развития патологических процессов [14]. Особое место в таких исследованиях принадлежит изучению полиморфизма генов, вовлеченных в бронхолегочные заболевания у детей.

Расшифровка этиопатогенетических механизмов формирования БЛД позволила разработать методы лечения и профилактики данного состояния. Одна из проблем БЛД - недооценка факторов риска формирования данной патологии, вследствие чего запаздывает превентивная терапия [129]. Недостаточно изучены иммуногенетические механизмы, определяющие формирование БЛД, влияющие на тяжесть течения и исход заболевания [138]. Ряд пациентов с клиникой бронхолегочной дисплазии не отвечают на традиционную терапию, прогрессирует фиброз, в связи, с чем начато изучение генетических факторов формирования тяжелых форм бронхолегочной дисплазии [18]. Различные варианты генетического полиморфизма затрагивают практически все звенья патогенеза БДЛ: систему сурфактанта, внутриклеточного матрикса, ферментов перекисного окисления липидов, фактора роста фибробластов, цитокинов, ксенобиотиков и ферментов антиоксидантной системы.

Аллели, кодирующие сурфактантные белки, и другие гены, вовлеченные в регуляцию, дифференциацию, рост и альвеоляризацию легочной ткани, могут

оказать влияние на формирование тяжелой БЛД [209, 269, 281, 290, 292, 327, 368, 369]. В исследовании К.В. Данилко (2007) установлено, что полиморфные варианты генов протеинов сурфактанта-В SFTPВ и -D SFTPД, фактора некроза опухоли альфа, интерлейкина 1, рецепторного антагониста интерлейкина 1, интерлейкина 10 являются важными генетическими компонентами мультифакторной структуры респираторного дистресс-синдрома и врожденной пневмонии новорожденных [57].

Современные исследователи показали, что дефицит сурфактанта может возникнуть в результате нарушения одного гена, которое изменяет процесс образования сурфактанта и его метаболизм [39, 131, 303]. В исследовании А. Наатаја (2003) полиморфный вариант интрона 4 в сочетании с аллелем гена SFTP-A2, связан с повышенным риском РДС [290]. Наличие ассоциации интрона 4 гена SFTP-B, играет значение в развитии БЛД [18].

Многочисленные работы последних лет показывают, что свободнорадикальное окисление играет ключевую роль в патогенезе многих заболеваний легких [7, 49, 79, 92, 93, 113, 156, 161, 173, 378]. Изучение полиморфных локусов генов детоксикации ксенобиотиков, ферментов антиоксидантной защиты, ангиотензин-превращающего фермента, синтазы окиси азота и интерлейкина, является перспективным направлением. Генетическая изменчивость ферментов антиоксидантной системы организма человека в последнее время стала одним из наиболее привлекательных объектов в изучении этиологии и патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний и бронхолегочной системы у детей и взрослых [17, 31, 98, 153, 184, 209, 295, 346].

В последнее время был проведен ряд исследований по выявлению генов-кандидатов при бронхолегочной дисплазии. Одним из перспективных направлений является определение однонуклеотидных замен в генах антиоксидантных ферментов. Е.Б. Павлинова (2011) провела анализ частоты

встречаемости полиморфных вариантов генов марганцевой супероксиддисмутазы (MnSOD) и глутатионцистеинлигазы (GCL) у недоношенных детей из группы риска развития БЛД. У пациентов группы риска по развитию БЛД статистически значимо чаще регистрировались минорные аллели 129Т GCLC и 60Т SOD2 [141, 145]. Прогностическая значимость способствующих формированию БЛД признаков была достоверно выше у недоношенных группы риска, имеющих гетерозиготное и гомозиготное носительство минорных аллелей гена GCL. Половина детей, развивших БЛД, имели гетерозиготный генотип 129 СТ GCLC ( $p < 0,05$ ), а полиморфный генотип 58 ТС SOD2 был диагностирован у 25% пациентов ( $p < 0,05$ ). Еще в одном исследовании показана связь риска формирования БЛД и однонуклеотидная замена гена глутатион-S-трансферазы P1 [234].

Невзорова В.А. и соавт. (2013) показали, что полиморфизм 1051/V и 114A/V глутатионтрансферазы GSTP1 и полиморфизма 113Т/Н микросомальной эпоксидгидролазы EPHX1 имеет значение в развитии ХОБЛ [154].

В патогенезе БЛД немаловажное значение имеет участие ферментов деградации внеклеточного матрикса-металлопротеиназ (ММП). В исследовании D.Harding с соавт.(2003) отметили, что из 284 недоношенных со сроком гестации менее 28 недель, 45 сформировали БЛД. При исследовании полиморфизма генов, кодирующих ММП 2, 14 и 16, установлен генотип, связанный со сниженной активностью ММП 2 и ММП 16 в трахеобронхиальном аспирате на 3-й день жизни, определявших развитие БЛД у глубоконедоношенных детей. С учетом массы тела и этнической принадлежности ребенка был произведен генетический анализ, выявивший, что ТТ- генотип ММП16 С/Т (rs2664352) и GG генотип ММП16А/G предохраняют от развития БЛД [18, 295, 328].

Роль полиморфных вариантов генов цитохромов изучалась при различных многофакторных заболеваниях, в частности, при онкологической патологии (рак

легкого, мочевого пузыря, прямой кишки), хирургической патологии, бронхиальной астме и хронической патологии органов дыхания у детей, хронической обструктивной болезни легких [98]. Рядом авторов проведено исследование среди курящих матерей, где выявлена ассоциация CYP1A1 MspI с риском возникновения преждевременных родов и рождения маловесного ребенка [381].

Антиоксидантная система у недоношенных детей сформирована не полностью, легкие более подвержены действию АФК, которые образуются в результате оксидативных реакций, катализируемых цитохромом P450. Увеличение активности фермента, связанное с полиморфным маркером T3801C гена CYP1A1, приводит к накоплению АФК и повреждению легких у новорожденных мужского пола [209].

Известно, что в основе поражения различных органов и систем большую роль играют циркуляторные нарушения, в этой связи особый интерес представляет выявление предрасположенности к нарушениям в системе регуляции сосудистого тонуса. К эндотелиальным факторам дилатации относится и оксид азота. Кроме того, NO угнетает пролиферацию клеток в гладкомышечном слое сосудов, ингибирует агрегацию тромбоцитов и адгезию нейтрофилов к эндотелию сосудов, также способен вызвать повреждение клеток, в частности эндотелия, путем генерации свободных радикалов [17, 214]. Установлено, что к уменьшению концентрации NO в кровяном русле предрасполагает вариант 786 C гена eNOS [214].

Вместе с тем было обнаружено, что генотип \*1A\*1F полиморфного локуса C-163A гена CYP1A2 маркирует риск развития инфекционных осложнений у новорожденных с РДСН. У пациентов с генотип \*1A\*1F увеличивается риск развития РДСН, осложненного пневмонией, в 2 раза. Имеются данные о риске развития хронического воспалительного процесса в легких и бронхах у детей

носителей аллеля \*2С полиморфного локуса А2455G гена *CYP1A1* [98]. Перспективное исследование образцов крови 181 новорожденного со сроком гестации 28 недель установили, что носительство аллели Т гена 460 сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) повышало риск развития БЛД на 9% [127, 316].

Имеются научные исследования, посвященные анализу генов главного комплекса гистосовместимости и перинатального анамнеза у недоношенных с бронхолегочной дисплазией [127, 257, 297].

Ряд авторов считают БЛД многофакторным заболеванием с преимущественно генетическим влиянием, изучаются гены с мультифакториальными функциями [45, 319].

Представлены современные данные о патогенетических механизмах ХОБЛ, в том числе изучение факторов риска полиморфизмы генов, кодирующих компоненты системы протеолиза и антипротеолиза, клеточные медиаторы воспаления и апоптоза, ферменты биотрансформации ксенобиотиков и антиоксидантной защиты, сурфактантные белки. Имеется однозначное мнение о значении в генетической предрасположенности к ХОБЛ в отношении полиморфизма гена альфа1-антитрипсина [31].

Таким образом, исследование генетических маркеров, отвечающих, за наследственную предрасположенность к бронхолегочным заболеваниям у детей грудного возраста является одной из важнейших задач детской пульмонологии. Современные исследователи изучают генетическую изменчивость ферментов антиоксидантной защиты и определяют их роль в развитии бронхолегочных заболеваний. В связи с этим, изучение полиморфизм генов антиоксидантных ферментов у недоношенных детей является актуальным и имеет патогенетическое значение в формировании БЛД.



## 1.6. Патоморфологическая картина бронхолегочной дисплазии у детей

Бронхолегочная дисплазия, формирующаяся преимущественно у недоношенных детей и имеющая хроническое течение, занимает важное место в структуре заболеваемости и смертности новорожденных и грудных детей [187, 195, 272]. При анализе летальности в первоначально описанной W.H. Northway и соавт. (1967) группе из 32 детей только 13 выжили к 1 месяцу жизни [341]. 9 (69%) из всех выживших имели тяжелую степень БЛД и 5 умерли на первом году жизни от легочной гипертензии и легочного сердца.

Клинические исследования показывают достаточно высокие показатели смертности детей с БЛД, достигающих 23–36% на первом году жизни [25, 52, 127, 227, 230, 232, 238, 312, 344]. Однако в контрасте с этими данными ряд авторов демонстрируют значительное снижение смертности детей с БЛД, составляющей 1,2–1,7% [56, 127, 311, 313, 365, 374].

Наиболее распространенными причинами смерти детей с БЛД являются сердечно-легочная недостаточность вследствие легочного сердца и RSV-бронхиолита [58, 121, 253, 254, 375]. Повышение выживаемости младенцев с очень низким весом при рождении затрагивает не только «количество», но также и «качество» болезни легких, возрастает уровень новой БЛД, в то время как частота «старой» БЛД снижается [236, 374].

У недоношенных новорожденных лёгкие часто подвергаются воздействию разных источников повреждения как до, так и после рождения. Такие воздействия, начиная от наследственной предрасположенности, заканчивая нарушенным развитием лёгких, могут вызвать прямое повреждение дыхательных путей, паренхимы и отклонения от нормального пути развития [2, 229, 254, 259]. Повреждение лёгких может быть разным: от ранней задержки развития («новая» БЛД) до структурных повреждений относительно зрелого лёгкого («старая» БЛД).

Первое определение и классификацию БЛД дал в декабре 1967 г. молодой врач Стенфордского университета W.H. Northway с коллегами в оригинальном исследовании, представлявшем собой обзор историй болезней, данных рентгенограмм и патологоанатомических заключений 32 недоношенных детей, перенесших РДСН и требовавших ИВЛ и длительную кислородную поддержку [127, 343, 355]. На основании данных W.H. Northway сделал заключение о появлении нового заболевания легких - БЛД, развитие которого он связывал с проведением ИВЛ и длительным (более 150 часов) использованием для дыхания 80-100% кислорода [341].

Согласно результатам патологоанатомических исследований W.H. Northway, выделял 4 стадии развития БЛД, совпадающие с рентгенологическими находками. Данные стадии (последовательная смена отека, некроза, воспаления, фиброза и компенсаторно-деструктивной эмфиземы) отражают течение процесса регенерации легких после дыхательной недостаточности, при этом регенерация представляется как конкуренция процессов роста эпителия, восстановления нормально функционирующего легкого и гиперпродукции интерстициальных фибробластов, ведущей к фиброзу.

В исследовании Ю. А. Батман и соавт. (2012) дали микроскопическую картину изменений ткани лёгких при «старой» БЛД, которая представляется неоднородной, на фоне полей дис- и ателектаза имеются единичные и группы эмфизематозно вздутых альвеол [117].

Введение мер предотвращения и лечения РДСН (антенатальные кортикостероиды и сурфактантная заместительная терапия), менее агрессивный подход к респираторной поддержке значительно снизило частоту встречаемости тяжелых форм БЛД [55, 78, 143, 173, 174].

Однако, общая распространённость БЛД увеличивается, поскольку увеличивается выживаемость новорожденных более раннего гестационного

возраста и появилась новая схема поражения лёгких [343, 355]. Новая форма БЛД начала регистрироваться после 2002 г., что совпало с широким лечебным и профилактическим применением экзогенных сурфактантов. Частота данной формы БЛД у детей, рожденных в период с 2003 г. по 2007 г., составила 9,7%, а в группе детей, рожденных в 2008-2009 гг. - 29,7%. [127].

В настоящее время хорошо определены факторы, способствующие развитию «новой» бронхолегочной дисплазии, изучены клинические, рентгенологические изменения в легких, методы лечения и профилактики БЛД, но патоморфологические её проявления описываются довольно стереотипно, по аналогии с другими хроническими заболеваниями бронхолегочной системы [28, 61, 79, 121, 155, 181, 227, 374].

У недоношенных детей, рождённых за несколько недель до начала альвеоляризации, выявляются признаки РДСН при рождении, в эту раннюю стадию развития даже минимальное воздействие повреждающих факторов может повлиять на нормальный процесс роста микроциркуляторного русла лёгких и альвеоляризацию. Морфология легочной ткани при «новой» БЛД носит более диффузный и однородный характер. Ткань лёгких на большом протяжении представлена сниженным количеством менее расширенных альвеол. В перегородках отмечается умеренное и даже слабо выраженное воспаление и фиброз, и незначительное повреждение эпителия. Сосудистое русло межальвеолярных перегородок на большом протяжении редуцировано с очагами, напоминающими формирующийся микроангиоматоз. Подобные изменения можно трактовать как компенсаторные в ответ на редукцию поверхности газообмена [94].

В разных исследованиях отмечены противоречивые представления о морфогенезе и стадийном течении БЛД, отсутствие морфологических

особенностей и единых критериев морфологической диагностики при данной патологии [67, 148].

В своем исследовании Ю.В. Цветкова (2007) изучила особенности морфологических проявлений бронхолегочной дисплазии, разработала унифицированный алгоритм морфологической диагностики на различных этапах морфогенеза, раскрыла своеобразие клеточного обновления в легких при данном заболевании [181, 182, 218, 219, 220].

Проведено исследование, которое касалось оценки морфометрического анализа 80 гистологических срезов легких новорожденных крысят, подвергшихся влиянию нормобарической гипероксии [59]. Результаты показали, что средняя толщина альвеолярной перегородки составила  $0,26 \pm 0,012$  мм против  $0,087 \pm 0,013$  мм в контрольной группе, что достоверно отличалось ( $p < 0,001$ ). Чаще, по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), идентифицировались недоразвитые альвеолы (альвеолярные ходы). Эти морфологические изменения свидетельствуют, в первую очередь, о задержке развития альвеол. Кроме того, во всех препаратах наблюдались признаки воспаления в виде инфильтрации альвеолярных перегородок нейтрофилами. Ателектазы и признаки фиброза в исследуемом материале не найдены. Полученные гистологические изменения совпадают с морфологическими признаками «новой БЛД», формируется в условиях действия менее травматической реанимационной помощи, в частности без баротравмы легких. Эта форма характеризуется, по данным авторов [28, 127, 312], задержкой в развитии легких, снижением альвеоляризации, снижением микроваскуляризации, инфильтрацией легочного интерстиция клетками воспаления, минимальным фиброзом или его отсутствием.

Таким образом, преждевременные роды с вынужденной инициацией газообмена прерывают нормальное развитие легких. Для БЛД в современных условиях характерна задержка альвеологенеза, что приводит упрощенному

строению ацинусов, измененной капиллярной конфигурации и адаптивному дисморфному принципу васкулярного строения, а повреждение дыхательных путей и фиброз более не являются основными чертами данной патологии по данным аутопсии или биопсии легкого [28, 94, 259, 301].

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в понимании механизмов развития, диагностике, терапии и профилактике БЛД, некоторые вопросы пока изучены недостаточно, прежде всего, морфологическая перестройка легких, бронхов и сосудов при различных формах и степенях тяжести бронхолегочной дисплазии у детей, что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, в последние годы отмечается значительный прогресс, достигнутый в понимании механизмов развития, диагностике, терапии и профилактике бронхолегочных заболеваний (РДСН, пневмония, БЛД) у недоношенных. Однако в доступной литературе имеются разноречивые данные и остаются нерешенными ряд вопросов, связанных с выявлением факторов риска и диагностикой механизмов развития данных заболеваний. Нет четких критериев особенностей течения клиники, морфологии различных форм БЛД. Учитывая рост количества недоношенных детей, в том числе с ЭНМТ, у которых формируется БЛД, проведение научных исследований и разработка новых методов диагностики, прогнозирования значительно улучшить прогноз заболевания и качество жизни данной категории пациентов.

## Глава 2. Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ (ректор - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, академик РАЕН Говорин А. В.) и Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (директор – д.м.н. Л.В.Рычкова).

Для решения поставленных задач обследованы дети в возрасте от 0 до 12 месяцев жизни в период с 2006 по 2013 гг. с заболеваниями бронхолегочной системы (РДСН, пневмония, ТТН, БЛД). Дети находились на лечении и обследовании в Перинатальном центре ГУЗ «Краевая клиническая больница» (зав. отделением - Л.А. Нестерова), ГУЗ «Краевая детская клиническая больница» в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей (зав. отделение - В.Г. Якимова), в отделении раннего возраста (зав. отделением - Е.Г. Бугаенко). Морфологическое исследование умерших детей проводилось на базе ГУЗ «Забайкальское краевое патологоанатомического бюро» (зав. педиатрическим отделением - Е.А. Димова). Параклинические исследования осуществлялись на базе НИИ молекулярной медицины ГБОУ ВПО ЧГМА: лаборатория экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии (зав. лабораторий - к.м.н. П.П. Терешков), лаборатория молекулярной генетики (зав. лабораторий - к.м.н., доцент Н.Н. Страбковская). Морфометрическое исследование легких проводилось на кафедре гистологии ГБОУ ВПО ЧГМА (зав. кафедрой – к.м.н., доцент В.И. Обыденко).

В исследование включен 341 ребенок грудного возраста (204 мальчика и 137 девочки), госпитализированные в указанные отделения.

В соответствии с задачами исследования дети разделены на группы:

1 группа (n=97, мальчиков 49, девочек 48) новорожденные дети (0-7 дней жизни).

2 группа (n=189, мальчиков 112, девочек 77) недоношенные дети от 1 до 12 месяцев.

3 группа (n=55, мальчиков 36, девочек 19) недоношенные дети, умершие в грудном возрасте (от 1 до 12 месяцев), которым было проведено патоморфологическое исследование легочной ткани.

Критерии включения в клинические группы:

- дети неонатального, грудного возраста с клиническими диагнозами: РДСН, пневмония, ТТН, БЛД. Диагнозы установлены согласно современным критериям (Володин Н.Н., 2008):

РДСН – заболевание, которое представляет тяжёлое расстройство дыхания у детей в первые дни жизни, обусловленное незрелостью легких, первичным дефицитом сурфактанта (код МКБ-10 P22.0)

Пневмония - острое инфекционное заболевание, вызванное микроорганизмами различной, преимущественно бактериальной этиологии, характеризующееся очаговым поражением респираторных отделов лёгких, подтвержденное физикальными или инструментальными исследованиями (код МКБ-10 P23).

Транзиторное тахипноэ новорожденных (ТТН) - заболевание, возникающее в первые часы после рождения и характеризующееся транзиторным отёком легких, связанным с задержкой резорбции фетальной жидкости (код МКБ-10 P22.1).

- Бронхолегочная дисплазия – это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и/или пневмонии. Протекает с

преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол; проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности; характеризуется специфичными рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка (код МКБ-10 P27.1).

Критерии исключения:

- дети с пороками развития бронхолегочной системы и синдромом Вильсона - Микити.
- гемодинамически значимые врожденные пороки сердца, диафрагмальная грыжа и хромосомные аномалии.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.





**Рис.1** Этапы проведения исследования

В ходе исследования использованы методы: клинико-anamnestические, инструментальные, лабораторные, морфологические, статистические.

При проведении данного исследования соблюдались этические принципы, согласно требованиям Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., 2008 ред.), Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика» ГОСТ Р 52379-2005. Выполнение протокола исследования одобрено локальным этическим комитетом при Читинской государственной медицинской академии (№3 от 18.11.09г.). Родители всех детей были проинформированы о дизайне, методах обследования и дали письменное согласие на участие.

### 2.1. Характеристика групп пациентов

В исследование включены дети в возрасте от 0 до 1 года жизни, в ходе решения поставленных задач младенцы разделены на 3 группы:

1 группа - новорожденные дети (n=97), рожденные в перинатальном центре ККБ г.Читы. Дети обоего пола (49 мальчиков и 48 девочка). Все новорожденные дети в раннем неонатальном периоде имели клинику тяжелой дыхательной недостаточности, которая требовала респираторной поддержки в режиме заместительной ИВЛ, в сроки от 2,5 до 14 дней (5,1±1,6).

В ходе исследования дети были разделены на 3 группы: 1А группа (n=46) - недоношенные дети с респираторным дистресс-синдромом новорожденного (РДСН); 1Б группа (n=33) – недоношенные дети с пневмонией и 1В группа (n=18) – новорожденные дети с транзиторным тахипноэ новорожденных (ТТН). Характеристика исследуемых групп представлена в таблице 2.

**Таблица 2**

**Распределение больных по сроку гестации, массе тела, длине при рождении и полу (M±SD)**

Признаки	1А группа, n=46	1Б группа, n=33	1В группа, n=18
----------	-----------------	-----------------	-----------------

Гестационный возраст, нед.	30,8 ± 2,3	32,0 ± 3,0	37,8 ± 1,0
Масса тела при рождении, г	1696,8 ± 441,2	1933,9 ± 689,0	3148,8 ± 344,3
Длина тела при рождении, см	42,5 ± 3,7	43,0 ± 4,3	51,0 ± 1,5
Доля девочек в абс., %	23 (50)	19 (58)	6 (33)

У большинства матерей был отягощен соматический и акушерско-гинекологический анамнез. Отмечались болезни почек и мочевыводящих путей в 42% (41 женщина), в 31,9% (31 беременная) гестационная анемии, артериальная гипертензия у 30 (30,9%), гипотензия у 7 (7,2%). У каждой третьей беременной женщины установлено течение гестоза, в 100% (97 женщин) случаях плацентарная недостаточность, в 92% (98 женщин) случаях хроническая внутриутробная гипоксии плода. Беременность у женщин закончилась родоразрешение путем операции кесарева сечения в 77,2% случаях (68 женщин). Состояние при рождении у всех новорожденных детей оценено как тяжелое или очень тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена перенесенной асфиксией при рождении у 79 (89,7%) детей, 21 ребенок (26,5%) имел тяжелую асфиксию и развитие дыхательной недостаточности, что требовало ИВЛ. Дети находились в отделении реанимации, проводилась интенсивная терапия, осуществлялся комплекс лабораторных и инструментальных исследований. На рентгенограммах органов грудной клетки у детей с клиникой РДСН отмечалось снижение пневматизации легочных полей, обогащение легочного рисунка, «воздушная бронхограмма». У детей с неонатальной пневмонией на рентгенограммах выявлялось усиление легочного рисунка, наличие инфильтративных теней.

Рентгенологическая картина ТТН проявлялась усилением сосудистого рисунка и признаками гиперэрации легких. Гемодинамика у новорожденных оценивалась при проведении ЭхоКГ, функционирующее овальное окно (ФОО) отмечалось у 57 (64,7%), ОАП - у 20 (22,7%) детей. У всех новорожденных детей дыхательная недостаточность сочеталась с перинатальным поражением ЦНС (гипоксически-ишемического, гипоксически-геморрагического, токсико-метаболического и/или инфекционного генеза). Из сопутствующих заболеваний встречались конъюгационная гипербилирубинемия (78%) и анемия (17%). Все дети получали инфузионную, антибактериальную, гемостатическую терапию. Основная часть исследуемых детей (70%) в раннем неонатальном периоде нуждалась в назначении обезболивающей, седативной и кардиотонической терапии. Заместительную терапию экзогенным сурфактантом получали 52 (53,6%) ребенка.

2 группа - недоношенные дети (n=189) находились на обследовании и лечении в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей, отделении раннего возраста Краевой детской клинической больницы. В ходе исследования данная группа пациентов была разделена на 2А группу и 2Б группу. Дети 2А группы – (n=121, 79 мальчиков и 42 девочки) с клиническим диагнозом бронхолегочная дисплазия (ИВЛ на первой неделе жизни; терапия кислородом более 21% в возрасте 28 дней и старше; дыхательная недостаточность, бронхообструктивный синдром, специфические рентгенографические изменения). Дети с гестационным возрастом 26-32 недели ( $30,0 \pm 3,0$ ), массой тела при рождении от 834 до 1642 г ( $1475 \pm 539$ ), с оценкой по шкале Апгар на 1 минуте от 1 до 8 баллов ( $4,8 \pm 2,1$ ), на 5 минуте от 5 до 7 баллов ( $6,0 \pm 1,6$ ), ИВЛ на первой неделе жизни, длительность респираторной поддержки составила от 3 до 70 дней ( $8,8 \pm 2,1$ ), терапия кислородом более 21% от 5 до 70 дней ( $18,7 \pm 6,1$ ), данные рентгенографии легких.

Согласно принятой рабочей классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2012), БЛД подразделяется по степени тяжести (легкая, средней степени, тяжелая), периоду болезни (обострение, ремиссия), по форме (БЛД недоношенных классическая и новая формы, БЛД доношенных) [28, 35, 127]. Классическая форма развивается у недоношенных новорожденных, у которых не применялись препараты сурфактанта для профилактики и лечения РДСН, имели место «жесткие» режимы ИВЛ. В основе данной формы лежит повреждение незрелых легких кислородом, давлением, объемом, ведущее к воспалительной реакции, поражению дыхательных путей, фиброзу и эмфиземе. Рентгенологически характерны признаки в виде вздутия легких, фиброза, булл [17, 91, 129, 136, 222, 272, 323]. Новая форма БЛД развивается у детей с гестационным возрастом менее 32 недель, применялись препараты сурфактанта для профилактики и лечения РДСН, щадящая респираторная поддержка [378]. Рентгенологически характерно гомогенное затемнение легочной ткани без ее вздутия [16, 53, 120, 306]. Данная форма характеризуется нарушением роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения. Альвеолярная стадия развития легких продолжается примерно с 36 недели гестации до 18 месяцев постнатальной жизни [301]. Дети с новой формой БЛД рождаются до сроков начала этого процесса и дополнительное воздействие факторов риска, ингибирующих альвеоляризацию (волюмо- и баротравма, кислород, инфекция, неадекватное питание) приводит к формированию патологического процесса в легких [337]. Бронхолегочная дисплазия доношенных развивается у детей, рожденных в срок, клинические и рентгенологические данные сходны с классической формой БЛД недоношенных.

Бронхолегочная дисплазия легкой степени тяжести отмечалась у 14 детей (11%), средней степени тяжести у 77 детей (64%), тяжелой степени у 30 (25%).

Оценка степени тяжести проводилась по классификации болезней органов дыхания [28, 35, 127] у детей (таблица 3).

Таблица 3

### Критерии тяжести БЛД

Тяжесть	Критерии тяжести		
	анамнестические*	Клинические	рентгенологические
Легкая	дыхание комнатным воздухом	симптомы бронхиальной обструкции отсутствуют, могут появляться при присоединении ОРЗ	вздутие грудной клетки отсутствует или выражено минимально (сумма счета по передним и задним отрезкам ребер не более 15,5)
Среднетяжелая	потребность в кислороде менее 30%	симптомы бронхиальной обструкции умеренно выражены, усиливаются при присоединении ОРЗ, одышка при физической нагрузке	вздутие грудной клетки имеется (сумма счета по передним и задним отрезкам ребер от 15,5 до 17), локально - фокусы повышения прозрачности, отдельные участки пневмосклероза
Тяжелая	потребность в кислороде более 30% и/или ИВЛ с постоянным	симптомы бронхиальной обструкции выражены вне	вздутие грудной клетки выражено (сумма счета по передним и задним

	положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (НСРАР)	обострения, одышка в покое	отрезкам ребер 17 и более), буллы, множественные участки пневмосклероза
*уточняется состояние кислородозависимости в 36 недель постконцептуального возраста (у детей, рожденных до 32 недели гестации) или в период с 28 по 56 день жизни (у детей, рожденных после 32 недель гестации) или при выписке (что наступит раньше)			

2Б группа включала 68 недоношенных детей (33 мальчика и 35 девочек), у которых не сформировалась бронхолегочная дисплазия, которые имели диагнозы: неонатальная пневмония (54,4%), анемия недоношенного (82,3%), перинатальное поражение ЦНС (81%), травма шейного отдела позвоночника (ШОП) (44,1%). Дети не получали респираторную поддержку при рождении или имели ИВЛ не более 4 суток ( $2,7 \pm 1,1$ ), кислородную зависимость менее 28 дней (средние сроки  $3,6 \pm 1,0$ ), оценку по шкале Апгар от 5 до 7 ( $6,0 \pm 1,6$ ) на первой минуте после рождения и на 5 минуте от 7 до 8 баллов ( $6,8 \pm 1,4$ ).

Сравниваемые группы не имели статистических различий по сроку гестации, возрасту, массе тела при рождении ( $p > 0,05$ ) (таблица 4).

Таблица 4

**Распределение больных по сроку гестации, возрасту, массе при рождении, оценке по шкале Апгар ( $M \pm SD$ )**

<b>Признаки</b>	<b>2А группа, n=121</b>	<b>2Б группа, n=68</b>
Срок гестации, нед.	30,05 $\pm$ 3,0	32,43 $\pm$ 2,2
Масса тела при рождении, г	1475 $\pm$ 539	1874 $\pm$ 447
Возраст детей на момент	2,3 $\pm$ 0,9	2,1 $\pm$ 0,7

обследования, мес.		
--------------------	--	--

Примечание: р – статистически значимая разница между группами при помощи критерия Стьюдента

При оценке антенатального анамнеза исследуемых групп (2А, 2Б) отмечено, что беременность у женщин протекала на фоне соматической патологии, у 26 (13,7%) встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (нейроциркуляторная дистония, артериальная гипертензия), пиелонефрит у 46 (24,3%), железодефицитная анемия у 51 (27%), острые вирусные инфекции у 26 (13,7%) беременных. Неспецифический кольпит был у 24 (12,6%) женщин. У 37 (19,5%) женщин беременность осложнилось развитием гестоза. Плацентарная недостаточность выявлена у 142 (75,1%) беременных, в 58,7% (111 женщин) отмечалась хроническая внутриутробная гипоксия плода. В половине случаев у 93 (49,2%) женщин беременность закончилась родоразрешением путем операции кесарева сечения. Состояние детей после рождения заслуживало внимания за счет развития РДСН у 132 детей (69,8 %), заместительную терапию сурфактантом получили 100 детей (52,9%). Ранний неонатальный период у недоношенных детей протекал на фоне неврологической симптоматики, гемодинамических нарушений и дисфункции желудочно–кишечного тракта.

Недоношенные дети в раннем возрасте имели сочетанную патологию: перинатальное поражение ЦНС - 166 (87,8%), травму ШОП - 45 (23,8%), анемию - 116 (61,3%), некротический энтероколит - 35 (18,5%) детей. Недоношенные дети получали интенсивную терапию, в том числе несколько курсов (от 2 до 8) антибактериальных препаратов широкого спектра действия и узкоспектральные (макролиды), длительную инфузионную терапию и парентеральное питание, симптоматическую терапию.

Недоношенным детям (74 младенцев, 61,1%) с БЛД средней и тяжелой степенью была назначена ингаляционная терапия будесонидом (пульмикортом) в



дозе 250–1000 мг, 103 (85,1%) ребенка при бронхообструкции получали короткие курсы бронходилататоров (атровент, беродуал), 30 (24,7%) младенцев с клиникой тяжелой БЛД, требующей длительной кислородотерапии были назначены системные гормоны (дексаметазон) коротким курсом. Учитывая незрелость недоношенных детей, наличие инфекционных процессов и иммунодефицитное состояние была назначена заместительная терапия (ИГВВ, виферон) детям обеих групп наблюдения.

Все недоношенные дети осмотрены неврологом, назначена нейропротекторная, метаболическая и витаминотерапия. На педиатрический участок дети выписывались в возрасте  $2,3 \pm 0,9$  месяцев жизни (сроки лечения от 30 до 210 дней в группе 2А) и  $2,1 \pm 0,7$  месяцев жизни дети группы 2Б. Недоношенные дети обеих групп имели чаще III А группу здоровья (49 (41%) и 34 (50%) соответственно), III Б группу – 45 (37%) дети 2А группы, 19 (28%) детей 2Б группы, II Б группу здоровья - 11 (16,2%) детей 2Б группы, в то время как в 2А группе 10 (8%). В 2А группе 17 (14%) детей имели IV группу здоровья и 4 (5,8%) человека в группе сравнения (2Б). На педиатрическом участке дети наблюдались участковым педиатром и узкими специалистами, разработана индивидуальная программа диспансерного наблюдения. Дети с БЛД наблюдались пульмонологом, получали глюкокортикоидную ингаляционную терапию длительное время (от 3 месяцев до 1,5 лет) в зависимости от тяжести заболевания и присоединения интеркурентных заболеваний.

3 группа - умершие недоношенные дети ( $n=55$ ), в возрасте от 1 месяца до 1 года, проведен ретроспективный анализ патологоанатомических протоколов (по данным ГУЗ Забайкальского краевого патологоанатомического бюро). Все недоношенные дети с гестационным возрастом 25-36 недель (в среднем  $30,1 \pm 2,4$  нед), с массой тела при рождении от 930 до 2400 г ( $1515 \pm 407,5$ ). В ходе исследования новорожденные разделены на группы.

Группа 3 - недоношенные дети, имели клинический и патологоанатомический диагноз бронхолегочная дисплазия (n=23). Основной причиной смерти детей явились заболевания: поражение ЦНС в 48% случаев (11 человек), некротизирующий энтероколит в 13% (3 ребенка), внутриутробные инфекции неуточненной этиологии с преимущественным поражением ЦНС – 26% (6 человек), множественные врожденные пороки развития - в 13% (3 человека). Критерием включения в данную группу явились клинико–рентгенологические данные бронхолегочной дисплазии и характерная патоморфологическая картина гистологического исследования легких. В ходе исследования 3 группа в зависимости от формы БЛД была разделена: 3А группа - дети с классической формой БЛД - 14 человек (60,8%). Диагноз устанавливался недоношенным детям с РДСН новорожденных, находившимся на ИВЛ с «жесткими параметрами» ( $FiO_2 >40\%$ , высокое давление на вдохе) более 3 суток; фиброзом, буллами, вздутием легких на рентгенограмме органов грудной клетки [28]. Группу 3Б составили дети с новой формой БЛД - 9 человек (39,1%). Данная форма заболевания диагностирована у детей с гестационным возрастом менее 32 недель, с отсутствием ИВЛ с «жесткими параметрами» в анамнезе, у которых применялся эндогенный сурфактант, на рентгенограмме органов грудной клетки выявлялось равномерное затемнение («затуманенность»), минимальный фиброзные изменения[28].

В группу 3В вошли недоношенные дети без бронхолегочной дисплазии (n=32), причиной смерти которых явились в 46,8% (15 человек) - поражение ЦНС, в 31,2% (10 детей) – генерализованная внутриутробная инфекция, в 12,5% (4 человек) – врожденные аномалии развития, в 9,3% (3 человека) - некротизирующий энтероколит. Таким образом, недоношенные дети исследуемых групп (таблица 5) сопоставимы по гестационному сроку и массе тела при рождении, в обеих группах преобладали мальчики ( $p>0,05$ ).

Таблица 5

**Распределение больных по сроку гестации, массе тела при рождении и полу (M±SD)**

Признаки	Дети с БЛД (3А, 3Б группы), n=23	Дети без диагноза БЛД (3В группа), n=32
Гестационный возраст, нед.	29,5 ±2,6	30,5±2,1
Масса тела при рождении, г	1386,08±364,1	1608,1±417,2
Доля мальчиков абс., %	14 (61)	22 (69)

Примечание: р – статистически значимая разница между группами при помощи критерия Стьюдента

В сравниваемых группах детей преобладали мальчики: 14 (61%) и 22 (69%), соответственно.

## 2.2. Методы исследования

### Клинико-анамнестические и инструментальные методы

Проведен ретроспективный анализ 341 историй болезней, в которых оценивались:

-анамнез состояния здоровья матери (возраст, наличие экстрагенитальной и генитальной патологии, акушерский и инфекционный (урогенитальные и внутриутробные инфекции), ХФПН, гестоз, ХВУГП, маловодие или многоводие, особенности течения родов, способы родоразрешения).

- клиническая характеристика ребенка (гестационный возраст, шкала Апгар при рождении, особенности первичной реанимационной помощи, дыхательной недостаточности, наличие и длительность респираторной терапии и методы её проведения, наличие сопутствующей и сочетанной патологии новорожденных в неонатальном и постнеонатальном периодах, данные объективного осмотра).



Затем пробирку с кровью помещали в центрифугу, центрифугировали, получали сыворотку, хранили в холодильнике. Сбор буккального эпителия забирали у детей перед кормлением, предварительно обработав слизистую физиологическим раствором, хранили в холодильнике.

**Определение уровня нитритов, нитратов и их суммарное значение, уровень жирных кислот (C12-C22) в конденсате выдыхаемого воздуха.**

Метаболиты NO в пробах определяли спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса, с восстановлением нитратов до нитритов по методике Е.А. Запрудновой [76]. Уровень монооксида азота в КВВ изучали по конечным продуктам его метаболизма – нитроксида-нитрита (NO<sub>2</sub>) с использованием раствора Грисса.

Реактивы и оборудование. 0,12 М раствор NaOH, 5,4 г/л раствор сульфата цинка, 3 М раствор водного аммиака, 0,1 М соляной кислоты, 1 мкг/мл раствор нитрита натрия, реактив Грисса, биохимический полианализатор ФП-901. Приготовление реактива Грисса: смешивали равные объемы раствора 1 (0,5 г сульфаниловой кислоты, растворенной в 150 мл 12% раствора уксусной кислоты) и раствора 2 (0,2 г а-нафтиламина кипятили 15 мин с 20 мл воды, фильтровали и прибавляли 180 мл 12% раствора уксусной кислоты).

Ход определения: для осаждения белков к 1 мл КВВ добавляли 1 мл 0,12М раствора NaOH, 4 мл 5,4 г/л раствора сульфата цинка и нагревали 6 мин на кипящей водяной бане. После охлаждения и фильтрации через обеззоленный бумажный фильтр брали 900 мкл фильтрата, добавляли 100 мкл 3 М водного аммиака, 200 мкл 0,1 М раствора соляной кислоты и 600 мкл 1 мкг/мл раствора нитрита натрия для усиления окрашивания. Приливали 1,8 мл реактива Грисса. Через 15 минут измеряли интенсивность окраски фотометрировали при длине волны 540 нм. Параллельно с исследованием КВВ каждый раз проводили холостую (вода для инъекций) и контрольную (фиксанал 1 мкг/мл нитрита

натрия) пробы. Массовую концентрацию нитрита в микрограммах на 1 мл вычисляли по формуле:

$X = 12(C_x - C_0)$ , где  $C_x$  – массовая концентрация нитрита, найденная по градуировочному графику,  $C_0$  – массовая концентрация нитрита в холостой пробе.

Изучены параметры жирных кислот с короткой и длинной углеводородной цепью. Количественный анализ летучих жирных кислот проводили по методике О.Н.Минушкина (2004) [115], которая складывается из двух этапов: процесса пробоподготовки и непосредственно газожидкостной хроматографии. Мы несколько модифицировали данный метод. Для экстракции КЖК КВВ смешивали с эфиром и 50,0% раствором серной кислоты в равных объемах по 0,50 мл. В пробы вводили внутренний стандарт ( $\alpha,\alpha$ -диметилмасляную кислоту), после чего их встряхивали 10 мин и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 30 мин. Образованный супернатант подвергали выпариванию до сухого остатка, растворяли его гексаном и далее анализировали на хроматографе «Кристалл-2000М» (Россия). Определяли:  $C_2$  – уксусную,  $C_3$  – пропионовую,  $C_4$  – масляную,  $isoC_4$  – изомасляную,  $C_5$  – валериановую,  $C_6$  – капроновую кислоты. Для изучения спектра высших жирных кислот липиды из биологических сред экстрагировали смесью хлороформ: метанол=2:1. Все используемые в препаративных и аналитических целях растворители содержали в качестве антиоксиданта 0,05% 2,[6]-ди-трет-бутил-п-крезол («Sigma», USA). Жирнокислотный экстракт отмывали путем добавления 0,73% водного раствора хлорида натрия в объеме равном 0,20 от объема липидного экстракта. Пробу энергично перемешивали и затем подвергали расслоению путем отстаивания. После чего система разделялась на две фазы без образования промежуточного слоя. Верхнюю водно-метанольную фазу тщательно декантировали вакуумным отсосом, растворитель удаляли в вакууме на роторном испарителе с температурой

водной бани 40-45<sup>0</sup> С. После упаривания аликвоту ЖК метилировали. Метилловые эфиры очищали в тонких слоях силикагеля в хроматографической системе гексан:диэтиловый эфир:ледяная уксусная кислота (90:10:1 по объему), а затем экстрагировали их смесью хлороформ:метанол (8:1) и анализировали на хроматографе «Кристалл-2000М» (Россия) с плазменно-ионизационным детектором. В работе использовалась капиллярная колонка 0,35×50 м FFAP (USA). Для калибровки прибора применялся стандарт смеси ЖК. Обсчет, идентификация пиков осуществлялась с помощью программно-аппаратного комплекса «Analitika» с использованием IBM Intel Pentium-4. В КВВ изучали: С14:0 – миристиновую, С15:0 – пентадекановую, С15:1 – пентадеценовую, С16:0 – пальмитиновую, С16:1 – пальмитолеиновую, С17:0 – гептадекановую, С17:1 – гептадеценовую, С18:0 – стеариновую, С18:1 – олеиновую, С18:2 $\omega$ 6 – линолевую, С18:3 $\omega$ 3 –  $\alpha$ -линоленовую, С18:3 $\omega$ 6 –  $\gamma$ -линоленовую, С20:0 – арахидоновую, С20:3 $\omega$ 6 – дигомо- $\gamma$ -линоленовую, С20:4 $\omega$ 6 – арахидоновую кислоты.

### **Иммунобиохимические исследования**

Определение прооксидантной активности (ПОА) сыворотки крови больных, проводили по методу Маянского Д.Н. и др. (1996) [112]. Результаты выражали в условных единицах.

Антиоксидантная активность (АОА) сыворотки крови. Общую АОА сыворотки крови определяли по степени торможения суммарной хемилюминесцентной светимости, запускаемой 3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> по методу А.И. Журавлёва и А.И. Журавлевой (1975), модифицированному Д.Н. Маянским и др. (1996) [112].

Хемилюминесцентные исследования проводили с помощью биохемилюминометра «СКИФ-0306М» (СКТБ «Наука», Красноярск, Россия).

Расчет коэффициента соотношения (К<sub>С</sub>) про- и антиоксидантной активности сыворотки крови. Для более тщательного изучения взаимодействия про- и

антиоксидантной систем рассчитывали коэффициент их соотношения, который определялся по следующей формуле:

$$K_C = (\text{ПОА} / \text{АОА}) \times 100$$

Таким образом,  $K_C$  определяемой для каждой группы больных сравнивался с полученным ранее контрольным коэффициентом ( $K_C$ ). Отклонение от  $K_C$  в сторону расценивалось как преобладание АОА или ПОА активности.

Определение содержания трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) в сыворотке крови проводили иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем «Протеиновый контур» (производство фирмы «DGR International inc.», Германия. Кат. № EIA 1864).

Анализ проводился с образцами сыворотки крови, замороженных при температуре  $-20^\circ\text{C}$ . Непосредственно перед анализом неразбавленные образцы сыворотки размораживали посредством тепловой обработки в водяной бане при температуре  $37^\circ\text{C}$ , чтобы предотвратить осаждение фибриногена.

Исследование концентрации цитокинов IL-12p70, IFN-g, IL-17A, IL-2, IL-10, IL-9, IL-22, IL-6, IL-13, IL-4, IL-5, IL-1b, TNF-a в сыворотке крови и трахеобронхиальном аспирате проводили с помощью системы мультиплексного анализа FlowCytomix Th1/Th2/Th9/Th17/Th22 13 plex («Bender Medsystems», Австрия). Полученные пробы анализировали на проточном цитофлуориметре Cytomics FC 500 («Beckman Coulter», США). Обработку цитометрических файлов осуществляли в программном обеспечении FlowCytomixPro 3.0 («Bender Medsystems», Австрия).

Определение концентрации иммуноглобулинов А, М, G, Е и подклассов IgG, эластазы нейтрофилов и аутоантител к ней в сыворотке крови и трахеобронхиальном аспирате проводили методом иммуноферментного анализа на диагностических наборах «IgA общий – ИФА – БЕСТ», «IgM общий – ИФА – БЕСТ», «IgG общий – ИФА – БЕСТ», «IgE общий – ИФА – БЕСТ», «Подклассы



IgG – ИФА – БЕСТ» («Вектор-Бест», Россия), Human PMN Elastase Platinum ELISA («Bender MedSystems», Австрия) и Human Anti-Elastase ELISA («Orgentec Diagnostika GmbH», Германия).

### **Молекулярно-генетическое исследование**

Исследуемым материалом для анализа являлся буккальный эпителий. Выделение ДНК осуществлялось при помощи наборов реагента «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Россия, Москва). Исследование полиморфизма генов (MnSOD C60T, eNOS T786C, EPHX 1 Tyr 113 His) проводилось методом ПЦР с аллель специфичными праймерами (НПФ «Литех», Россия, Москва). Система «SNP-экспресс-PB» представляет собой комплект реагентов для выявления мутаций (полиморфизмов) в геноме человека. С образцом выделенной ДНК параллельно проводятся две реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров. В смеси присутствует интеркалирующий краситель SYBR Green, флуоресценция которого многократно возрастает при встраивании в образующийся двуцепочечный продукт. Результаты анализа позволяют дать три типа заключений: гомозигота по аллели 1; гетерозигота; гомозигота по аллели 2.

### **Морфологические методы исследования**

55 умершим в период 2006 – 2009 гг. недоношенным детям проведено патологоанатомическое исследование органов и систем. Для гистологического исследования проводился забор ткани легкого (стандартная проводка и заливка в парафин, срезы окрашивались гемоксилином и эозином). Оценка проводилась при световой микроскопии, окуляр 20, объектив x 10x40x 100 (увеличение в 200, 800 и 2000 раз), изучалось от 10 до 20 полей зрения каждого среза, проводилась морфометрия альвеол (измерение длины и ширины) и межальвеолярных промежутков (морфометрическое программное обеспечение МЕКОС).

### Статистические методы исследования

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ «Statistica-6.0», Microsoft Excel 2010 в соответствии с принципами доказательной медицины [46]. Проверку на нормальность распределения статистических показателей проводили путем построения гистограмм в программе «Statistica-6.0», а также с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При соответствии данных нормальному распределению значения количественных признаков представляли в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение количественного признака,  $SD$  – стандартное отклонение среднего. Различия между группами выявлялись при помощи критерия  $\chi^2$ , критерия Стьюдента. При отклонении количественных признаков от нормального распределения данные представляли в виде  $Me$  (25-75 перцентили), где  $Me$  – медиана. Использовались методы непараметрической статистики с применением U-критерия Манна–Уитни (сравнение двух независимых переменных). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым значением при равновесии Харди-Вайнберга и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в двух субпопуляциях использовали критерий  $\chi^2$ . Об ассоциации аллелей или генотипов с предрасположенностью к изучаемой патологии судили по величине относительного риска заболевания (ОР):

Для оценки относительного риска (ОР) использовался расчет отношения шансов и его 95% доверительный интервал. ОР отражает силу связи между воздействием и заболеванием. Отношение шансов рассчитывалось по формуле:  $OR = (a \cdot d) / (b \cdot c)$ , где  $a$  – наличие фактора в исследуемой группе,  $b$  – отсутствие фактора в исследуемой группе,  $c$  – наличие фактора риска в контрольной группе,  $d$  – отсутствие фактора в контрольной группе. К числу наиболее значимых

факторов были отнесены информативные признаки со значением ОР более 1,0 [46].

Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмана и статистики тау Кендалла. Дискриминантный и логистический регрессионный анализ также проведен при помощи пакета статистических программ Statistica 6,1 (StatSoft). В математическую модель включались лишь те показатели, которые продемонстрировали наличие статистически значимой корреляции с результирующими (значимыми) признаками.

### **Глава 3. Результаты собственных исследований**

#### **3.1. Факторы риска рождения недоношенного ребенка**

Ретроспективно проведен анализ антенатальных факторов риска, влияющих на рождение недоношенного ребенка. В исследование включено 97 новорожденных детей. Согласно задачам исследования младенцы разделены на группы. Группа основная (1А и 1Б группы) (n=79) - недоношенные дети, рожденные на сроке гестации от 26 до 34 недели ( $31,6 \pm 2,8$ ), с массой тела при рождении от 940 до 2130 г ( $1808,6 \pm 544,7$ ). Группа сравнения (1В) - (n=18) - доношенные дети, гестационный возраст от 37 до 39 недель ( $37,8 \pm 1,0$ ), с массой тела при рождении от 2940 до 3380 г ( $3148,8 \pm 334,1$ ). Результаты анализа факторов риска представлены в таблицах 6-7.

У исследуемых женщин проведен анализ антенатального и интранатального периодов. Антенатальный период у женщин обеих групп протекал на фоне заболеваний почек и мочевыводящих путей (гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, цистит, мочекаменная болезнь), почти в половине случаев у беременных основной группы (43%) и группы сравнения (44,4%).

В группах 1А, 1Б беременность в 34,7% (27 женщин) протекала на фоне гестационной анемии, против 11,1% (2 женщины) в группе сравнения (ОР=3,07,

ОШ=4,15). Из заболеваний сердечно-сосудистой системы наиболее часто отметили артериальную гипертензию в 1/3 % случаев в основной группе и в 44,4 % в сравниваемой группе, в меньшей степени артериальную гипотензию у 6 (7,5%), против 2 (11,1%) соответственно.

Таблица 6

**Структура соматических заболеваний у беременных женщин, абс. (%)**

<b>Заболевания</b>	<b>Основная группа(1А, 1Б), n=79</b>	<b>Группа сравнения (1В),n=18</b>	<b>P</b>	<b>ОР</b>	<b>ОШ</b>	<b><math>\chi^2</math></b>
Заболевания почек и мочевыводящих путей	34 (43)	8 (44,4)	0,98	0,96	0,94	0,012
Гестационная анемия	27 (34,7)	2 (11,1)	0,07	3,07	4,15	3,712
Артериальная гипертензия	23 (29,1)	8(44,4)	0,23	0,65	0,51	1,584
Артериальная гипотензия	6 (7,5)	2 (11,1)	0,65	0,68	0,65	0,240

Примечание: ОР-относительный риск, ОШ - отношение шанса, р-статистически значимые различия с группой сравнения при помощи  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ).

Количество беременностей у женщин варьировало от 1 до 10, количество родов от 1 до 6, у 50% женщин в анамнезе проведены медицинские аборт. Настоящая беременность протекала с осложнениями (таблица 7). Как видно из таблицы, наличие острых респираторных вирусных инфекции (ОРВИ) во время беременности встречалось среди женщин обеих групп исследования.

Таблица 7

## Особенности течения настоящей беременности и родов, абс. (%)

	Основная группа(1А, 1Б), n=79	Группа сравнения (1В),n=18	P	ОР	ОШ	$\chi^2$
Острые респираторные вирусные инфекции	18 (22,7)	8 (44,4)	0,08	0,51	0,36	3,505
Гестоз	16 (20,2)	2(11,1)	0,40	1,82	2,03	0,811
Хроническая фето-плацентарная недостаточность	79(100)	16 (88,8)	0,002	1,12	-	8,963
Хроническая фетоплацентарная недостаточность (субкомпенсированная форма)	60 (75,9)	10 (55,5)	0,08	1,36	2,52	3,035
Хроническая фетоплацентарная недостаточность (декомпенсированная форма)	14(17,7)	4 (22,2)	0,68	0,79	0,75	0,196
Маловодие	22(27,8)	2 (11,1)	0,16	2,50	3,08	2,205
Многоводие	13(16,4)	6 (33,3)	0,13	0,49	0,39	2,651
Хроническая	74(93,6)	14 (77,7)	0,03	1,20	4,22	4,399

внутриутробная гипоксия плода						
Кесарево сечение	60(75,9)	16 (88,8)	0,23	0,85	0,39	1,447
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	13(16,4)	2 (11,1)	0,60	1,48	1,57	0,320

Примечание: ОР- относительный риск, ОШ - отношение шанса, р - статистически значимые различия с группой сравнения при помощи  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ).

У каждой пятой беременной женщины основной группы 16 (20,2%) был гестоз. При проведении УЗИ во время беременности плацентарная недостаточность и нарушение плодо-плацентарного кровотока различной степени выявлено в основной группе в 100% случаях ( $p=0,002$ , ОР=1,12). Степень выраженности ХФПН была разной, наличие субкомпенсированой ХФНП у женщин основной группы исследования наблюдалось в 75,9 %, против 55,5% группы сравнения ( $p=0,08$ , ОР=1,36, ОШ=2,52). Декомпенсированная фето-плацентарная недостаточность почти в равной степени была в обеих группах беременных (17,7 % и 22,2% соответственно).

В основной группе маловодие отмечалось в 27,8% случаях, против 11,1% в группе сравнения (ОР=2,50, ОШ=3,08). Многоводие встречалось у 13 (16,4%) женщин основной группы и в 33,3% (6) в группе сравнения.

Хроническая внутриутробная гипоксия плода в основной группе ХВУГП встречалась в 93,6 %, в группе сравнения в 77,7% случаях ( $p=0,03$ , ОР=1,20, ОШ=4,22). Данная характеристика высокой степени ХВУГП подтверждает факт того, что плод страдал антенатально на фоне осложненного течения беременности.

В основной группе асфиксия при рождении отмечалась в 98,7 % случаях (78 детей), в группе сравнения у 8 детей (44,4%) ( $p=0,0001$ ,  $OR=2,22$ ). Средняя оценка по шкале Апгар на первой минуте в основной группе составила  $5,3 \pm 1,6$  баллов (от 1 до 7 балла), к 5 минуте жизни увеличилась до  $6,0 \pm 1,9$  (от 2 до 8 баллов). Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, в данной группе детей тяжелая асфиксия сохранялась и на 5 минуте жизни у 10 детей (12,6%). В группе сравнения при рождении асфиксия отмечалась в 44,4 % (8 детей) случаях, оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни в среднем составила  $5,8 \pm 2,0$  (от 3 до 7 балла). На фоне проведения первичной реанимационной помощи быстро удалось получить положительный эффект, и оценка по Апгар к 5 минуте жизни составляет  $6,6 \pm 1,1$  (от 4 до 8 баллов).

Таким образом, статистически значимыми антенатальными и интранатальными факторами риска рождения недоношенного ребенка являются гестационная анемия ( $OR=3,07$ ,  $OШ=4,15$ ), ХФПН ( $p=0,002$ ,  $OR=1,12$ ), маловодие ( $OR=2,50$ ,  $OШ=3,08$ ), ХВУГП ( $p=0,03$ ,  $OR=1,20$ ,  $OШ=4,22$ ), асфиксия при рождении ( $p=0,0001$ ,  $OR=2,22$ ,  $OШ=9,75$ ).

### **3.2. Характеристика заболеваний органов дыхания у новорожденных детей в раннем неонатальном периоде**

На следующем этапе исследования оценивали тяжесть состояния новорожденных детей и особенности течения раннего неонатального периода.

В ходе исследования 97 новорожденных детей были разделены на группы: 1А ( $n=46$ ) - недоношенные дети с РДСН; 1Б группа ( $n=33$ ) - недоношенные дети с пневмоний; 1В группа ( $n=18$ ) - доношенные новорожденные с транзиторным тахипноэ новорожденных (ТТН).

Тяжесть состояния детей при рождении была обусловлена развитием клиники дыхательной недостаточности. В связи с нарастанием симптомов

дыхательной недостаточности все исследуемые новорожденные в первые часы жизни переведены на ИВЛ.

В группе детей с клинической картиной тяжелого РДСН длительность ИВЛ в среднем составляла  $4,5 \pm 2,5$  дня (от 1 до 12 дней), со средними параметрами вентиляции: давление на выдохе  $3,9 \pm 0,3$  см вод. ст. (от 3 до 4,6 см вод. ст.), давление на вдохе  $20,4 \pm 2,2$  см вод. ст. (от 17 до 26), концентрация кислорода во вдыхаемой смеси больше или равной 40% требовали 12 детей (26%), 34 ребенка (73%) нуждались в кислороде  $FiO_2$  менее 40%. В последующем новорожденные находились на назальных СРАР в средние сроки  $1,3 \pm 0,9$  дней (от 0 до 3 дней), затем оксигенотерапия через назальную маску в сроках  $1,5 \pm 2,1$  дней (максимум 10 дней).

Недоношенные дети с клиникой пневмонии нуждались в ИВЛ от 2,5 до 14 дней, средние сроки вентиляции составили  $5,1 \pm 2,6$  дней, со следующими параметрами: реер  $3,8 \pm 0,4$  см вод. ст., реак  $23,3 \pm 3,6$  см вод. ст., концентрацию кислорода больше или равной 40% проводилась в 33% случаях (11 детей), остальные дети 22 ребенка (66%) имели потребность в кислороде менее 40%. Затем новорожденные после интубации нуждались во вспомогательной вентиляции, длительность неинвазивного спонтанного дыхания под постоянным положительным давлением на выдохе в среднем составила в данной группе  $1,5 \pm 1,4$  дней, максимум 8 дней, затем оксигенотерапия  $1,8 \pm 1,4$  дней через лицевую маску.

При анализе параметров вентиляции третьей группы пациентов отмечено, что в данной группе давление на вдохе в среднем составило  $3,7 \pm 0,3$  см вод. ст., на выходе  $21,4 \pm 2,2$  см вод. ст., с потребностью в кислороде равном или менее 40% у всех исследуемых детей. Сроки проведения аппаратной ИВЛ в данной группе в среднем составила  $2,6 \pm 1,0$  дней, с последующей ранней экстубацией и переводом на неинвазивные методы респираторной терапии. Сроки назального СРАР в



среднем  $0,5 \pm 0,7$  дней, длительность получения кислорода через маску сохранялась в среднем  $2,0 \pm 1,2$  дня.

Таким образом, недоношенные дети, в сравнении с детьми, доношенными, без признаков инфекционного поражения легочной ткани и дефицита сурфактанта, имели статистически значимые отличия по срокам, параметрам ИВЛ и длительности оксигенотерапии (таблица 8).

Таблица 8

**Сроки и параметры оксигенотерапии в исследуемых группах детей  
(Me (25-75 перцентили))**

Группы исследования		Реер см вод. ст.	Реак см вод. ст.	Сроки ИВЛ (дни)	Сроки НСРАР (дни)
1А группа (n=46)	1	4,0 (3,0 - 4,6) $p_{1-2}=0,39$	20,0(18,0–22,0) $*p_{1-2}=0,0006$	4,4 (1-12) $p_{1-2}=0,18$	1 (0 – 3) $p_{1-2}=0,64$
1Б группа (n=33)	2	3,8 (3,0 – 4,7) $p_{2-3}=0,78$	23,3(20,0– 26,0) $p_{2-3}=0,11$	5,1(2,5– 14) $*p_{2-3}=0,0002$	1,5 (0 – 8) $*p_{2-3}=0,02$
1В группа (n=18)	3	4,0(3,0 – 4,0) $p_{1-3}=0,33$	20,0(20,0– 23,0) $p_{1-3}=0,29$	2,5(1,5 – 5) $*p_{1-3}=0,005$	1 (0 – 2) $*p_{1-3}=0,03$

Примечание: \*p – статистически значимая разница между группами ( $p_{1-2}$ -сравнение между 1А и 1Б группами,  $p_{2-3}$  сравнение между 1Б и 1В группами,  $p_{1-3}$  сравнение между 1А и 1В группами) при помощи критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ )

Из представленной таблицы видно, что недоношенные дети (1Б группа) с воспалительными изменениями в легочной ткани и незрелостью легких первоначально имеют более высокое давление на вдохе 23,3 см вод. ст. (от 20,0 до 26,0 см вод. ст.). В дальнейшем отмечаем, что длительность вентиляции и оксигенотерапии недоношенных детей с РДСН и пневмонией более

продолжительная, чем в группе детей с ТТП. Данные результаты подтверждают тяжелую дыхательную недостаточность, обусловленную незрелостью ребенка, прежде всего незрелостью системы сурфактанта и развитием воспалительного процесса в легких, что требует так называемых «жестких» параметров ИВЛ. В ряде случаев у недоношенных детей при проведении респираторной терапии отмечалось осложнение в виде синдром утечки воздуха: пневмоторакс – у 5 детей, в том числе у 1-го пневмоторакс в сочетании с пневмомедиастинумом, чаще данный вид осложнений в 1А группе (3 ребенка) с клиникой РДСН.

Состояние всех детей после рождения тяжелое, дети находились в отделении реанимации, проводилась интенсивная терапия и комплекс лабораторных и инструментальных исследований. На рентгенограммах органов грудной клетки у детей с клиникой РДСН чаще всего отмечалось снижение пневматизации легочных полей, обогащение легочного рисунка, «воздушная бронхограмма». Новорожденные 1Б группы исследования имели клинику тяжелой неонатальной пневмонии, на рентгенограммах отмечалось усиление легочного рисунка, наличие инфильтративных теней. Рентгенологическая картина ТТН проявлялась усилением сосудистого рисунка и признаками гиперэрации легких.

Оценка центральной гемодинамики у новорожденных детей осуществлялась при проведении динамической ЭхоКГ с доплерографией. В группе детей с РДСН отмечено умеренное повышение давления в легочной артерии, показатели среднего систолического давления в легочной артерии (СДЛА) по Kitabatake составляли в данной группе  $28,8 \pm 9,1$  мм. вод. ст., в группе детей с неонатальной пневмонией показатель статистически не отличался от предыдущей группы и составил  $28,7 \pm 10,7$  мм. вод. ст. В 1В группе показатель давления составил  $31,7 \pm 11,1$  мм. рт. ст., статистической разницы между группами не отмечено.

В группах новорожденных детей изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (таблица 9) представлены персистенцией фетальных коммуникаций. Функционирующее открытое овальное окно (ФОО) у детей 1 группы было в 65,3%, во 2 группе в 72,7%, в 3 группе детей в 77,7%. Открытый артериальный проток (ОАП) чаще был в группах недоношенных детей. В дальнейшем у всех детей артериальный проток закрылся спонтанно.

Таблица 9

## Показатели ЭКГ, ЭхоКГ у исследуемых групп, абс. (%)

	1А группа, n=46	1Б группа, n=33	1В группа, n=18	$\chi^2$
	1	2	3	
ФОО	26(65,3) p <sub>1-3</sub> = 0,23	24(72,7) p <sub>2-3</sub> =0,76	14 (77,7)	*2,494 **0,156
ОАП	12 (26,0) p <sub>1-3</sub> =0,33	7(21,2) p <sub>2-3</sub> =0,49	2 (11,1)	*1,698 **0,818
Снижение сократительной способности миокарда	12 (26,0) p <sub>1-3</sub> = 0,65	3(9,0) p <sub>2-3</sub> =0,06	6(33,3)	*0,336 **4,710
Диастолическая дисфункция миокарда	12(26,0) p <sub>1-3</sub> =0,65	3 (9,0) p <sub>2-3</sub> =0,06	6 (33,3)	*0,336 **4,710
Нарушение реполяризации	25 (54,3) p <sub>1-3</sub> =0,24	14 (42,4) p <sub>2-3</sub> =0,62	6 (33,3)	*2,288 **0,404

Примечание: \*  $\chi^2$ - отношение между 1А и 1В группой, \*\*  $\chi^2$  - отношение между 1Б и 1В группой. \* $p_{1-3}$ ,  $p_{2-3}$ – статистически значимая разница 1А и 1Б групп с 1В группой при помощи  $\chi^2$ , ( $p < 0,05$ )

Дети с клиникой РДСН довольно часто, в 26,0% случаях имели проявления транзиторной дисфункции миокарда, в виде снижения сократительной способности миокарда, диастолической дисфункции обоих желудочков.

Таким образом, при анализе изменений сердечно-сосудистой системы по данным ЭхоКГ и ЭГК, выявлены нарушения, проявляющиеся транзиторной дисфункцией миокарда, наличием фетальных коммуникаций, в группах недоношенных детей, вероятно обусловлены перенесенной гипоксией и развитием дыхательной недостаточности после рождения.

У всех новорожденных детей течение дыхательной недостаточности сочеталось с перинатальным поражением ЦНС (гипоксически-ишемического, гипоксически-геморрагического, токсико-метаболического и/или инфекционного генеза). В раннем неонатальном периоде у детей 1А и 1Б групп наблюдалось преимущественно гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС (в форме внутрижелудочкового кровоизлияния 1–3-й ст., с развитием перивентрикулярного отека (ПВО) умеренного (++) или выраженного (+++)), в 1В группе новорожденных встречался гипоксически-ишемический вариант перинатального поражения ЦНС, частота ВЖК в этой группе составляла 11,1 % (таблица 10).

**Таблица 10**

**Показатели НСГ у исследуемых групп, абс. (%)**

	1А группа, n=46	1Б группа, n=33	1В группа, n=18	$\chi^2$
	1	2	3	
ВЖК1- степени	5 (10,8)	8 (24,2)	2 (11,1)	*0,001

	$p_{1-3} > 0,05$	$p_{2-3} > 0,05$		**1,274
ВЖК 2 степени	9 (19,5) $p_{1-3} > 0,05$	9(27,2) $*p_{2-3} < 0,05$	0	*4,098 **5,961
ВЖК 3 степени	1 (2,7) $p_{1-3} > 0,05$	1(3,0) $p_{2-3} > 0,05$	0	*0,398 **0,556
ПВО (+)	4(8,6) $p_{1-3} > 0,05$	2 (6,0) $p_{2-3} > 0,05$	4 (22,2)	*2,164 **2,931
ПВО (++)	14 (30,4) $*p_{1-3} < 0,01$	13 (39,3) $*p_{2-3} < 0,01$	12 (66,6)	*7,041 **7,041
ПВО (+++)	11 (23,9) $*p_{1-3} < 0,05$	11(33,3) $*p_{2-3} < 0,01$	0	*5,198 **5,198
ПВЛ	21 (45,6) $*p_{1-3} < 0,01$	6 (18,1) $p_{2-3} > 0,05$	0	*12,231 **3,709

Примечание: \*  $\chi^2$ - отношение между 1А и 1В группой, \*\*  $\chi^2$  - отношение между 1Б и 1В группой.  $*p_{1-3}, p_{2-3}$  – статистически значимая разница 1А и 1Б групп с 1В группой при помощи  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ )

В раннем неонатальном периоде поражение ЦНС проявлялось синдромом угнетения, в некоторых случаях – судорожным синдромом и синдромом вегетовисцеральных дисфункций. В последующем в группах недоношенных детей сформировалась перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) с частотой 45,6% в группе детей с РДСН ( $p=0,001$ ) и в 18,1% детей с неонатальными пневмониями. Из сопутствующих заболеваний встречались конъюгационная гипербилирубинемия (78%) и анемия (17%).

В связи с морфофункциональной незрелостью дыхательной системы и дефицитом сурфактанта в легких недоношенным детям 1А и 1Б групп с

заместительной целью после рождения введен экзогенный сурфактант (Куросурф) эндотрахеально. Терапию получили 32 (69,5 %) недоношенных детей 1А группы и 20 (60,6%) новорожденные 1Б группы исследования. Дети 1В группы данный препарат не получали. Статистической разницы по частоте введения «Куросурфа» между 1А и 1Б группами недоношенных детей не отмечено.

Таким образом, проведенный анализ клинико-инструментальной картины болезней бронхолегочной системы у новорожденных в раннем неонатальном периоде показал, что тяжесть дыхательной недостаточности зависит от многих факторов.

Недоношенные дети (1А,1Б групп) с дефицитом сурфактанта и воспалительным инфекционным процессом в легком имели статистически значимые отличия по степени тяжести дыхательной недостаточности с группой 1В, что отражалось на сроках, методах и параметрах оксигенотерапии. Детей с РДСН ( $p=0,005$ ) и пневмонией ( $p=0,0002$ ) в сравнении с группой сравнения имели более длительные сроки ИВЛ, сроки назального СРАР ( $p=0,02$  и  $p=0,03$  соответственно). При оценке параметров ИВЛ отмечено, что более жесткие параметры (давление на вдохе от 20,0 до 26,6 см вод. ст.) имели недоношенные дети с клиникой пневмонии ( $p=0,0006$ ).

Дыхательная недостаточность у недоношенных детей, усугублялась наличием сопутствующей патологии. У детей с РДСН имело место поражение ЦНС, в виде стойких изменений по данным НСГ (ПВО++), с последующим формированием ПВЛ ( $p<0,05$ ). У недоношенных детей с пневмонией чаще отмечались изменения в виде ВЖК 2 степени в 24,2 % случаях, в 33,3%случаях ПВО (++++) по данным НСГ ( $p<0,01$ ).

Тяжелая дыхательная недостаточность в группах недоношенных детей, вероятно, обусловлена гипоксией как в антенатальном (беременность на фоне

анемии, ХФПН, маловодия, ХВУГП), так и в интранатальном (асфиксия) периодах, а так же незрелостью легочной ткани у данной категории детей.

### 3.3. Анализ конденсата выдыхаемого воздуха у новорожденных детей с патологией органов дыхания в раннем неонатальном периоде

В нашем исследовании отмечено, что по содержанию  $\text{NO}_2$  внутри исследуемых групп статистической разницы не выявлено (таблица 11).

**Таблица 11**

#### Содержание метаболитов оксида азота в КВВ у новорожденных детей (Ме (25; 75 перцентили))

Показатели (ммоль/л)	1А группа, n=39	1Б группа, n=33	1В группа, n=18
$\text{NO}_2$	7,56 (5,56; 9,79)	7,02 (5,94; 9,95)	6,61 (6,40; 7,56)
$\text{NO}_3$	2,45* (1,00; 4,81) p=0,004	3,20* (0,97; 5,11) p=0,002	0,63 (0,49; 1,47)
$\text{NO}_x$	10,00(7,44; 13, 27)	11,50*(8,87; 12,90) p=0, 01	8,65 (7,17; 10,17)
$\text{NO}_2/\text{NO}_3$	1,9* (1,34; 6,58) p=0,02	1,8* (1,17; 7,11) p=0,008	13,1 (9,44; 16,49)

Примечание: p\* - статистическая значимая разница с группой детей с ТТН критерий Манна-Уитни ( $p < 0,05$ )

Показатель нитратов в КВВ у недоношенных детей с РДСН и пневмонией статистически отличался от группы детей с ТТН, в сторону увеличения в среднем в 4,4 раза ( $p=0,004$ ,  $p=0,002$ ). Суммарное значение  $\text{NO}_x$  повышено за счет нитритов у недоношенных детей. Статистическая разница суммарного значения  $\text{NO}_x$  отмечена между детьми с пневмонией и ТТН ( $p=0,008$ ). В группах

новорожденных детей независимо от респираторной патологии преобладают нитриты. При анализе отношения  $\text{NO}_2/\text{NO}_3$  в группах недоношенных детей (1А и 1Б группы) данный показатель составил 1,9:1 и 1,8:1 соответственно. В группе доношенных детей с ТТН показатель представлен 13,1:1 также за счет преобладания нитритов ( $p=0,02$ ,  $p=0,008$ ).

Таким образом, у новорожденных детей с различной респираторной патологией (РДСН, пневмония, ТТН) в КВВ преобладают нитриты. У недоношенных детей в КВВ с РДСН ( $p=0,004$ ) и пневмонией ( $p=0,002$ ) статистически выше уровень нитратов, в сравнении с доношенными детьми с клиникой транзиторного тахипноэ.

На следующем этапе исследовали состояние жирнокислотного состава КВВ: миристиновой ( $\text{C}_{14:0}$ ), пентадекановой ( $\text{C}_{15:0}$ ), пентадеценовой ( $\text{C}_{15:1}$ ), пальмитиновой ( $\text{C}_{16:0}$ ), пальмитолеиновой ( $\text{C}_{16:1}$ ), гептадекановой ( $\text{C}_{17:0}$ ), гептадеценовой ( $\text{C}_{17:1}$ ), стеариновой ( $\text{C}_{18:0}$ ), олеиновой ( $\text{C}_{18:1}$ ), линолевой ( $\text{C}_{18:2\omega6}$ ),  $\alpha$ -линоленовой ( $\text{C}_{18:3\omega3}$ ),  $\gamma$ -линоленовой ( $\text{C}_{18:3\omega6}$ ), гадолеиновой ( $\text{C}_{20:0}$ ), дигомо- $\gamma$ -линоленовой ( $\text{C}_{20:3\omega6}$ ), арахидоновой ( $\text{C}_{20:4\omega6}$ ) (таблица 12).

Таблица 12

**Определение жирнокислотного состава липидов в конденсате выдыхаемого воздуха у новорожденных детей при различной патологии  
Ме (25-75перцентили)**

Показатели (ммоль/л)	1А группа, n=35	1Б группа, n=27	1В группа, n=18
	1	2	3
Миристиновая ( $\text{C}_{14:0}$ )	5,1(3,0 - 6,0)	5,3 (3,1- 6,4)	4,7 (2,9-6,2)
Пентадекановая ( $\text{C}_{15:0}$ )	2,0(1,1-- 2,5)	2,0 (1,1- 2,6)	1,8 (0,5-2,0)
Пентадеценовая ( $\text{C}_{15:1}$ )	0,6* (0,5 – 1,3) $p_{1-3}=0,04$	0,6 (0,4-1,3)	0,5 (0,3– 0,8)



Пальмитиновая (C16:0)	25,4* (23,7- 27,0) $p_{1-3}=0,05$	25,7(23,9- 29,0)	28,1 (24,0- 36,4)
Пальмитолеиновая (C16:1)	5,5* (3,8 - 6,7) $p_{1-3}=0,01$	4,8 (2,8-6,2)	3,5(0,7-5,6)
Гептадекановая (C17:0)	0,8* (0,3- 1,1) $p_{1-3}=0,03$	0,8 (0,3 – 1,8)	0,2 (0,2 - 0,9)
Гептадеценовая (C17:1)	1,3(1- 8,1)	1,3* (1,0- 4,8) $p_{2-3}=0,04$	1,1(0,2-1,3)
Стеариновая (C18:0)	16,7 (12,8-18,1)	17,7 (14,1- 18,9)	15,3 (12,6-8,4)
Олеиновая (C18:1)	14,9 (12,4 – 17,6)	15,1(13,5– 19,4)	14,0 (12,0- 18,4)
Линолевая (C18:2)	11,6 (7,6 - 16,3)	11,0 (7,4- 13,9)	10,7(6,2- 15,4)
α-линоленовая (C18:3ω3)	1,7* (0,5 -2,4) $p_{1-3}=0,04$	1,5 (0,6 – 2,2)	1,3 (0,5- 1,8)
γ-линоленовой (C18:3ω6)	2,3* (0,9 – 4,3) $p_{1-3}=0,04$	1,4 (0,8- 2,9)	0,9 (0,3- 1,1)
Гадолеиновая (C20:0)	2,5 (0,5 – 4,7)	2,4(0,8 – 5,0)	1,7 (0,5-3,8)
Дигомо-γ-линоленовой (C20:3)	1,4 (0,9- 3,9)	1,5 (1,0- 3,6)	1,5 (1,4- 1,6)
Арахидоновая (C20:4)	2,3 (1,9-4,2)	3,6 (2,3-4,9)	2,8 (2,1 - 3,7)

Примечание:  $p^*$  - статистически значимая разница 1А и 1Б групп в сравнении с 1В группой при помощи критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ )

Исследование жирнокислотного состава конденсата выдыхаемого воздуха расширяют представление о характере метаболических сдвигов, протекающих в респираторной системе. При изучении жирнокислотного состава КВВ у новорожденных детей установлено, что содержание насыщенных и ненасыщенных жирных кислот у детей исследуемых групп имеют ряд особенностей.

У детей с клиникой РДСН и неонатальной пневмонией отмечается уменьшение элиминации с выдыхаемым воздухом пальмитиновой (C16:0) кислоты в сравнении с 1В группой. Это обстоятельство может свидетельствовать либо о нарушениях процессов утилизации пальмитата, либо о дефекте включения его в процессы синтеза фосфолипидов сурфактанта.

Содержание других жирных кислот в КВВ у недоношенных детей 1А и 1Б групп исследования чаще всего было увеличено по сравнению с доношенными детьми.

Показатель пентадеценовой кислоты (C15:1) у детей с РДСН в 1,2 раза выше в сравнении с 1В группой ( $p=0,04$ ). Подобная картина отмечена в показателях других кислот, так содержание пальмитолеиновой (C16:1) кислоты увеличено в 1,6 раз ( $p=0,01$ ), гептадекановой (C17:0) кислоты в 3 раза ( $p=0,03$ ),  $\gamma$ -линоленовой (C18:3 $\omega$ 6) кислоты в 2,5 раз ( $p=0,04$ ) в сравнении с группой детей с ТГН.

Такая же закономерность отмечается и у детей с клиникой неонатальной пневмонии в отношении гептадеценовой (C17:1) кислоты, уровень данной кислоты выше в 1,2 раза ( $p=0,04$ ) в сравнении с 1В группой.

В группе полиненасыщенных жирных кислот у недоношенных детей, у которых с рождения развился РДСН либо пневмония уровень линолевой (C18:2), альфа-линоленовой (C18:3 $\omega$ 3), гадолеиновой (C20:0) кислот в конденсате выдыхаемого воздуха был выше, в сравнении с группой контроля, однако статистическая разница отмечена только в отношении  $\gamma$ -линоленовой (C18:3 $\omega$ 6) кислоты у детей с РДСН ( $p=0,04$ ). Показатель  $\gamma$ -линоленовой (C18:3 $\omega$ 6) КВВ данной группе детей был в 2,5 раза выше, в сравнении с группой доношенных детей с ТГН.

Таким образом, изменения жирнокислотного состава липидов в конденсате выдыхаемого воздуха у новорожденных детей с различной респираторной

патологией имеет разнонаправленный характер. У детей с клиникой тяжелого РДСН и неонатальной пневмонией в КВВ чаще всего отмечается некоторое повышение содержания насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, при этом замечено снижение уровня пальмитиновой кислоты.

Возможно, дефицит определенных классов ПНЖК объясняется их использованием в качестве субстратов перекисного окисления липидов (ПОЛ), которое, отмечается у новорожденных детей на инвазивной респираторной поддержке. Дисбаланс ПНЖК в сторону увеличения некоторых полиненасыщенных жирных кислот в конденсате можно объяснить гипервентиляцией во время ИВЛ и повышенной потерей сурфактанта, что больше всего отмечено у недоношенных детей с РДСН и неонатальными пневмониями.

Таким образом, в ходе исследования была проведена оценка характера воспалительного процесса в легких у новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции в раннем неонатальном периоде с помощью определения метаболитов оксида азота и жирнокислотного состава в КВВ.

#### **3.4. Маркеры воспаления в трахеобронхиальном аспирате недоношенных детей с патологией органов дыхания в раннем неонатальном периоде**

У недоношенных детей с клиникой РДСН (1А группа) и у детей с пневмонией (1Б группа), находящихся на ИВЛ оценили некоторые маркеры воспаления в трахеобронхиальном аспирате. Аспират собирали на 5-7 сутки жизни.

Результаты исследования показали, что у детей в трахеобронхиальном аспирате независимо от заболевания обнаружена эластаза нейтрофилов. При сравнении групп недоношенных детей данный показатель не имел статистической разницы (таблица 13).

Таблица 13

**Содержание эластазы нейтрофилов и аутоантитела к эластазе в трахеобронхиальном аспирате у недоношенных детей (Ме (25-75 перцентили))**

	<b>1А группа, n=24</b>	<b>1Б группа, n=18</b>	<b>P</b>
Эластаза нейтрофилов, нг/мл	1,33 (1,22 – 1,57)	1,38 (1,25– 1,57)	0,25
Аутоантитела к эластазе нейтрофилов, Е/мл	1,47(1,32– 1,71)	1,37(1,18 – 1,61)	0,82

Примечание: p\* - статистически значимая разница в сравниваемых группах при помощи критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ )

Уровень антител к эластазе в ТБА так же не отличался в сравниваемых группах исследования и не превышал референсное значение (до 10 Е/мл).

Вероятно, представленные данные подтверждают факт наличия воспаления (инфекционное и неинфекционное) в легочной ткани у недоношенных детей.

В группах недоношенных детей с респираторной патологией оценили показатели иммунитета в трахеобронхиальном аспирате. При анализе полученных результатов отмечено, что иммуноглобулины А, М, G, и подклассы IgG в трахеобронхиальном аспирате у исследуемых групп наблюдались в малых концентрациях, IgE отсутствовал. При сравнении уровня иммуноглобулинов замечено, что у детей с респираторным дистресс-синдромом имеет место низкий уровень IgA ( $p=0,003$ ), в сравнении с детьми 1 Б группы (таблица 14). Вероятно, данный уровень показывает с одной стороны, что у недоношенного ребенка с малым гестационным возрастом (дети с РДСН имели средний срок гестации  $30,8 \pm 2,3$  недели) в отличие от детей группы сравнения ( $32,0 \pm 3,0$  недели) имеют дефицит IgA в раннем неонатальном периоде. С другой стороны, возможно, объясняет снижение защитной функции респираторной системы у недоношенного ребенка. Уровень IgG и субпопуляции IgG2 у детей с клиникой респираторного

дистресс-синдрома в ТБА ниже, чем в группе сравнения, однако статистической разницы не отмечено.

Таблица 14

**Определение концентрации иммуноглобулинов А, М, G, Е и подклассов IgG в трахеобронхиальном аспирате у недоношенных детей (Me (25-75 перцентили))**

Показатели мг/мл	1А группа, n= 24	1Б группа, n= 18	Р
IgA	0,05* (0,01-0,09)	0,19 (0,06- 0,30)	0,003
IgM	0,02 (0,01-0,02)	0,02 (0,01 – 0,02)	0,65
IgG	0,05 (0,03 – 0,07)	0, 07 (0,03 – 0,11)	0,74
IgG1	0,01 (0,01– 0,02)	0,01 (0,008- 0,02)	0,57
Ig G2	0,01(0,01– 0,01)	0,01 (0, 01 – 0,02)	0,08
IgG3	0,01 (0,006 -0,021)	0,02 (0,009 – 0,02)	0,91
IgG4	0,007(0,001–0,007)	0,007 (0,003 – 0,01)	0,82

Примечание: р\* - статистически значимая разница в сравниваемых группах при помощи критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ )

### **3.5. Факторы риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей**

В дальнейшем при решении поставленных задач проанализировано 189 историй болезней детей в постнеонатальном периоде (от 28 дней жизни до 4 месяцев), которые разделены на 2 группы. Основную группу (2А) составил 121 недоношенный ребенок (79 мальчиков и 42 девочки) с клиническим диагнозом бронхолегочной дисплазий. Согласно критериям оценки степени тяжести [28, 127] хроническая патология распределилась следующим образом: легкая степень тяжести встречалась у 14 (11%) детей, средняя степень у 77 (64%) детей и тяжелая – у 30 (25%) детей.

В группу 2Б включено 68 недоношенных детей (33 мальчика и 35 девочек), у которых не сформировалась бронхолегочная дисплазия.

Проведен ретроспективный анализ медицинской документации с целью определения значимых факторов риска развития БЛД у недоношенных детей. В анализ включены антенатальные и постнатальные факторы.

Дети 2А группы родились у женщин, средний возраст которых составил 27 (16;39) лет, в группе 2Б – 26 (19;36) лет. Количество беременностей в группе детей с БЛД в среднем - 3 (1;13), родов 2 (1;6), в группе сравнения 2 (1;6), 1 (1;6) соответственно. Настоящая беременность у женщин исследуемых групп протекала на фоне соматической патологии (таблица 15).

Таблица 15

**Структура патологии матерей обследованных детей, абс (%)**

<b>Соматические заболевания</b>	<b>2А группа, n=121</b>	<b>2Б группа, n=68</b>	<b>р</b>	<b>ОР</b>	<b><math>\chi^2</math></b>
Сердечно-сосудистая патология	19 (15,7)	7 (10,2)	0,45	1,52	1,073
Железодефицитная анемия	22*(18,1)	5 (7,3)	0,04	2,47	4,169
Пиелонефрит	33 (27,2)	13 (19,1)	0,20	1,42	1,572
ОРВИ во время беременности	20(16,5)	5 (7,3)	0,05	2,36	3,194
Неспецифический кольпит	18 (14,8)	6 (8,8)	0,23	1,68	1,439

Примечание: ОР- относительный риск между 2А и 2Б группой, \*р– статистически значимая разница между группами при помощи  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ )

В группе детей формирования БЛД факторами риска в антенатальном периоде явились заболевания женщин во время беременности: гестационная анемия ( $p=0,04$ , ОР=2,47).

Факторы риска формирования БЛД с учетом антенатального и интранатального анамнеза представлены в таблице 16. В группе детей, у которых в последующем развилась БЛД, отмечался гестоз тяжелой степени у 15 женщин (12,3%), в группе сравнения - у 3-х беременных (4,4%).

При проведении УЗИ во время беременности плацентарная недостаточность и нарушение плодно-плацентарного кровотока выявлена у женщин основной группы исследования в 68,5% (83 женщины) и у 34 (50%) беременных в группе сравнения ( $p=0,01$ ,  $OR=1,37$ ). Декомпенсированная форма ХФПН не имела статистической разницы между группами, отмечалась в 7,4% и 2,9% случаях ( $OR=2,52$ ). В основной группе относительно часто встречалось маловодие ( $OR=1,20$ ) (таблица 16).

Таблица 16

**Факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии в антенатальном и интранатальном периодах, абс. (%)**

	2А группа, n=121	2Б группа, n=68	p	OR	$\chi^2$
Гестоз средней степени	13 (10,7)	6 (8,8)	0,67	0,91	0,178
Гестоз тяжелой степени	15 (12,3)	3 (4,4)	0,07	2,80	3,221
ХФПН субкомпенсированная	83* (68,5)	34 (50)	0,01	1,37	6,383
ХФПН декомпенсированная	9 (7,4)	2 (2,9)	0,20	2,52	1,606
Маловодие	15 (12,3)	7(10,2)	0,66	1,20	0,187
Многоводие	12 (9,9)	7 (10,2)	0,93	0,96	0,007

ЗВУР	33* (27,2)	10(14,7)	0,04	1,85	3,912
ХВУГП	91* (75)	33(48,5)	0,0002	1,54	13,731
ПОНРП	15 (12,3)	5 (7,3)	0,27	1,68	1,170
Роды путем кесарева сечения	64 (52,8)	29 (42,6)	0,17	1,24	1.828

Примечание: ОР- относительный риск между 2А и 2Б группой, \*р– статистически значимая разница между группами при помощи  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ )

Установлено, что ХВУГП статистически чаще развивалась у детей основной группы ( $p=0,0002$ ). Наиболее часто синдром задержки внутриутробного развития плода (ЗВУР) был в группе детей, сформировавших БЛД, 33 (27,2%) ребенка, против 10 (14,7%) в группе сравнения ( $p=0,04$ ). При этом ЗВУР 3 степени встречалась у 9 (7,4%) детей, развивших в дальнейшем БЛД ( $p= 0,02$ ).

Практически в половине случаев (49,21%) у женщин в исследуемых группах беременность закончилась родоразрешением путем операции кесарева сечения. Большая часть женщин оперированы по экстренным показаниям, в связи с осложненным течением беременности и ухудшением состояния плода. Оперативное родоразрешение (ОР=1,24) и прогрессирующая отслойка плаценты (ОР=1,68) относительно часто были в основной группе.

Таким образом, наличие соматической заболеваемости у женщин, осложненное течение беременности, способствовало неблагоприятным условиям развития плода и рождению недоношенного ребенка. Для формирования БЛД в группе недоношенных детей статистически значимыми факторами риска в антенатальном периоде явились: анемия ( $p < 0,05$ , ОР=2,47), ХФПН субкомпенсированная ( $p < 0,05$ , ОР=1,37), ХВУГП ( $p < 0,01$ , ОР=1,54), ЗВУРП ( $p < 0,05$ , ОР=1,85).

На следующем этапе нами изучено течение раннего неонатального периода у недоношенных детей. Состояние при рождении у всех недоношенных детей



оценено как тяжелое, обусловлено развитием дыхательной недостаточности с первых часов жизни, неврологическими проявлениями (симптом угнетения ЦНС, реже в сочетании с судорожным синдромом), морфофункциональной незрелостью на фоне недоношенности (таблица 25). Оценка по шкале Апгар на первой минуте у детей основной группы составила  $4,8 \pm 1,8$  баллов, в группе сравнения  $6,07 \pm 1,6$  баллов ( $p=0,000005$ ), к 5 минуте на фоне проведения первичной реанимационной помощи оценка повысилась в основной группе до  $6,02 \pm 1,6$  и до  $6,83 \pm 1,4$  в группе сравнения ( $p=0,00003$ ). Асфиксия усугубляет состояние тяжести ребенка при рождении и является одним из факторов риска тяжелого РДСН и поражения центральной нервной системы.

Клиническая картина РДСН развивалась у 132 детей (69,8%) в течение первых часов жизни после рождения в виде прогрессирования дыхательной недостаточности: одышка 70-90 дыхательных движений в минуту, усиление цианоза, в легких на фоне неравномерно ослабленного дыхания, крепитирующие хрипы. В группе детей, сформировавших БЛД РДСН развился в 84,2 % случаев, тяжелой степени у 80 детей (66,1%), в группе сравнения у 5 (7,3%) пациентов ( $p < 0,05$ , ОР=8,9).

Экзогенный сурфактант после рождения получили всего 100 детей (52,9%), так в 2А группе 80 (66,1%) новорожденных, в 2Б группе – 20 (29,4%) детей ( $p < 0,05$ ). Однако, не смотря на применение «Куросурфа», в группе недоношенных развилась БЛД.

В связи с развитием тяжелой дыхательной недостаточности новорожденные дети требовали проведения ИВЛ, чаще в 2А группе 114 (94,2%) младенцев, в группе сравнения ИВЛ проводилась у 34 (50%) новорожденных ( $p < 0,05$ , ОР=1,88). При оценке сроков вентиляции, отмечено, что более длительная ИВЛ у детей основной группы, средние сроки составили  $8,8 \pm 2,1$  дней, в группе сравнения  $2,7 \pm 1,1$  дней, что является одним из прогностических факторов риска для

формирования БЛД ( $p < 0,05$ ). Обращает на себя внимание, что дети у которых сформировалась БЛД за период нахождения в стационаре в 30 случаях (24,7%) имели факт повторных реинтубаций, по поводу дыхательной недостаточности, против 5 (7,3%) случаев в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Так же в группе детей развивших БЛД имело место осложнение ИВЛ, в виде развития пневмоторакса у 4 младенцев. После инвазивной вентиляции 78 (64,4%) новорожденным проводилась ВВЛ назальный СРАР, средние сроки составили  $3,4 \pm 1,9$  дней в группе детей с БЛД, против  $1,7 \pm 0,4$  дней в группе сравнения ( $p = 0,007$ ), в дальнейшем 102 (84,2%) ребенка требовали пролонгированной оксигенотерапии через маску в средние сроки  $18,7 \pm 6,1$  дней дети основной группы и  $3,6 \pm 1,0$  дня младенцы группы сравнения ( $p < 0,05$ ).

В раннем неонатальном периоде недоношенные дети имели неврологические нарушения, гемодинамические проблемы, дисфункцию желудочно–кишечного тракта, геморрагический синдром (таблица 17).

Таблица 17

**Клиническая характеристика недоношенных детей в раннем неонатальном периоде, абс.(%)**

Симптом	2А группа, n=121	2Б группа, n=68	P	ОР	$\chi^2$
Брадикардия	10(8,2)	5(7,3)	0,83	1,12	0,050
Тахикардия	15(12,3)	8(11,7)	0,89	1,05	0,016
Гиповолемия	30 (24,7)	9 (13,2)	0,05	1,87	3,551
Угнетение ЦНС	96*(79,3)	38(55,8)	0,0006	1,41	11,610
Возбуждение ЦНС	14 (11,5)	9(13,2)	0,73	0,87	0,113
Неонатальные судороги	21* (17,3)	4 (5,8)	0,05	2,95	4,993

Геморрагический синдром: ЖКТ	13 (10,7)	5(7,3)	0,44	1,46	0,581
Геморрагический синдром: легочное кровотечение	13 (10,7)	0	0,01		7,845
Пневмоторакс	4(3,3)	0	0,05		2,297
Функциональные нарушения ЖКТ	32 (26,4)	12(17,6)	0,16	1,49	1,887

Примечание: ОР- относительный риск между 2А и 2Б группой, \*р–статистически значимая разница между группами при помощи  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ )

Неврологическая симптоматика отмечалась в виде синдрома угнетения ЦНС у 96 (79,3%) детей основной группы и 38 (55,8%) младенцев группы сравнения ( $p=0,0006$ ), в меньшей степени имел место синдром возбуждения в 11,5% (14) случаях и в 13,2% (9) соответственно. Статистически значимый судорожный синдром у 21 (17,3%) ребенка, которые в дальнейшем имели БЛД ( $p=0,05$ , ОР=2,95), против 4 (5,8%) детей группы сравнения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы в обеих группах, тахикардия (12,3% и 11,7%), реже встречалась брадикардия (8,2% и 7,3%), однако гиповолемия, требующая коррекции чаще была у детей у 30 (24,7%) детей с БЛД ( $p>0,05$ ), против 5 (7,3%) младенцев группы сравнения.

Геморрагические нарушения в виде желудочно–кишечного кровотечения имели место в исследуемых группах в равной степени (10,7% и 7,3% соответственно). В неонатальном периоде у недоношенных детей нами была выявлена сочетанная патология (таблица 18).

Таблица 18

## Сопутствующая патология недоношенных детей, абс.(%)

Заболевание	2А группа, n=121	2Б группа, n=68	P	ОР	$\chi^2$
Неонатальная пневмония	72(59,5)	37 (54,4)	0,49	1,09	0,462
Анемия, в том числе тяжелая	101(83,4) 40* (33,0)	56(82,3) 9( 13,2)	0,84 0,002	1,01 2,49	0,039 8,907
Гипоксически – ишемическое поражение ЦНС	62 (51,2)	55* (80,8)	0,0001	0,63	16,221
ВЖК, в том числе 3 степени	44 (36,3) 15* (12,3)	18 (26,4) 3 (4,4)	0,16 0,05	1,37 2,80	1,933 4,755
ПВЛ	16*(13,2)	2 (2,9)	0,02	4,49	5,341
Натальная травма ШОП	15 (12,3)	30*(44,1)	0,0001	0,28	21,148
Вторичная гидроцефалия	13 (10,7)	2 (2,9)	0,05	3,65	3,627
Гипертензионный синдром	29* (23,9)	6 (8,8)	0,01	2,72	6,616
Судорожный синдром	13 (10,7)	3 (4,4)	0,13	2,43	2,253
Некротический энтероколит 2- 3 стадии	23(19)	12 (17,6)	0,81	1,07	0,053

Тимомегалия, в том числе II - III степени	40 (33,0)	21 (30,8)	0,75	1,07	0,094
	18 (14,8)	7 (10,2)	0,37	1,44	0,672

Примечание: ОР- относительный риск между 2А и 2Б группой, \*р– статистически значимая разница между группами при помощи  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ )

Полученные данные свидетельствуют, что недоношенные дети в раннем возрасте имели сочетанную, тяжелую патологию, которая усугубляла состояние здоровья пациентов.

Тяжесть состояния детей усугублялась поражением ЦНС, при этом в группе детей с БЛД отмечалось гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС в форме ВЖК, в том числе 3 степени ( $p=0,05$ , ОР=2,80), с развитием гипертензионного синдрома ( $p=0,01$ , ОР=2,72), формирование ПВЛ ( $p<0,05$ ), а в группе сравнения у недоношенных гипоксически-ишемическое поражение ЦНС ( $p<0,0001$ ) в сочетании с травмой ШОП ( $p<0,01$ ).

Состояние детей 2А группы усугублялось развитием анемии, у 40 (33,0%) детей с БЛД была тяжелой степени ( $p=0,002$ , ОР=2,49), требовала коррекции, в том числе проведена гемотрансфузия. В данном исследовании показано, что дети с развившейся БЛД имели в неонатальном периоде тяжелую и средней степени тяжести анемию и получали лечение (таблица 19).

**Таблица 19**

**Лечение анемии недоношенных детей, абс. (%)**

Препарат	2А группа, n=121	2Б группа, n=68	P	ОР	$\chi^2$
Гемотрансфузия	40* (33,0)	9 (13,2)	0,002	2,49	8,907
Препараты железа	80* (66,1)	34 (50)	0,02	1,32	4,724

Эритропоэтины	78* (64,4)	23 (33,8)	0,0001	1,90	16,425
---------------	------------	-----------	--------	------	--------

Примечание: ОР- относительный риск между 2А и 2Б группой, \*р– статистически значимая разница между группами при помощи  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ )

В биохимическом анализе крови (таблица 20) в обеих группах недоношенных детей отмечалось повышенное содержание щелочной фосфатазы относительно нормы. Щелочная фосфатаза повышается при костной патологии, что может свидетельствовать о начальных проявлениях остеопении недоношенных у данных пациентов, при приеме антибиотиков, применяемых у детей для лечения бактериальной инфекции (пневмонии, некротизирующего энтероколита); при патологии печени и желчевыводящих путей, которые также могут вызываться массивной лекарственной терапией.

Таблица 20

**Биохимические показатели крови недоношенных детей в 1 месяц жизни (Ме (25-75 перцентили))**

Показатель	2А группа, n=104	2Б группа, n=46	Норма	P
Общий билирубин (мкмоль/л)	11(3-62)	12(6 -107)	3 – 20,5	0,16
АЛТ Ед/л	19*(6-167)	23(9-115)	0 – 40	0,01
АСТ Ед/л	28 (11-161)	28,5(9-115)	0 – 40	0,64
ЩФ (Ед)	278 (103-1135)	276 (103-596)	71 – 213	0,78
Общий белок (г/л)	54 (43-67)	55(46-66)	48 – 72	0,40
Са (ммоль/л)	2,3 (1,9 – 2,6)	2,2(1,8-2,6)	2,5-2,8	0,09
Р (ммоль/л)	1,8(1,1- 6,7)	1,8(1,4- 6,3)	1,3 – 2,6	0,94

Примечание: \*р – статистически значимая разница между группами при помощи критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ )

Учитывая длительную оксигенотерапию, наличие дыхательной недостаточности, недоношенным детям проводился контроль кислотно–основного равновесия в динамике. В 1 месяц жизни у детей с клиникой БЛД отмечалась склонность к гиперкапнии ( $p=0,0001$ ) (таблица 21).

Таблица 21

**Показатели кислотно–основного равновесия крови недоношенных детей в 1 месяц жизни (Me (25-75 перцентили))**

Показатель	2А группа, n=25	2Б группа, n=20	P
PaO <sub>2</sub> мм рт.ст.	44,7 (37,4-69,4)	49,1(43,7- 70,7)	0,08
PaCO <sub>2</sub> мм рт.ст.	40,8* (32 -60,7)	28,5(17,1 - 38,8)	0,00001
pH	7,34(7,26-7,42)	7,4(7,3-7,6)	0,06
BE ммоль/л	-1, 7(-8, 5-5,7)	-0,95(-4,4 -7,2)	0,54

Примечание: \*p – статистически значимая разница между группами при помощи критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ )

Всем новорожденным детям в постнеонатальном возрасте проводился кардиомониторинг, который включал запись ЭКГ и ЭхоКГ исследование с оценкой гемодинамики (таблица 22).

По данным ЭКГ у недоношенных детей в представленных группах отмечались метаболические изменения в миокарде у 92 (76%) детей 2А группы и 43 (63,2%) группы сравнения, преобладание потенциалов правого желудочка у 34 (28,0%) и 25 (36,7%) детей, левого желудочка у 11 (9%) и 9 (13,2%) недоношенных соответственно. Статистическая разница отмечалась в наличии тахикардии у младенцев с БЛД, средняя частота сердечных сокращений по ЭКГ у основной группы составила 179,4 (139;200), против группы сравнения ЧСС 165 (119;200) ( $p < 0,05$ ).

В постнатальном периоде у детей отмечались изменения со стороны сердечно-сосудистой системы по данным Эхо КГ в виде сохраняющейся персистенцией фетальных коммуникаций. Открытое овальное окно функционировало у 110 (90,9%) недоношенных детей основной группы ( $p < 0,05$ ) и у 50 (73,5%) детей группы сравнения, открытый артериальный проток у 89 (73,5%) детей с БЛД, у 42 (61,7%) новорожденных группы сравнения.

В группе детей с БЛД, в 5 (4,1%) случаях наблюдался гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток, который требовал хирургической коррекции в неонатальном периоде. Анализ гемодинамических параметров по данным ЭхоКГ представлен в таблице 22.

Таблица 22

**Некоторые параметры морфометрии сердца у недоношенных детей в постнатальном периоде по данным ЭхоКГ (Ме (25-75 перцентили))**

Показатель	2А группа, n=25	2Б группа, n=20	Норма
Аорта (мм)	8,11(7 - 12)	9,3(8 -12)	6-10
Левое предсердие (мм)	10,3 (8 - 13)	11,4(8 – 12 )	8-13
Правый желудочек (мм)	7,5(5 – 7 )	7,6(7 - 9)	до 10
Фракция выброса (%)	71,1(61-78)	65,3(56- 76)	55-75
Ударный объём (мл)	4,9*(2,5-11)	9,7(3,7- 11)	9-12
СДЛА (мм. рт. ст.)	29*(13 – 49)	19,5(10 – 73)	до 25

Примечание: \*р – статистически значимая разница между группами при помощи критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ )

При изучении функционального состояния сердечно-сосудистой системы методом эхокардиографии, отмечено, что в группе детей с БЛД статистически



выше систолическое давление в легочной артерии, и низкий ударный объем ( $p < 0,05$ ).

Рентгенологические критерии учитывались при постановке диагноза БЛД у детей после 28 дня жизни и для уточнения тяжести ее течения [28]. Первые достоверные рентгенологические признаки БЛД обычно выявлялись на 21–28-е сутки жизни в виде интерстициального фиброза, обогащения легочного рисунка за счет сосудистого компонента на фоне неравномерного вздутия легочных полей.

Рентгенологическую диагностику часто затрудняли пневмонические тени, «маскирующие» перибронхиальные и интерстициальные изменения в легких. При анализе рентгенологических снимков в исследуемых группах отмечено, что у детей с БЛД, в 75,2% случаев (91 ребенок) имелось наличие интерстициального фиброза ( $p < 0,05$ ), подвздутие легких чаще в латеральных отделах ( $p < 0,05$ ), на фоне обогащенного часто деформированного легочного рисунка. В ряде случаев (12 детей) имелись «тяжистые», неструктурные корни. Степень выраженности рентгенологической картины зависела от степени тяжести бронхолегочной дисплазии. Учитывая незрелость детей, длительное нахождение в стационаре, интенсивную терапию, инвазивные манипуляции недоношенные дети при контрольных рентгенографиях органов грудной клетки имели симптомы тимомегалии, статистической разницы между группами не отмечено.

Таким образом, в результате проведенного анализа отмечено, что недоношенные дети с хронической патологией легочной ткани в форме БЛД имеют не только антенатальные, но и постнатальные факторы риска. У детей с БЛД сохраняется длительная гипоксия (антенатальная и постнатальная), воспаление как инфекционного, так и неинфекционного генеза, сопутствующая патология.

Неонатальными факторами риска развития хронической патологии легких у недоношенных детей явились низкая оценка по шкале Апгар при рождении

( $p < 0,05$ ), тяжелый РДСН (OR=8,9), ИВЛ (OR=1,88), повторные реинтубации ( $p < 0,05$ ), пролонгированная оксигенотерапия ( $p < 0,05$ ), угнетение ЦНС ( $p = 0,00006$ ), судорожный синдром ( $p < 0,05$ ).

У детей с БЛД отмечалась клиника тяжелого поражения ЦНС (ВЖК 3 степени (OR=2,80,  $p = 0,05$ ), ПВЛ (OR=4,49,  $p = 0,02$ ), судорожный синдром (OR=2,43), гипертензионный (OR=2,72,  $p = 0,01$ ), гидроцефальный (OR=3,65,  $p = 0,05$ ), анемия тяжелой степени (OR=2,49,  $p = 0,002$ ). Изменения в гемодинамике у детей 2А группы наблюдались в виде снижение ударного объема ( $p < 0,05$ ), сохранения персистирующих коммуникаций ( $p < 0,05$ ), синусовой тахикардии ( $p < 0,05$ ), повышение систолического давления в легочной артерии ( $p < 0,05$ ), гиперкапнии ( $p = 0,00001$ ).

### **3.6. Факторы риска, влияющие на степень тяжести бронхолегочной дисплазии**

В дальнейшем, согласно задачам исследования нами были оценены значимые факторы риска, влияющие на тяжесть течения хронического заболевания легких у детей раннего возраста. Группу недоношенных детей (2А,  $n = 121$ ) с клиническим диагнозом бронхолегочная дисплазия разделили на 3 подгруппы согласно критериям степени тяжести данного заболевания. Дети распределились следующим образом: легкую БЛД имели 14 (11%) детей, среднюю степень 77 детей (64%) и тяжелую - 30 (25%) детей.

В результате анализа отмечена известная закономерность, что БЛД тяжелой степени наблюдается у детей с малым сроком гестации ( $p = 0,02$ ), низкой массой тела при рождении ( $p = 0,02$ ) (таблица 23).

Таблица 23

## Распределение больных по сроку гестации, массе при рождении (M±SD)

Признаки	Легкая степень БЛД, n=14	Средняя степень БЛД, n=77	Тяжелая степень БЛД, n=30
	1	2	3
Срок гестации, нед.	31,3 ±3,1 p <sub>1-2</sub> =0,16	30,2 ±3,1 *p <sub>2-3</sub> =0,03	28,8 ± 2,5 *p <sub>1-3</sub> =0,02
Масса тела при рождении, гр	1669,7±456,6 p <sub>1-2</sub> =0,08	1493,3±565,4 p <sub>2-3</sub> =0,18	1337,1±396,0 *p <sub>1-3</sub> =0,02
Сроки стационарного лечения, дни	54,7±18,0 *p <sub>1-2</sub> =0,01	74,6 ±25,3 *p <sub>2-3</sub> =0,001	99,9 ±38,0 *p <sub>1-3</sub> =0,0004

Примечание: \*p – статистически значимая разница между группами (p<sub>1-2</sub> – легкая и средняя БЛД, p<sub>2-3</sub> – средняя и тяжелая БЛД, p<sub>3-1</sub> – тяжелая и легкая БЛД) по критерию Стьюдента (p < 0,05)

Нами изучена зависимость степени тяжести БЛД у детей от экстрагенитальной и генитальной патологии матерей (таблица 24). Было отмечено, что факторами риска тяжелой степени БЛД в антенатальном периоде является кольпит (p=0,0004, OR=1,86), гестоз (p=0,001, OR=1,21), анемия (p=0,001, OR=1,24), пиелонефрит (p=0,0001, OR=2,02), ХВУГП (p=0,0008, OR=1,69), маловодие (p=0,001, OR=1,4), многоводие (p=0,0006, OR=2,33), ЗВУР (p=0,0001, OR=2,33). Данные патологические состояния усугубляют страдание плода, приводят к хронической внутриутробной гипоксии и рождению недоношенного ребенка с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, могут сопровождаться внутриутробным поражением легких.

Таблица 24

## Экстрагенитальная и генитальная патология женщин, абс. (%)

Патология во время беременности	Легкая степень БЛД, n=14	Средняя степень БЛД, n=77	Тяжелая степень БЛД, n=30
	1	2	3
ХВУГП	8 (57,1) $p_{1-2}=0,09$ $OR_{1-2}=0,73$	60 (77,9) $*p_{2-3}=0,01$ $OR_{2-3}=0,80$	29 (96,6) $*p_{3-1}=0,0008$ $OR_{3-1}=1,69$
ХФПН	12 (85,7) $p_{1-2}=0,57$ $OR_{1-2}=1,08$	61 (79,2) $p_{2-3}=0,18$ $OR_{1-2}=1,18$	20 (66,6) $p_{3-1}=0,38$ $OR_{3-1}=0,77$
Маловодие	2 (14,2) $p_{1-2}=0,54$ $OR_{1-2}=1,57$	7 (9,0) $p_{2-3}=0,12$ $OR_{2-3}=0,45$	6 (20) $*p_{3-1}=0,001$ $OR_{3-1}=1,4$
Многоводие	1 (7,1) $p_{1-2}=0,93$ $OR_{1-2}=0,78$	6 (7,7) $p_{2-3}=0,17$ $OR_{2-3}=0,46$	5 (16,6) $*p_{3-1}=0,0006$ $OR_{3-1}=2,33$
Кольпит	2 (14,2) $p_{1-2}=0,66$ $OR_{1-2}=1,37$	8 (10,3) $*p_{2-3}=0,03$ $OR_{2-3}=0,38$	8 (26,6) $*p_{3-1}=0,0004$ $OR_{3-1}=0,38$
Гестационная анемия	3 (21,4) $p_{1-2}=0,32$ $OR_{1-2}=1,83$	9 (11,6) $*p_{2-3}=0,05$ $OR_{2-3}=0,43$	8 (26,6) $*p_{3-1}=0,001$ $OR_{3-1}=1,24$

Пиелонефрит	3 (21,4) $p_{1-2}=0,95$ $OR_{1-2}=0,97$	17 (22) $*p_{2-3}=0,02$ $OR_{2-3}=0,50$	13 (43,3) $*p_{3-1}=0,0001$ $OR_{3-1}=2,02$
ЗВУР	3 (21,4) $p_{1-2}=0,86$ $OR_{1-2}=1,1$	15 (19,4) $*p_{2-3}=0,001$ $OR_{2-3}=0,38$	15 (50) $*p_{3-1}=0,0001$ $OR_{3-1}=2,33$
Гестоз	5 (35,7) $*p_{1-2}=0,02$ $OR_{1-2}=2,75$	10 (12,9) $*p_{2-3}=0,0005$ $OR_{2-3}=0,29$	13 (43,3) $*p_{3-1}=0,001$ $OR_{3-1}=1,21$

Примечание: OR- отношение между группами, \*p– статистически значимая разница между группами ( $p_{1-2}$  – легкая и средняя БЛД,  $p_{2-3}$  – средняя и тяжелая БЛД,  $p_{3-1}$  – тяжелая и легкая БЛД) при помощи  $\chi^2$ , ( $p < 0,05$ )

При изучении степени тяжести БЛД установлено, что её степень определяется степенью тяжести перенесенного РДСН ( $OR=4,35$ ) (таблица 25).

Таблица 25

**Респираторный дистресс синдром у недоношенных, в зависимости от степени тяжести БЛД, абс. (%)**

БЛД, степень тяжести		РДСН тяжелой степени, n=80	P	$\chi^2$	OR
Легкая степень БЛД, n=14	1	3 (21,4)	$*p_{1-2}=0,003$	8,617	$OR_{1-2}=0,33$
Средняя степень БЛД, n=77	2	49 (63,6)	$*p_{2-3}=0,002$	9,436	$OR_{2-3}=0,68$
Тяжелая степень БЛД, n=30	3	28 (93,3)	$*p_{3-1}=0,001$	23,70 9	$OR_{3-1}=4,35$

Примечание: OR- относительный риск между группами ( $p_{1-2}$  – легкая и средняя БЛД,  $p_{2-3}$  – средняя и тяжелая БЛД,  $p_{3-1}$  – тяжелая и легкая БЛД), \*p–

статистически значимая разница между группами ( $p_{1-2}$  – легкая и средняя БЛД,  $p_{2-3}$  – средняя и тяжелая БЛД,  $p_{3-1}$  – тяжелая и легкая БЛД) при помощи  $\chi^2$ , ( $p < 0,05$ )

Глубоко незрелому ребенку с клиникой тяжелой дыхательной недостаточности проводилась пролонгированная ИВЛ ( $p=0,0002$ ) и длительная оксигенотерапия ( $p=0,01$ ) (таблица 26).

Таблица 26

**Респираторная терапия недоношенных детей, в зависимости от степени тяжести БЛД Me (25-75 перцентили)**

БЛД, степень тяжести		ИВЛ (дни)	НСРАР (дни)	O <sub>2</sub> терапия (дни)
Легкая степень БЛД, n=14	1	2,5 (0,5-4,5) * $p_{1-2}=0,02$	2 (2 –5,5) $p_{1-2}=0,33$	8 (4,5-17) $p_{1-2}=0,35$
Средняя степень БЛД, n=77	2	5 (3-8) * $p_{2-3}=0,00002$	3 (3 -5) $p_{2-3}=0,29$	10 (5-30) * $p_{2-3}=0,01$
Тяжелая степень БЛД, n=30	3	17 (7-23) * $p_{1-3}=0,0002$	3 (3-6) $p_{1-3}=0,06$	16 (10-40) * $p_{1-3}=0,01$

Примечание: \* $p$  - статистически значимая разница между группами ( $p_{1-2}$  – легкая и средняя БЛД,  $p_{2-3}$  – средняя и тяжелая БЛД,  $p_{3-1}$  – тяжелая и легкая БЛД) при помощи критерий  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ )

В периоде ранней адаптации дыхательная недостаточность у недоношенных детей сочеталась с поражением ЦНС, нарушениями гемодинамики и желудочно-кишечного тракта (таблица 27). В результате отмечено, что в раннем неонатальном периоде у детей с БЛД отмечался синдром угнетение ЦНС ( $p=0,04$ , OR=1,36).

Таблица 27

**Состояние недоношенных детей в раннем неонатальном периоде абс. (%)**

	Легкая степень БЛД, n=14	Средняя степень БЛД, n=77	Тяжелая степень БЛД, n=30
	1	2	3

Нарушения гемодинамики	Брадикардия	1 (7,1) $p_{1-2}=0,92$ $OP_{1-2}=1,11$	5(6,4) $p_{2-3}=0,25$ $OP_{2-3}=0,48$	4 (13,3) $p_{1-3}=0,54$ $OP_{3-1}=1,86$
	Тахикардия	3 (21,4) $p_{1-2}=0,17$ $OP_{1-2}=2,35$	7 (9) $p_{2-3}=0,12$ $OP_{2-3}=0,45$	6 (20) $p_{1-3}=0,91$ $OP_{3-1}=0,93$
	Гиповолемиа	2 (14,2) $p_{1-2}=0,44$ $OP_{1-2}=1,37$	8 (10,3) $p_{2-3}=0,29$ $OP_{2-3}=0,31$	10(33,3) $p_{1-3}=0,18$ $OP_{3-1}=2,33$
	Глухость сердечных тонов	2 (14,2) $p_{1-2}=0,44$ $OP_{1-2}=0,61$	18 (23,3) $p_{2-3}=0,29$ $OP_{2-3}=0,70$	10 (33,3) $p_{1-3}=0,18$ $OP_{3-1}=2,33$
Неврологическое нарушение	Угнетение	10 (71,4) $p_{1-2}=0,75$ $OP_{1-2}=0,94$	58 (75,3) $*p_{2-3}=0,03$ $OP_{2-3}=0,80$	28 (93,3) $*p_{1-3}=0,04$ $OP_{3-1}=1,30$
	Возбуждение	4 (28,5) $p_{1-2}=0,06$ $OP_{1-2}=2,75$	8 (10,3) $p_{2-3}=0,55$ $OP_{2-3}=1,55$	2 (6,7) $*p_{1-3}=0,04$ $OP_{3-1}=0,23$
	Судороги	1 (7,1) $p_{1-2}=0,81$ $OP_{1-2}=0,78$	7 (9) $p_{2-3}=0,26$ $OP_{2-3}=0,54$	5 (16,6) $p_{1-3}=0,39$ $OP_{3-1}=2,33$
Нарушения желудочно-кишечного тракта	Функциональные нарушения	4 (28,5) $p_{1-2}=0,24$ $OP_{1-2}=1,83$	12 (15,5) $*p_{2-3}=0,0001$ $OP_{2-3}=0,29$	16 (53,3) $p_{1-3}=0,12$ $OP_{3-1}=1,86$
	Геморрагическое нарушение	1 (7,1) $p_{1-2}=0,70$ $OP_{1-2}=0,68$	8(10,3) $p_{2-3}=0,18$ $OP_{2-3}=0,51$	6 (20) $p_{1-3}=0,27$ $OP_{3-1}=2,86$

Примечание: OP-отношение между группами, \*p-статистически значимая разница между группами ( $p_{1-2}$  – легкая и средняя БЛД,  $p_{2-3}$  – средняя и тяжелая БЛД,  $p_{3-1}$  – тяжелая и легкая БЛД) при помощи  $\chi^2$ , ( $p < 0,05$ )

Новорожденным проводился комплекс лабораторных и инструментальных исследований (таблица 28- 30).

Таблица 28

**Показатели гемограммы недоношенных детей в постнеонатальном периоде в зависимости от степени тяжести БЛД (Ме (25-75 перцентили))**

Показатель	Легкая степень БЛД, (n=14)	Средняя степень БЛД, n=67	Тяжелая степень БЛД, n=28	P
Гемоглобин г/л	105 (102-108)	106,0(101-113)	107 (102-117)	$p_{1-2}=0,58$ $p_{2-3}=0,88$ $p_{1-3}=0,52$
Лейкоциты $\times 10^9$ /л	7,6 (6,8-8)	8,0 (7,0 -9,8)	7,2 (6 – 10,1)-	$p_{1-2}=0,09$ $p_{2-3}=0,15$ $p_{1-3}=0,06$
Эозинофилы %	2,5(1-6)	3 (1-4)	2 (1-3)	$p_{1-2}=0,88$ $p_{2-3}=0,36$ $p_{1-3}=0,27$
Сегментоядерные нейтрофилы %	36(25-43)	32(25-38,5)	35 (28-42)	$p_{1-2}=0,41$ $p_{2-3}=0,37$ $p_{1-3}=0,88$
Лимфоциты %	57(51-70)	62 (53-70,5)	60 (49-66)	$p_{1-2}=0,64$ $p_{2-3}=0,19$ $p_{1-3}=0,75$
Моноциты %	3(2-4)	4(2-6,5)	4 (2-6)	$p_{1-2}=0,58$ $p_{2-3}=0,51$ $p_{1-3}=0,36$



Примечание: \*р – статистически значимая разница между группами (р<sub>1-2</sub> – легкая и средняя БЛД, р<sub>2-3</sub> – средняя и тяжелая БЛД, р<sub>3-1</sub> – тяжелая и легкая БЛД) при помощи критерия Манна-Уитни (р < 0,05)

При анализе гемограммы показатели детей не имели отличий между группами у детей с БЛД.

Таблица 29

**Биохимические показатели крови недоношенных детей в постнеонатальном периоде в зависимости от степени тяжести БЛД (Ме (25-75 перцентили))**

Показатель	Легкая степень БЛД, n=14	Средняя степень БЛД, n=67	Тяжелая степень БЛД, n=28	Норма	P
Общий билирубин (мкмоль/л)	14(10 -15)	11(10-15)	11 (8-12)	3–20,5	p <sub>1-2</sub> =0,26 p <sub>2-3</sub> =0,27 p <sub>1-3</sub> =0,07
АЛТ Ед/л	18(11-35)	19(12-27)	20 (18-25)	0–40	p <sub>1-2</sub> =0,95 p <sub>2-3</sub> =0,40 p <sub>1-3</sub> =0,65
АСТ Ед/л	28 (22-38)	30 (22-40)	26 (21-30)	0– 40	p <sub>1-2</sub> =0,85 p <sub>2-3</sub> =0,09 p <sub>1-3</sub> =0,41
ЩФ Ед/л	231 (155-345)	253 (183-377)	355* (248-413)	71–213	p <sub>1-2</sub> =0,22 p <sub>2-3</sub> =0,08 p <sub>1-3</sub> =0,02
Общий белок (гр/л)	54(54-56)	54(51-56)	55 (53-57)	48–72	p <sub>1-2</sub> =0,28 p <sub>2-3</sub> =0,17

					$p_{1-3}=0,91$
Са (ммоль/л)	2,4(2,4– 2,5)	2,3*(2,2-2,4)	2,1*(2– 2,2)	2,5-2,8	$p_{1-2}=0,16$ $p_{2-3}=0,0006$ $p_{1-3}=0,01$
Р (ммоль/л)	1,9(1,8- 2,1)	1,7(1,4-5,0)	1,7(1,5- 1,9)	1,3–2,6	$p_{1-2}=0,40$ $p_{2-3}=0,89$ $p_{1-3}=0,13$

Примечание: \*р – статистически значимая разница между группами ( $p_{1-2}$  – легкая и средняя БЛД,  $p_{2-3}$  – средняя и тяжелая БЛД,  $p_{3-1}$  – тяжелая и легкая БЛД) при помощи критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ )

В биохимическом анализе крови в группе детей с тяжелой степенью БЛД отмечалось снижение уровня кальция ( $p=0,01$ ), а уровень ЩФ ( $p=0,02$ ) повышался, что, вероятно, связано с наличием у данной категории развития остеопении недоношенных.

Таблица 30

**Показатели кислотно-основного равновесия крови недоношенных детей в постнеонатальном периоде в зависимости от степени тяжести БЛД (Ме (25-75 перцентили))**

Показатель	Легкая степень БЛД, n=10	Средняя степень БЛД, n=50	Тяжелая степень БЛД, n=24	Р
РаО <sub>2</sub> мм рт. ст.	54 (53-58)	46,6 * (44,4-51,3)	48* (44 –53)	$p_{1-2}=0,003$ $p_{2-3}=0,72$ $p_{1-3}=0,002$
РаСО <sub>2</sub> мм	32* (30-35)	40,1*(37,1– 46,7)	41* (40 – 53)	$p_{1-2}=0,0001$

рт. ст.				$p_{2-3}=0,05$ $p_{1-3}=0,00006$
pH	7,35(7,32-7,39)	7,34 (7,31-7,38)	7,33* (7,28-7,36)	$p_{1-2}=0,81$ $p_{2-3}=0,03$ $p_{1-3}=0,06$
BE ммоль/л	1,1 (-1,5 -2,6))	-2,6* (-5,4 -1,9)	-1,9*(-3,2- 1,90)	$p_{1-2}=0,05$ $p_{2-3}=0,24$ $p_{1-3}=0,03$

Примечание: \*р – статистически значимая разница между группами ( $p_{1-2}$  – легкая и средняя БЛД,  $p_{2-3}$  – средняя и тяжелая БЛД,  $p_{3-1}$  – тяжелая и легкая БЛД) при помощи критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ )

У детей с тяжелой степенью БЛД сохранялись метаболические нарушения (гиперкапния ( $p=0,00006$ ), гипоксемия ( $p=0,002$ ), BE ( $p=0,03$ )) респираторного характера, в условиях хронического воспаления в легочной ткани.

Дополнительные диагностические методы исследования имели ряд статистических отличий в зависимости от тяжести заболевания (таблица 31). У детей с тяжелой степенью заболевания по данным ЭКГ отмечались изменения: синусовая тахикардия (OR=2,00), изменения в миокарде (OR=1,60). Сохранение фетальных коммуникаций без гемодинамических проявлений у детей в возрасте старше 1 месяца, статистически значимое ФОО ( $p=0,04$ , OR=1,30) определялся у детей с тяжелой БЛД. Систолическое давление в легочной артерии в среднем при легкой степени составило  $24,4 \pm 8,4$  мм.рт.ст., при средней -  $29,4 \pm 9,1$  мм.рт.ст, при тяжелой степени  $30,9 \pm 8,9$  мм.рт.ст. ( $p=0,03$ ), у 1/3 детей сохранялась умеренная гипертензия с тяжелой степенью БЛД ( $p=0,01$ ).

Рентгенография органов грудной клетки у детей с клиникой тяжелой степени бронхолегочной дисплазии имела стойкие изменения в легких в виде интерстициального фиброза ( $p=0,003$ ,  $OR=7,00$ ), вздутия легких в латеральных отделах ( $p=0,01$ ,  $OR=2,32$ ).

Стойкие неврологические симптомы у детей с тяжелой степенью БЛД подтверждались данными НГС, сохранялся перивентрикулярный отек ( $p=0,05$ ,  $OR=2,10$ ), кисты ( $p=0,04$ ,  $OR=2,48$ ), ПВЛ ( $p=0,01$ ,  $OR=3,73$ ).

Таблица 31

Данные инструментальных методов диагностики у детей с БЛД в зависимости от степени тяжести абс. (%)

Показатели		Легкая степень БЛД, n=14	Средняя степень БЛД, n=77	Тяжелая степень БЛД, n=30
		1	2	3
ЭКГ	Преобладание потенциалов правого желудочка	4 (28,5) $p_{1-2}=0,59$ $OR_{1-2}=1,00$	22 (28,5) $p_{2-3}=0,84$ $OR_{2-3}=1,07$	8 (26,6) $*p_{3-1}=0,002$ $OR_{3-1}=0,93$
	Преобладание потенциалов левого желудочка	1 (7,1) $p_{1-2}=0,76$ $OR_{1-2}=0,91$	6 (7,7) $p_{2-3}=0,37$ $OR_{2-3}=0,58$	4 (13,3) $p_{3-1}=0,54$ $OR_{3-1}=1,86$
	Синусовая тахикардия	7 (50) $*p_{1-2}=0,002$ $OR_{1-2}=0,33$	75 (97,4) $p_{2-3}=0,37$ $OR_{2-3}=0,97$	30 (100) $*p_{3-1}=0,0001$ $OR_{3-1}=2,00$
	Изменения в миокарде	7 (50) $*p_{1-2}=0,02$ $OR_{1-2}=0,63$	61 (79,2) $p_{2-3}=0,92$ $OR_{2-3}=0,99$	24 (80) $*p_{3-1}=0,04$ $OR_{3-1}=1,6$
ЭхоКГ	ФОО	10 (71,4) $*p_{1-2}=0,01$ $OR_{1-2}=0,76$	72 (93,5) $p_{2-3}=0,97$ $OR_{2-3}=1,00$	28 (93,3) $*p_{3-1}=0,04$ $OR_{3-1}=1,30$
	ОАП	7 (50) $*p_{1-2}=0,01$ $OR_{1-2}=0,62$	62 (80,5) $p_{2-3}=0,12$ $OR_{2-3}=1,20$	20 (66,6) $p_{3-13}=0,29$ $OR_{3-1}=1,33$
	Умеренная легочная гипертензия	0 (0) $OR_{1-2}=0$	10 (12,9) $*p_{2-3}=0,01$ $OR_{2-3}=0,38$	10 (33,3) $OR_{3-1}=0$

Рентгенография органов грудной клетки	Интерстициальный фиброз	2 (14,2) * $p_{1-2}=0,0001$ ОР <sub>1-2</sub> =0,18	59 (76,6) * $p_{2-3}=0,003$ ОР <sub>2-3</sub> =0,76	30 (100) * $p_{3-1}=0,0001$ ОР <sub>3-1</sub> =7,00
	Обогащение легочного рисунка	4 (28,5) $p_{1-2}=0,06$ ОР <sub>1-2</sub> =0,31	43 (55,8) $p_{2-3}=0,81$ ОР <sub>2-3</sub> =1,04	16 (53,3) $p_{3-1}=0,12$ ОР <sub>3-1</sub> =1,86
	Подвздутие легких в латеральных отделах	4 (28,5) * $p_{1-2}=0,01$ ОР <sub>1-2</sub> =0,44	49 (63,6) $p_{2-3}=0,76$ ОР <sub>2-3</sub> =0,95	20 (66,6) * $p_{3-1}=0,01$ ОР <sub>3-1</sub> =2,33
	Корни легкого «тяжыстые»	0 ОР <sub>1-2</sub> =0	0 ОР <sub>2-3</sub> =0	12 (40) ОР <sub>3-1</sub> =0
	Тимомегалия 1-2 степени	8 (57,1) * $p_{1-2}=0,02$ ОР <sub>1-2</sub> =2,20	20 (25,9) $p_{2-3}=0,15$ ОР <sub>2-3</sub> =0,64	12 (40) $p_{3-1}=0,28$ ОР <sub>3-1</sub> =0,70
НСГ	Перивентрикулярный отек	4 (28,5) $p_{1-2}=0,70$ ОР <sub>1-2</sub> =0,84	26 (33,7) * $p_{2-3}=0,01$ ОР <sub>2-3</sub> =0,36	18 (60) $p_{3-1}=0,05$ ОР <sub>3-1</sub> =2,10
	Кисты	3 (21,4) $p_{1-2}=0,02$ ОР <sub>1-2</sub> =0,78	21 (27,2) * $p_{2-3}=0,01$ ОР <sub>2-3</sub> =0,51	16 (53,3) * $p_{3-1}=0,04$ ОР <sub>3-1</sub> =2,48
	Перивентрикулярная лейкомаляция	1 (7,1) $p_{1-2}=0,81$ ОР <sub>1-2</sub> =0,78	7 (9) * $p_{2-3}=0,01$ ОР <sub>2-3</sub> =0,34	8 (26,6) $p_{3-1}=0,13$ ОР <sub>3-1</sub> =3,73

Примечание: ОР-отношение между группами ( $p_{1-2}$  – легкая и средняя БЛД,  $p_{2-3}$  – средняя и тяжелая БЛД,  $p_{3-1}$  – тяжелая и легкая БЛД), \* $p$ -статистически значимая разница между группами ( $p_{1-2}$  – легкая и средняя БЛД,  $p_{2-3}$  – средняя и тяжелая БЛД,  $p_{3-1}$  – тяжелая и легкая БЛД) при помощи  $\chi^2$ , ( $p < 0,05$ )

Тяжелая бронхолегочная дисплазия у детей в постнеонатальном периоде сочеталась (таблица 32) с поражением ЦНС в форме ВЖК ( $p=0,01$ , ОР=1,58), длительной пневмонией ( $p=0,05$ , ОР=1,86), анемией тяжелой степени ( $p=0,01$ , ОР=3,5).

Таблица 32

## Коморбидная патология исследуемых групп, абс. (%)

Патология	Легкая степень БЛД, n=14	Средняя степень БЛД, n=77	Тяжелая степень БЛД, n=30
	1	2	3
Перинатальное поражение ЦНС гипоксически–ишемического генеза	9 (64,2) $p_{1-2}=0,07$ $OR_{1-2}=1,65$	30 (38,9) $*p_{2-3}=0,0001$ $OR_{2-3}=0,48$	24 (80) $p_{1-3}=0,26$ $OR_{3-1}=1,24$
ВЖК	5 (35,7) $p_{1-2}=0,66$ $OR_{1-2}=1,19$	23 (29,8) $*p_{2-3}=0,01$ $OR_{2-3}=0,52$	17 (56,6) $*p_{1-3}=0,01$ $OR_{3-1}=1,58$
Неонатальная пневмония	5 (35,7) $p_{1-2}=0,07$ $OR_{1-2}=0,58$	47 (61) $p_{2-3}=0,58$ $OR_{2-3}=0,91$	20 (66,6) $*p_{1-3}=0,05$ $OR_{3-1}=1,86$
НЭК 2 – 3 степени	2 (14,2) $p_{1-2}=0,78$ $OR_{1-2}=1,22$	9 (11,6) $*p_{2-3}=0,0009$ $OR_{2-3}=0,26$	13 (43,3) $p_{1-3}=0,08$ $OR_{3-1}=3,03$
Анемия тяжелой степени	2 (14,2) $p_{1-2}=0,22$ $OR_{1-2}=0,47$	23 (29,8) $*p_{2-3}=0,02$ $OR_{2-3}=0,59$	15 (50) $*p_{1-3}=0,01$ $OR_{3-1}=3,50$

Примечание: ОР- отношение между группами ( $p_{1-2}$  – легкая и средняя БЛД,  $p_{2-3}$  – средняя и тяжелая БЛД,  $p_{3-1}$  – тяжелая и легкая БЛД), \*р-статистически значимая разница между группами ( $p_{1-2}$  – легкая и средняя БЛД,  $p_{2-3}$  – средняя и тяжелая БЛД,  $p_{3-1}$  – тяжелая и легкая БЛД) при помощи  $\chi^2$ , ( $p < 0,05$ )

Таким образом, проведенный анализ клинико-инструментальной картины бронхолегочной дисплазии в зависимости от степени тяжести заболевания показал, что для прогнозирования тяжелой степени БЛД возможно учитывать факторы риска:

- в антенатальном периоде: маловодие ( $OR=1,4$ ), многоводие ( $OR= 2,33$ ), неспецифический кольпит ( $OR=1,86$ ), ХВУГП ( $OR=1,69$ ), гестоз ( $OR=1,21$ ), гестационную анемию ( $OR=1,24$ ), пиелонефрит ( $OR=2,02$ ), ЗВУР ( $OR=2,33$ )

- в неонатальном периоде: РДСН тяжелой степени (ОР=4,35), длительная ИВЛ (p=0,0002), пролонгированная оксигенотерапия (p=0,01), поражение ЦНС ВЖК (ОР=1,38), анемия тяжелой степени (ОР=3,5), пневмония (ОР=1,86).

У детей с тяжелой бронхолегочной дисплазией при лабораторных и инструментальных методах исследования отмечалась гипокальциемия (p=0,01), повышение ЩФ (p=0,02), гиперкапния (p=0,00006), гипоксемия (p=0,002), умеренная легочная гипертензия (p=0,03), изменения в легочной ткани при рентгенографии (интерстициальный фиброз (ОР=7,0), подвздутие легких в латеральных отделах (ОР=2,33)).

### **3.7. Показатели иммунобиохимических маркеров воспаления при бронхолегочной дисплазии**

В дальнейшем, согласно задачам исследования оценивали ряд иммунобиохимических показателей у недоношенных детей группы 2А (дети с основным клиническим диагнозом бронхолегочная дисплазия) и группы 2Б (дети без бронхолегочной дисплазии).

#### **Показатели антиоксидантной и прооксидантной активности**

В патогенезе различных патологических процессов важную роль играют реакции свободно-радикального окисления (СРО), выраженность которых зависит от баланса «оксидантов и антиоксидантов». Результаты исследования показали, что у детей с бронхолегочной дисплазией заболевание сопровождается активацией процессов свободнорадикального окисления. Об этом свидетельствуют высокие показатели ПОА сыворотки крови (0,91 условных единиц, против 0,62 у детей в группе сравнения) и низкие – АОА (4,69 условных единиц), что в 1,5 раза ниже, чем у детей без БЛД. Данное утверждение подтверждает и коэффициент соотношения  $K_C$ , который увеличивается у детей с БЛД в 2 раза, по сравнению с детьми без бронхолегочной дисплазии (таблица 33).

Таблица 33

**Показатели антиоксидантной и прооксидантной активности в сыворотке крови (Ме (25-75 перцентили))**

	2А группа, n=25	2Б группа, n=20
	1	2
АОА, условных единиц	4,69 (4,3-5,46) *p=0,0001	7,2 (6,19-8,15)
ПОА, условных единиц	0,91 (0,76-0,99) *p=0,04	0,62 (0,48-0,68)
ПОА/АОА	19,02 (14,8-23,9) *p=0,001	9,7 (5,8-11,37)

Примечание: \*p – статистически значимая разница между группами при помощи критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ )

На основании представленных данных можно предположить, что в хроническую стадию воспаления происходит снижение антиоксидантной активности сыворотки крови и повышенный риск повреждения активными формами кислорода легочной ткани.

**Показатели эластазы нейтрофилов и трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ 1) у недоношенных детей**

С целью определения биомаркеров, характеризующих хроническое воспаление в легочной ткани, оценили показатель эластазы нейтрофилов и трансформирующего фактора роста в сыворотке крови недоношенных детей в постнеонатальном периоде у детей с бронхолегочной дисплазией и в группе дети без БЛД.



Референсное значение эластазы нейтрофилов составляет 0,1-4 нг/мл. Нами обнаружено значительное увеличение (более чем в 3 раза) содержание эластазы нейтрофилов у детей с хроническим заболеванием легких по сравнению с группой контроля ( $p=0,0008$ ). Уровень аутоантител к эластазе в сравниваемых группах недоношенных детей не имел отличий, показатель не превышал норму (до 10 Е/мл) (таблица 34)

Таблица 34

**Содержание эластазы нейтрофилов и аутоантитела к эластазе в сыворотки крови у детей (Ме (25-75 перцентили))**

Показатель	2А группа, n= 47	2Б группна, n= 37	P
Эластаза нейтрофилов, нг/мл	8,52* (1,95 – 15,33)	2,71 (2,32– 8,52)	0,0008
Антитела к эластазе нейтрофилов, Е/мл	3,48 (1,95– 6,06)	3,38 (2,95 – 5,20)	0,67

Примечание: \*p – статистически значимая разница между группами при помощи критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ )

В дальнейшем у детей с бронхолегочной дисплазией (2А группа) оценили показатель эластазы нейтрофилов и аутоантител к ней, в зависимости от степени тяжести бронхолегочной дисплазии (таблица 35).

Таблица 35

**Содержание эластазы нейтрофилов и аутоантитела к эластазе нейтрофилов в сыворотки крови у детей с БЛД в зависимости от степени тяжести (Ме (25-75 перцентили))**

Показатель	Легкая степень БЛД, n=9	Средняя степень БЛД, n=23	Тяжелая степень, БЛД n=15
Эластаза нейтрофилов, нг/мл	3,35 (1,95-4,75) * $p_{1-2} = 0,01$	7,69 (4,33–13,97) $p_{2-3} = 0,22$	14,61 (4,75–15,33) * $p_{1-3} = 0,003$

Антитела к эластазе нейтрофилов, Е/мл	2,23 (1,95-5,53) $p_{1-2} = 0,90$	2,43 (1,76–3,48) $*p_{2-3} = 0,002$	5,96 (2,91-6,06) $*p_{1-3} = 0,003$
---------------------------------------	--------------------------------------	--	--

Примечание: \*p – статистически значимая разница между группами ( $p_{1-2}$  – легкая и средняя БЛД,  $p_{2-3}$  – средняя и тяжелая БЛД,  $p_{1-3}$  – легкая и тяжелая БЛД) при помощи критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ )

В группе детей с легкой степенью бронхолегочной дисплазии уровень эластазы составил 3,35 нг/мл, что ниже чем в других сравниваемых группах ( $p=0,01$ ).

При нарастании степени тяжести показатель эластазы нейтрофилов увеличивался и отличался от детей с легкой степенью тяжести заболевания ( $p < 0,05$ ). Уровень эластазы нейтрофилов в группе детей с тяжелой степенью БЛД составил 14,61 нг/мл ( $p=0,003$ ), что в 4,3 раза выше в сравнении с легкой степенью БЛД и в 1,8 раз выше, чем в группе детей со средней степенью БЛД. Данные изменения можно объяснить, прежде всего, длительно сохраняющимися воспалительно-деструктивными изменениями в легочной ткани, обусловленными пролонгированной ИВЛ, оксидативным стрессом на фоне снижения антиоксидантной активности и наличием часто инфекционного процесса (пневмония) в легких у недоношенных детей с клиникой тяжелой степени бронхолегочной дисплазии.

При анализе аутоантител к эластазе у детей с разной степенью тяжести БЛД замечено увеличение титра антител при нарастании степени тяжести данного заболевания ( $p < 0,05$ ). Высокий показатель антител к эластазе отмечен у младенцев, которые имели тяжелую степень бронхолегочной дисплазии, он составил 5,96 Е/мл, против 2,23 Е/мл у детей с легкой степенью БЛД, что в 2,6 раз выше ( $p=0,003$ ). При сравнении средней и тяжелой степени также отмечена статистическая разница в сторону тяжелой БЛД ( $p=0,002$ ), показатель увеличен в

2,4 раза. Хочется отметить, что несмотря на данную тенденцию к увеличению показателя антител к эластазе в сыворотке крови у детей с тяжелой степенью БЛД, его уровень (5,96 Е/мл) не превышает допустимую норму (норма антител к эластазе 10 Е/мл).

Таким образом, дисбаланс в сторону повышения активности протеолиза приводит к деструкции легочной ткани, способствует развитию БЛД, является критерием тяжести данного заболевания. Определение активности эластазы в плазме крови, трахеобронхиальном аспирате является важным показателем интенсивности процессов активации и дегрануляции полиморфно-ядерных лейкоцитов, степени развития воспалительной реакции и одним из основных маркеров воспаления бронхолегочной ткани.

В дальнейшем проведена оценка содержания трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ 1) в сыворотке крови в постнеонатальном периоде у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией (2А группа), в группе детей без бронхолегочной дисплазии (2Б группа) (таблица 36). В результате анализа полученных данных отмечено, что трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ 1) в сыворотке крови повышался у недоношенных детей с хроническим заболеванием легких. При сравнении показателя между группой детей, сформировавших БЛД, с группой недоношенных без бронхолегочной дисплазии отмечено, что уровень фактора в 2,2 раза выше в основной группе ( $p=0,0001$ ).

**Таблица 36**

**Содержание трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ 1) в сыворотке крови (Me (25-75 перцентили))**

	<b>2А группа, n=25</b>	<b>2Б группа, n=20</b>
TGF- $\beta$ 1, пг/мл	101,0 (87,6-125,8)	45,4 (41-49,05)
	* $p=0,0001$	

Примечание: \*p – статистически значимая разница между группами при помощи критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ )

### Показатели цитокинов и иммуноглобулинов в сыворотки крови у недоношенных детей

В сыворотки крови в постнеонатальном периоде у недоношенных детей определяли концентрацию иммуноглобулинов (таблица 37).

Таблица 37

#### Определение концентрации иммуноглобулинов А, М, G и подклассов IgG в сыворотки крови у исследуемых групп (Me (25-75 перцентили))

Показатели мг/мл	2А группа, n=47	2Б группа, n=37	p
IgA	0,42* (0,22–0,94)	0,22 (0,16–0,36)	0,0003
IgM	0,38* (0,16-0,72)	0,49 (0,37-0,63)	0,04
IgG	3,78* (2,55-8,47)	5,65 (4,21-8,94)	0,0001
IgG1	0,84 (0,66-1,16)	1,07 (0,50-2,74)	0,33
Ig G2	0,69* (0,63-1,24)	0,99 (0,70-1,73)	0,05
IgG3	1,07* (0,22-2,29)	1,84 (1,50-2,63)	0,000
IgG4	0,15* (0, 14-0,22)	0,26 (0,18-0,53)	0,0001

Примечание: \*p – статистически значимая разница между группами при помощи критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ )

Уровень IgA в сыворотке крови недоношенных детей был в низких концентрациях.

Отмечено, что уровень IgM в группах сравнения значимо отличался ( $p=0,04$ ). В группе детей с клиникой бронхолегочной дисплазии наблюдается снижение концентрации IgM, что вероятно обусловлено сниженной иммунологической активностью, недоношенностью у детей с хроническим заболеванием легких.

Уровень IgG в сыворотки крови недоношенных детей с БЛД составил 3,87 мг/мл, против 5,65 мг/ мл в группе сравнения ( $p=0,005$ ). Данный результат, вероятно, можно объяснить собственным низким синтезом иммуноглобулинов у незрелого ребенка, использованием (разрушением) полученных от матери антител

при наличии инфекционных проблем (затянувшиеся пневмонии, НЭЖ) в неонатальном периоде у детей с БЛД. При оценки субпопуляций IgG отмечено снижение IgG 2, IgG 3 и IgG4 в сыворотке крови у детей, сформировавших БЛД ( $p < 0,05$ ), при этом значительно снижен уровень IgG 4 ( $p = 0,0001$ ), что говорит о иммунодефицитном состоянии у детей.

Синтез IgE у новорожденного ребенка также ограничен. В сыворотке крови у недоношенных детей определялся IgE в концентрациях выше физиологических норм (0-2 мг/мл). При сравнении групп отмечено, что содержание IgE в группе детей с БЛД ( $p = 0,01$ ), показатель меньше (4,21 МЕ/мл) почти в 2 раза ниже, чем в группе сравнения (5,78 МЕ/мл). Данные изменения, вероятно, объясняются ингаляционной терапией глюкокортикоидами для лечения и профилактики БЛД в 2А группе детей.

В дальнейшем оценили уровень иммуноглобулинов в группе детей с БЛД в зависимости от степени тяжести данного состояния (таблица 38).

Таблица 38

**Определение концентрации иммуноглобулинов А, М, G и подклассов IgG в сыворотке крови у детей с БЛД в зависимости от степени тяжести (Ме (25-75 перцентили))**

Показатели мг/мл	Легкая степень БЛД, n= 9	Средняя степень БЛД, n=23	Тяжелая степень БЛД, n=15
IgA	0,66 (0,39-0,94) * $p_{1-2} = 0,04$	0,28 (0,09-0,92) $p_{2-3} = 0,08$	0,42 (0,41-0,80) $p_{1-3} = 0,08$
IgM	0,66 (0,66- 0,67) $p_{1-2} = 0,27$	0,36 (0,16–0,72) $p_{2-3} = 0,45$	0,38 (0,38-0,46) * $p_{1-3} = 0,00004$
IgG	5,51 (2,56-8,47) $p_{1-2} = 0,98$	4,15 (2,55-5,40) $p_{2-3} = 0,56$	3,81(3,78-4,25) $p_{1-3} = 0,71$
IgG1	1,63 (0,89-2,37) * $p_{1-2} = 0,01$	0,81 (0,66-1,16) $p_{2-3} = 0,22$	0,98 (0,96-1,32) $p_{1-3} = 0,25$
Ig G2	1,07 (0,69-1,24) $p_{1-2} = 0,58$	1,06 (0,51-1,23) $p_{2-3} = 0,08$	0,65 (0,63-0,77) * $p_{1-3} = 0,05$
IgG3	1,38 (0, 22-2,29) $p_{1-2} = 0,86$	1,07 (0,36 -1,48) $p_{2-3} = 0,63$	1,15 (1,11-1,18) $p_{1-3} = 0,71$

IgG4	0,18 (0,15- 0,20) p <sub>1-2</sub> = 0,58	0,19 (0,07-0,22) p <sub>2-3</sub> = 0,63	0,18 (0,14-0, 21) p <sub>1-3</sub> = 0,57
------	--	---	--

Примечание: \*p – статистически значимая разница между группами (p<sub>1-2</sub> – легкая и средняя БЛД, p<sub>2-3</sub> – средняя и тяжелая БЛД, p<sub>1-3</sub> – легкая и тяжелая БЛД) при помощи критерия Манна-Уитни (p < 0,05)

Наиболее высокий уровень IgA отмечен в группе детей с легкой степенью БЛД (p=0,04), при нарастании степени тяжести наблюдается уменьшение уровня. Подобная картина отмечена и в отношении IgM и субпопуляций IgG. Наличие у детей с тяжелой формой БЛД сопутствующих инфекционных заболеваний в неонатальном периоде, длительное нахождение в стационаре, интенсивную терапию, в том числе антибактериальную и гормональную (ингаляционные и системные глюкокортикоиды) и глубокую незрелость ребенка способствуют усугублению иммунодефицитного состояния. Уровень IgM у детей тяжелой степенью БЛД в 3 раза ниже, в сравнении группой с легкой степенью заболевания (p=0,00004). Концентрация IgG снижается по мере прогрессирования степени тяжести БЛД. Субпопуляции IgG (IgG1 (p=0,01) и IgG2 (p=0,05)) имеют тенденцию к снижению при нарастании степени тяжести заболевания. Концентрация IgE (3,68 МЕ/мл) увеличивалась при среднетяжелом течении БЛД (p=0,002) в сравнении с легкой степенью болезни (3,42 МЕ/мл).

Содержание провоспалительных цитокинов IL-1b (p=0,007), TNF-α (p=0,003) и IL 12 (p=0,001) в сыворотке крови (таблица 39) у недоношенных детей с клиникой БЛД составило в среднем 93,5 пг/мл, 46,9 пг/мл и 31,6 пг/мл, что превышает данный показатель у детей без хронической патологии легких - 66,2 пг/мл, 31,0 пг/мл и 16,2 пг/мл соответственно. При этом уровень противовоспалительного цитокина IL-4 статистически не отличался между группами, в то время как IL-10 (p= 0,003) увеличен почти в 2,6 раза в группе детей с БЛД, и составил 47,5 пг/мл против 17, 9 пг/мл в группе сравнения. Как показал

анализ уровень IL-5 у недоношенных детей с БЛД увеличивался до 129,5 пг/мл, в группе сравнения составил 73,4 пг/мл ( $p=0,001$ ).

Таблица 39

**Определение концентрации цитокинов в сыворотке крови у исследуемых групп (Ме (25-75 перцентили))**

Показатели г/мл	2А группа, n= 47	2Б группа, n=37	p
TNF— $\alpha$	46,9* (35,8-119,1)	31,0 (8,0-45,7)	0,003
IFN- $\gamma$	317,1 (151,7-654,7)	362,6 (73,8-390,8)	0,29
IL-1b	93,5* (61,0-183,5)	66,2 (28,2-80,4)	0,007
IL-2	1220, 6 (991,0-1442,3)	1190,3 (744, 4-1340,3)	0,51
IL-4	399,0 (336-515,6)	409,6 (361,1-415,6)	0,84
IL-5	129,5* (107,3-184,9)	73,4 (53,7-114,4)	0,001
IL-10	47,5* (24,4-100,9)	17,9 (11,3-56,2)	0,003
IL-12p70	31,6* (21,6-53,5 )	16,2 (2,0–23,8)	0,001
IL-13	173,4 (102,4-188,0)	171,4 (119,1-183,8)	0,44
IL-17A	294,1 (69,8-392,)	112,2 (37, 1-277, 9)	0,15
IL-22	210,3 (73,5-310, 8)	170, 1 (81, 1-233,6)	0,46

Примечание: \*p – статистически значимая разница между группами при помощи критерия Манна-Уитни ( $p < 0,05$ )

Статистической разницы в показателях концентрации цитокинов в группах детей с БЛД в зависимости от тяжести данного заболевания не отмечено, что, вероятно, подтверждает патогенетическую роль цитокинового дисбаланса [106] в развитии хронического воспаления в легочной ткани у детей с БЛД (таблица 40).

Таблица 40

**Определение концентрации цитокинов в сыворотки крови у детей с БЛД в зависимости от степени тяжести (Ме (25-75 перцентили))**

<b>Показатель и пг/мл</b>	<b>Средняя степень БЛД, n= 23</b>	<b>Тяжелая степень БЛД, n=15</b>	<b>P</b>
TNF— $\alpha$	46,9 (37,0-128,5)	35,8 (24,7-53,3)	0,13
IFN- $\gamma$	252,1 (151,7- 654,7)	480,1 (232,5- 985,9)	0,28
IL-1b	110,8 (42,0-165,7)	67,1 (62,6-87,7)	0,43
IL-2	1237,9(972,8-459,7)	1105,8 (935,3-1772,7)	0,72
IL-4	403, 5 (325,8-541,7)	336,6 (333,5-379,3)	0,66
IL-5	138,5 (105,1-189,5)	137,5 (111,8-270,7)	0,78
IL-10	54,3 (18,4-127, 8)	30,0 (24,4-100,9)	0,88
IL-12p70	34,5 (21,3-53,3 )	34, 9 (26,7-75,2)	0,32
IL-13	169,3 (59,4-229,2 )	173,4 (165,2-261,3)	0,21
IL-17A	249,5 (56,9-411,9)	356,3 (116,1-368,1)	0,39
IL-22	214,4 (97,5-305,3)	156,1 (50,6-344,6)	0,56

Примечание: \*p – статистически значимая разница между группами при помощи критерия Манна-Уитни (p< 0,05)

Таким образом, в основе иммунологического дефицита у недоношенных новорожденных с БЛД лежит несостоятельность системы цитокиновой регуляции (повышение провоспалительных цитокинов - IL-1b, IL-12, IL-5, противовоспалительного цитокина- IL-10), которая не индуцирует активность пула Т-лимфоцитов для продукции IL-4 и синтеза специфических антител. В исследовании доказано снижение у детей с БЛД иммуноглобулинов М, G, субпопуляций G1, G3, G4 и E в сыворотки крови. Указанные факторы определяют



у недоношенных новорожденных детей иммунологический дефицит на системном и местном уровне в условиях развития БЛД.

### 3.8. Молекулярно-генетические особенности у детей с бронхолегочной дисплазией

Результаты анализа полиморфных локусов генов у недоношенных детей представлены в таблицах 41, 42.

Таблица 41

#### Частоты генотипов изучаемых полиморфизмов генов 2 MnSOD (C60T), EPHX 1 (Tyr 113 His), NOS3 (T786C) у недоношенных детей (абс.,%)

Полимо рфизм	Геноти п	ЧВ генотипа		р	ОР	ОШ	$\chi^2$
		2А группа, n=34	2Б группа, n=32				
MnSOD 60	60 C/C	28 (82)	32* (100)	0,01	0,86	-	6,212
	60 C/T	4* (12)	0	0,04	0	0	4,008
	60 T/T	2 (6)	0	0,16	0	0	1,946
EPHX 1 113	113 Tyr/Tyr	18* (53)	8 (25)	0,02	2,17	3,37	5,390
	113 Tyr/ His	10 (29)	23* (72)	0,0005	0,40	0,16	11,890
	113 His/ His	6* (18)	1 (3)	0,05	5,64	6,64	3,667
NOS3 786	786 T/T	3 (9)	3 (9)	0,93	0,94	0,93	0,006
	786 T/C	15(44)	22* (69)	0,04	0,64	0,35	4,061
	786C/C	16*(47)	7 (22)	0,03	2,15	3,17	4,605

Примечание: ОР- отношение между группами, ОШ - отношение между группами, \*р-статистически значимая разница между группами при помощи  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ), ЧВ- частота встречаемости

У пациентов, без диагноза БЛД (группа сравнения) отмечался нормальный генотип 60 C/C MnSOD ( $p=0,01$ ,  $\chi^2=6,212$ , OR=0,86) в 100% случаях. У детей с БЛД данный вариант генотипа наблюдался у 28 детей (82%). Мутация гена T/T MnSOD встречалась у 2 –х детей (6%) в группе, страдающих бронхолегочной дисплазией БЛД ( $p=0,16$ ), также отмечался гетерозиготный генотип в данной группе детей в 12% случаев (4 ребенка) ( $p=0,04$ ,  $\chi^2=4,008$ ). Частота доминантной аллели С фермента MnSOD статистически значимо преобладала в группе детей без хронической патологии легких ( $p=0,004$ ,  $\chi^2=8,015$ ). Частота встречаемости минорного аллеля Т фермента MnSOD встречалась только в группе недоношенных детей с БЛД ( $p=0,004$ ,  $\chi^2=8,015$ ).

В дальнейшем при оценке фермента микросомальной эпоксидгидролазы в исследуемых группах недоношенных детей отмечено, что преобладал нормальный генотип Tyr/Tyr в группе детей с БЛД в 53% случаях (18 детей) ( $p=0,02$ ,  $\chi^2=5,390$ , OR=2,17, ОШ=3,37). Встречаемость полиморфного генотипа (His/His) в данном ферменте была у детей с БЛД ( $p=0,05$ ,  $\chi^2=3,667$ ), при этом гетерозиготный генотип 113 Tyr/His EPHX в 72% случаях отмечался в группе детей без БЛД ( $p=0,0005$ ,  $\chi^2=11,890$ ). Частота встречаемости аллелей Tyr гена 113 EPHX не имела отличий в сравниваемых группах ( $p=0,42$ ), как, впрочем, и аллелей His ( $p=0,42$ ).

При анализе полиморфизма эндотелиальной синтазы оксида азота было выявлено, что в группе детей страдающих БЛД встречаемость однонуклеотидной замены в гене C/C была в 2,2 раза чаще, чем у группы сравнения. У 16 детей (47%) отмечалась данная мутация ( $p=0,03$ ,  $\chi^2=4,605$ , OR=2,15, ОШ=3,17), против 7 случаев (22%) в группе сравнения.

У 22 (69%) недоношенных детей без сформировавшейся БЛД был диагностирован гетерозиготный генотип T/C 786 NOS3 ( $p=0,04$ ,  $\chi^2=4,061$ ). Нормальный генотип у недоношенных обеих групп исследования отмечался в

равной степени (у 3 (9%) детей с БЛД и 3 (9%) младенцев в сравниваемой группе ( $p=0,93$ )). Частота встречаемости аллелей Т и С гена NOS3 в исследуемых группах не имела статистической разницы ( $p=0,12$ ), в группе детей с бронхолегочной дисплазией чаще встречался аллель С ( $\chi^2=2,339$ ).

Таблица 42

**Частоты аллелей изучаемых полиморфизмов генов MnSOD, EPHX 1 Tyr 113 His, T 786 C в гене NOS3 у недоношенных детей (абс.,%)**

Полимо рфизм	Аллел ь	ЧВ аллеля		p	ОР	ОШ	$\chi^2$
		2А группа, n=34	2Б группа, n=32				
MnSOD 60 C/T	60 C	60 (88)	64* (100)	0,004	0,88	0	8,015
	60 T	8* (12)	0	0,004	0	0	8,015
EPHX1 113 Tyr/His	113 Tyr	46 (68)	39 (61)	0,42	1,11	1,32	0,697
	113 His	22 (32)	25 (39)	0,42	0,82	0,74	0,697
NOS3 786 T/C	786 T	21 (31)	28 (44)	0,12	0,70	0,57	2,339
	786 C	47 (69)	36 (56)	0,12	1,22	1,74	2,339

Примечание: ОР- отношение между группами, ОШ - отношение между группами, \*p-статистически значимая разница между группами при помощи  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ ), ЧВ- частота встречаемости

В результате анализа представленного полиморфизма генов антиоксидантных ферментов отмечено, что дети с полиморфными генотипами His/His гена микросомальной эпоксидгидролазы ( $p=0,05$ ) и C/C гена NOS3 ( $p=0,03$ ), так же гетерозиготный вариант C/T фермента MnSOD 60 ( $p=0,04$ ) встречались у детей с БЛД, в сравнении с детьми без мутации. Возможно, это

сочеталось со снижением защиты от оксидативного стресса, что способствовало формированию БЛД у части пациентов этой группы.

Таким образом, перспективным направлением заслуживает, исследования по выявлению генов кандидатов при БЛД является определение однонуклеотидных замен в генах антиоксидантных ферментов и можно предположить, что полиморфизм генов антиоксидантных ферментов имеет патогенетическое значение в формировании БЛД и является одним из предикторов развития заболевания.

### **3.9. Патоморфологическая характеристика легочной ткани у детей с бронхо-легочной дисплазией**

Проведен ретроспективный анализ 55 патологоанатомических протоколов умерших недоношенных детей в Забайкальском крае в период с 2007 по 2010 годы. В ходе исследования новорожденные разделены на группы. Группа З (n= 23) – недоношенные дети, которые имели клинический и патологоанатомический диагноз БЛД. 3А группа - недоношенные дети с классической формой БЛД, 3Б группа - дети с новой формой БЛД. Критерием включения явились клинико-рентгенологические данные бронхолегочной дисплазии, и патоморфологическая картина гистологического исследования легких. 3В группа - недоношенные дети без бронхолегочной дисплазии (n=32).

В неонатальном периоде все недоношенные дети имели сочетанную тяжелую патологию, которая оказывала неблагоприятное влияние на состояние здоровья недоношенного ребенка (таблица 43).

**Таблица 43**

#### **Структура сочетанной патологии у недоношенных детей, абс. (%)**

<b>Диагноз</b>	<b>3 группа, n= 23</b>	<b>3В группа, n= 32</b>	<b>ОР</b>	<b>p</b>
Вторичная посгеморрагическая	14(60,8)	12(37,5)	1,62	0,08

гидроцефалия, лейкомаляция				
Внутриутробные инфекции, сепсис	11(47,8)	13(40,6)	1,17	0,59
Множественные врожденные пороки развития	9(39,1)	10(31,2)	1,25	0,54
Анемия недоношенного средней и тяжелой степени	19* (82,6)	11(34,3)	2,40	0,0001
Постнатальная гипотрофия	8* (34,7)	1(3,1)	11,1	0,001
Пневмония	16* (69,5)	1(3,1)	22,2	0,0001

Примечание: ОР-отношение между группами, \*р-статистически значимая разница между группами при помощи  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ )

В исследуемых группах недоношенных детей отмечалась тяжелая сочетанная патология органов и систем, анемия недоношенного, постнатальная гипотрофия и затянувшееся течение пневмонии достоверно чаще встречалось у детей с БЛД ( $p < 0,05$ ). В связи с прогрессированием полиорганной недостаточности недоношенные дети сравниваемых групп погибли на 1-м году жизни. Возраст смерти детей составил от 1,2 до 4 месяцев, средние сроки гибели детей в 3 группе  $1,9 \pm 0,9$  месяцев, в группе 3В  $2,1 \pm 0,8$  месяцев. Чаще всего причиной смерти недоношенных детей стали тяжелые поражения ЦНС, наличие генерализованных инфекций (таблица 44). Дети 3 группы в 9 (39%) случаях погибли от причины, непосредственно связанной с БЛД, в сочетании с тяжелым поражением ЦНС, либо с течением генерализованного инфекционного процесса.

Таблица 44

**Основной патологоанатомический диагноз умерших детей, абс. (%)**

Диагноз	3 группа, n=23	3В группа, n=32
Генерализованная внутриутробная инфекция	6 (26%)	9 (28%)
Поражение ЦНС (ВЖК 2-3 ст., постгеморрагическая гидроцефалия, перивентрикулярная лейкомаляция)	11 (48%)	13 (41%)
Множественные врожденные аномалии развития	3 (13%)	2 (6%)
Некротический энтероколит 2-3 стадии	3 (13%)	2 (6%)

Морфологическая картина легочной ткани в исследуемых группах имела существенные отличия. Так, в группе детей с БЛД чаще всего отмечался облитерация просвета бронхиол (47,8%), распространенные рассеянные ателектазы легких (69,5%). В легочной ткани рыхлые и плотные гиалиновые мембраны (34,7%), плоскоклеточная метаплазия респираторного эпителия трахеи, бронхов (8 %), утолщение межальвеолярных перегородок за счет отека (43,4%), прикорневой фиброз легких, периваскулярный и перибронхиальный пневмофиброз (65,2%), очаги эмфиземы в прикорневых зонах в 30,4% случаях. При этом в группе сравнения при гистологическом исследовании легких чаще отмечались утолщенные межальвеолярные перегородки за счет отека в 15 случаях (46,8%), обширные и рассеянные ателектазы легких в 14 случаях (43,7%), незрелость легочной ткани у 4 детей, у 3 детей (9,3%) очаги эмфиземы в прикорневых зонах. Дети с БЛД разделены на группы, в зависимости от формы и степени тяжести заболевания. В исследовании отмечено, что среди умерших недоношенных детей доминирует классическая форма БЛД (3А группа) детей

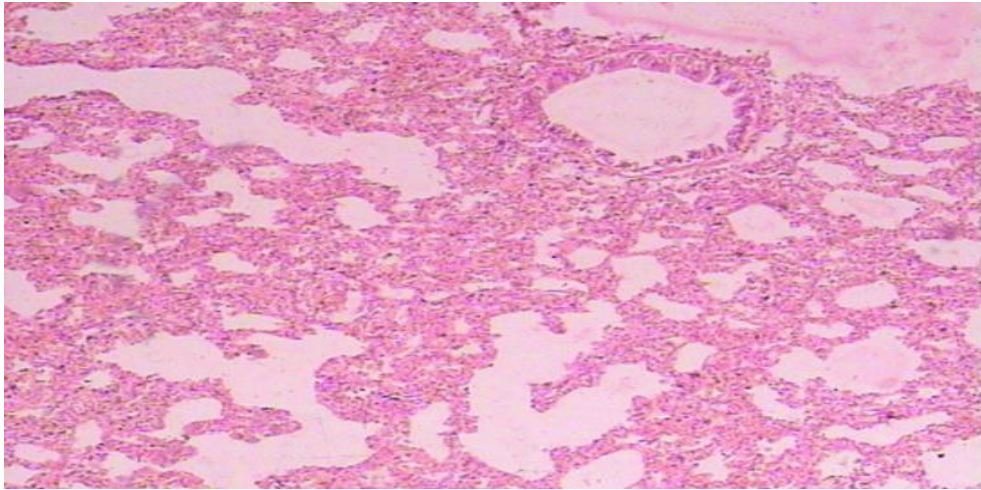
(61 %). Из них тяжелой степени у 12 (52 %) детей. Дети с «новой» формой (3Б группа) в 9 (39 %) случаях чаще имели среднюю степень 7 (30 %) (таблица 45).

Таблица 45

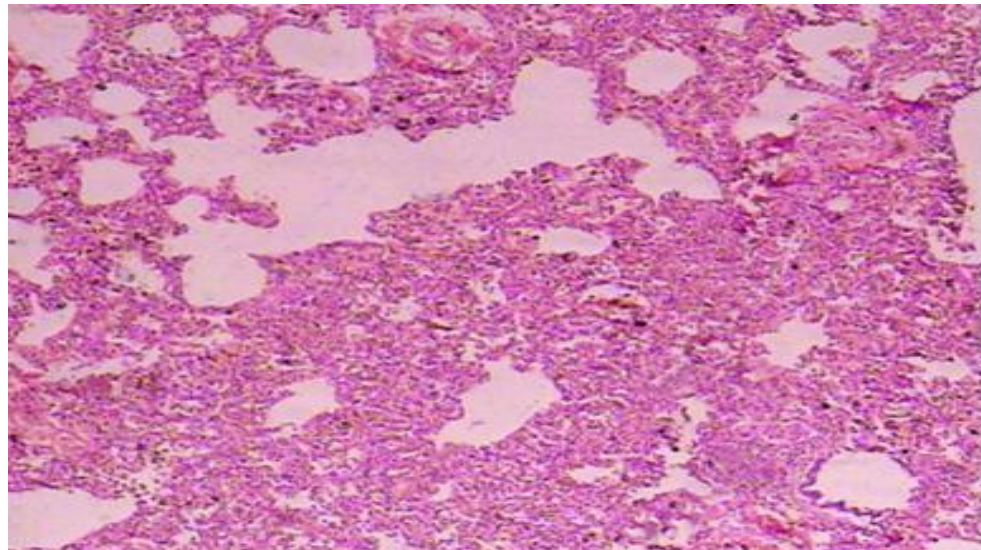
**Форма и степень тяжести различных форм БЛД (абс.%)**

	Легкая степень БЛД, n=1	Средняя степень БЛД, n=9	Тяжелая степень БЛД, n=13	Всего, n=23
3 Б группа	1 (4,5)	7 (30)	1 (4,5)	9 (39)
3 А группа	-	2 (9)	12 (52)	14 (61)

Из описания препаратов в патологоанатомическом бюро следовало, что гистологическая картина срезов легких у детей с классической формой характеризовалась: чередованием ателектазов и фиброза с перераздутыми участками, выраженной гладкомышечной гиперплазией дыхательных путей, перибронхиальным фиброзом, гипертрофией гладкой мускулатуры в стенке дыхательных путей и сосудов (рис.2).



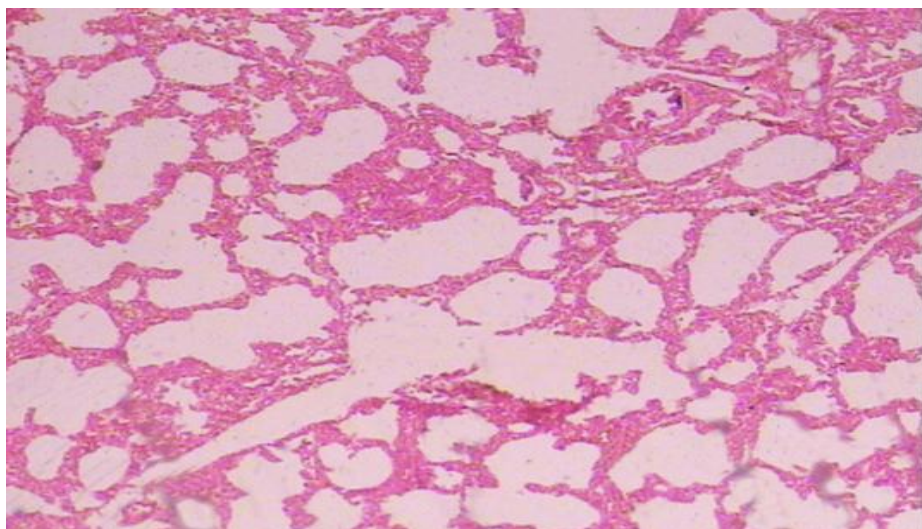
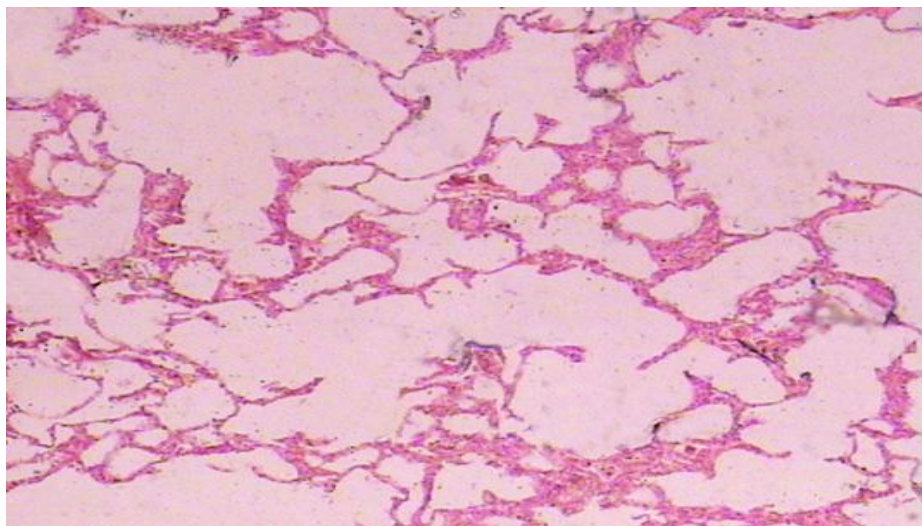
**Рис.2. Гистологический срез легких БЛД классическая форма. Окраска: гематоксилин-эозин Ок x 10, об x 4 (Описание в тексте)**





На обзорных фото препаратов (рисунок 2) с классической формой БЛД, в паренхиме легких преобладали ателектазы с участками эмфизематозно-расширенных альвеол. На фоне альвеол, выстланных неизменным эпителием, видны альвеолы с тяжелыми повреждениями альвеолоцитов. Межалвеолярные перегородки утолщены за счет выраженного фиброза, местами отмечалась полиморфноклеточная лейкоцитарная инфильтрация, полнокровие сосудов. В слизистой оболочке мелких бронхов отмечалась гиперплазия мышечной пластинки.

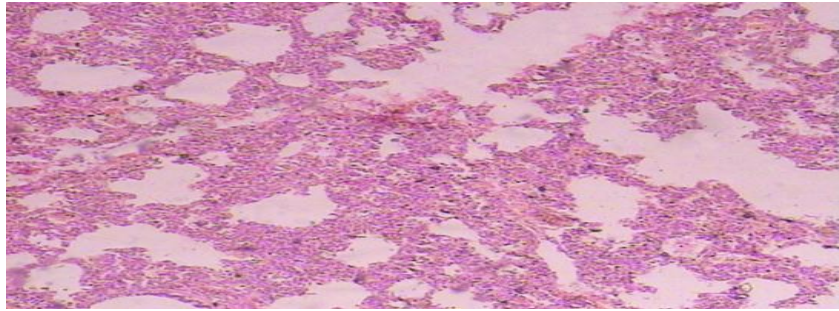
Увеличение выживания глубоко недоношенных детей привело к развитию «постсурфактантной» БЛД, в основе, которой лежит не столько фиброз и постнатальное воспаление, сколько задержка развития альвеол. Морфологическая картина легких при новой БЛД характеризовалась нарушенной дифференцировкой паренхимы со сниженным количеством увеличенных в размере «упрощенных» альвеол, небольшим утолщением гладкой мускулатуры дыхательных путей. Фиброз септальный и перибронхиальный, менее выражен, чем при классической форме (рис.3).



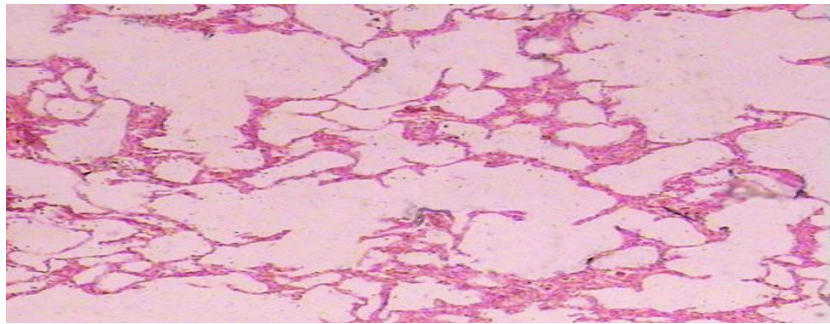
**Рис. 3. Гистологический срез легких с БЛД новая форма. Окраска: гематоксилин-эозин Ок x 10, об x 4 (Описание в тесте)**

На обзорных фотографиях препаратов с новой формой БЛД (рисунок 3) преобладали эмфизематозно-измененные альвеолы. Их эпителий в большинстве случаев сохранял свое нормальное строение. Однако, стенки некоторых альвеол разорваны. Количество альвеол уменьшено за счет увеличения их размеров. Межалвеолярные перегородки истончены, на отдельных участках в перибронхиальных зонах отмечался слабовыраженный фиброз.

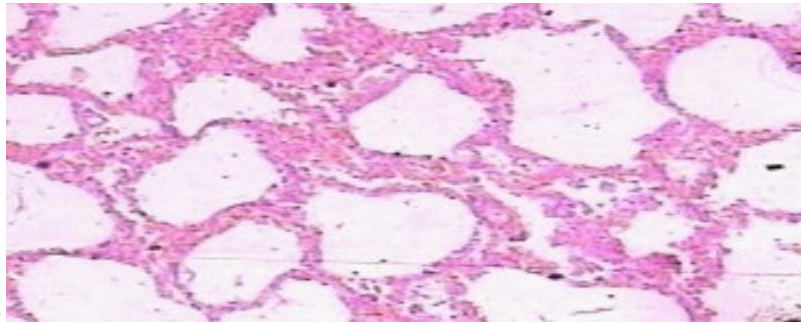
Таким образом, на гистологических препаратах классическая форма отличается от новой более разнообразными проявлениями поражения бронхолегочной ткани, преобладанием участков ателектазов с чередующимися эмфизематозными расширениями, выраженной фибропролиферацией, поражениями респираторного эпителия. В то время как при новой форме наблюдалось увеличение размеров альвеол, уменьшение их количества, редкое повреждение респираторного эпителия, слабовыраженный фиброз межалвеолярных перегородок (рис.4).



А



Б



В

**Рис. 4. Гистологический срез легких: БЛД классическая форма (А), новая форма (Б), без БЛД (В). Окраска: гематоксилин-эозин Ок x 10, об x 4**

У всех детей в основной группе (классическая и новая форма бронхолегочной дисплазии) и группе сравнения проведена морфометрия, т.е. измерение размеров альвеол (длина и ширина) и межальвеолярных промежутков, результаты представлены в таблице 46.

Таблица 46

**Количественная характеристика морфологической картины легочной ткани (M±SD)**

Параметры ( мкм)	3А группа, n =14	3Б группа, n =9	3В группа, n=10
	1	2	3
Длина альвеолы	77,4±33,3 p* <sub>1-2</sub> =0,005	135,3±52,8 p* <sub>2-3</sub> =0,008	116,0±39,7 p* <sub>3-1</sub> =0,004
Ширина альвеолы	50,4±23,3 p* <sub>1-2</sub> =0,005	77,2±29,7 p <sub>2-3</sub> =0,09	75,9±24,7 p* <sub>3-1</sub> =0,006
Толщина межальвеолярной стенки	38,9±13,8 p* <sub>1-2</sub> =0,009	26,2±13,5 p* <sub>2-3</sub> =0,03	30,1±13,4 p* <sub>3-1</sub> =0,03

Примечание: \*p – статистически значимая разница между группами (p<sub>1-2</sub> – группа 3А и группа 3Б, p<sub>2-3</sub> – группа 3Б и группа 3В, p<sub>1-3</sub> – группа 3В и группа 3А) по критерию Стьюдента (p < 0,05).

Длина и ширина альвеол при классической форме в 2 раза меньше по сравнению с новой формой и в 1,5 раза, чем в группе сравнения, толщина межальвеолярных промежутков в 1,5 раза больше, чем в группе сравнения и в 2 раза по сравнению с новой формой БЛД. При новой (постсурфактантной) форме альвеолы длиннее в 1,2 раза, чем в группе сравнения, межальвеолярные промежутки в 1,2 раза меньше.

Таким образом, при классической форме альвеолы уменьшены в диаметре, а межальвеолярные промежутки утолщены за счет гипертрофии и гиперплазии

гладкой мускулатуры, при новой форме альвеолы перерастянутые, межальвеолярные промежутки истончены.

Проведена оценка морфологической картины в зависимости от тяжести заболевания. Тяжелая форма БЛД диагностирована в 56,5 % случаях (13 умерших детей), средняя степень тяжести имела место у 9 недоношенных детей (39 %) и у 1 (4,5%) недоношенного ребенка бронхолегочная дисплазия легкой степени тяжести (таблица 47).

Таблица 47

**Морфологическая картина легочной ткани у детей с БЛД, в зависимости от тяжести заболевания, абс.( %)**

Гистологическая картина легких	Легкая степень БЛД, n=1	Средняя степень БЛД, n=9	Тяжелая степень БЛД, n=13	P
Очаговые ателектазы	1(100)	-	-	
Рассеянные ателектазы	-	4 (44,4)	12* (92,3)	0,01
Утолщение стенок альвеол и бронхов за счет отека	1(100)	3(33,3)	7 (53,8)	0,34
Стеноз и облитерация просвета бронхов		5 (55,5)	6 (46,1)	0,66
Эмфизема в прикорневых зонах		2(22,2)	5 (38,4)	0,42
Рыхлые и плотные гиалиновые	-	1(11,1)	7* (53,8)	0,04

мембраны				
Прикорневой интерстициальны й фиброз легких, с периваскулярным и перибронхиальны м пневмофиброзом	-	2 (22,2)	13* (100)	0,00004

Примечание: \*р - статистически значимая разница между группами (средней степени БЛД и тяжелой степени БЛД) при помощи критерий  $\chi^2$  ( $p < 0,05$ )

На основании исследования было установлено, что ребенок с легкой степенью тяжести «новой» формой БЛД имел изменения в легочной ткани в виде очаговых ателектазов, утолщение стенок альвеол и бронхов за счет отека. Смерть ребенка произошла в возрасте 1 месяца 10 дней от генерализованной внутриутробной инфекции неуточненной этиологии с поражением головного мозга, легких.

В 9 случаях дети имели среднюю степень тяжести БЛД и при анализе морфологических изменений в данной группе у недоношенных чаще всего отмечались стеноз и облитерация просвета бронхов (55,5%), рассеянные ателектазы (44,4%), в 33,3% случаях отмечено утолщение межальвеолярных перегородок за счет отека, метаплазия респираторного эпителия. В единичных случаях (22,5%) отмечено наличие прикорневого интерстициального фиброза легких, с периваскулярным и перибронхиальным пневмофиброзом, участки эмфиземы в прикорневых зонах. Данные морфологические изменения у детей развились в среднем в течение 55 дней жизни детей. Дети умерли от прогрессирующей тяжелой полиорганной недостаточности. Основным патологоанатомическим диагнозом явились внутрижелудочковое кровоизлияние 3

степени, постгеморрагическая гидроцефалия, атрофия головного мозга (4 ребенка, 44,4%), у 3 (33,3%) детей генерализованная внутриутробная инфекция, в 2-х случаях некротический энтероколит 3 стадии.

Наиболее выраженные патологические изменения в легочной ткани отмечены у детей с клиникой тяжелой формы БЛД. Так в 100% случаях отмечалась фибропролиферативная стадия формирования БЛД, в виде прикорневого интерстициального фиброза легких, с периваскулярным и перибронхиальным пневмофиброзом. У 12 детей (92,3%) имело место наличие распространенных ателектазов, у 7 (54%) в легких встречались рыхлые и плотные гиалиновые мембраны, и утолщения межальвеолярных перегородок за счет отека. У 6 (46%) детей отмечались эмфизема в прикорневых зонах, стеноз и облитерация просвета бронхиол. Недоношенные дети с тяжелой степенью БЛД в среднем прожили 84 дня. Причиной смерти детей в 7 случаях (54%) явилось тяжелое поражение ЦНС (постгеморрагическая гидроцефалия с атрофией головного мозга), 2 (15%) ребенка погибли от течения внутриутробной инфекции, в 23% случаях (3 ребенка) имели множественные врожденные пороки развития, у 1 (8%) ребенка прогрессирующий некротический энтероколит 3 стадии. Таким образом, в исследовании получены данные о морфологической и морфометрической картине легочной ткани при различных формах и степенях тяжести бронхолегочной дисплазии у детей.

## **Глава 4. Прогнозирование развития бронхолегочной дисплазии у детей**

### **4.1. Корреляционные взаимоотношения между изученными анамнестическими и клинико-лабораторными параметрами у детей с бронхолегочной дисплазией**

Для изучения патогенетических взаимосвязей между некоторыми анамнестическими, клиническими и лабораторными показателями проведен



корреляционный анализ, результаты которого представлены (таблицах 48-51) и отражают только статистически значимые данные ( $p < 0,05$ ).

Отмечается прямая сильная корреляционная связь между наличием у беременной женщины ХФПН и ХВУГП ( $r=0,66$ ), течение кольпита и развитие маловодия у беременной ( $r=0,68$ ). Подобная закономерность отмечена при наличии у матери ХФПН и ХВУГП и клинических проявлений у младенца тяжелого РДС ( $r=0,39$ ,  $r=0,66$  соответственно) и угнетения ЦНС ( $r=0,54$ ,  $r=0,76$ ). Прямая корреляционная связь наблюдается между ХВУГП и развитием в дальнейшем у ребенка неонатальной пневмонии ( $r=0,47$ ). Другие анамнестические корреляционные взаимоотношения имеют слабые прямые и обратные связи.

При оценке корреляционных показателей между изучаемыми клиническими и лабораторными данными у недоношенных детей, сформировавших бронхолегочную дисплазию, отмечено, что гестационный возраст и масса тела при рождении ребенка коррелирует между собой ( $r=0,75$ ). Иммуноглобулин Ig G3 коррелировал положительно с гестационным возрастом ребенка ( $r=0,43$ ). Маркеры воспаления IFN  $\gamma$  ( $r=-0,61$ ), IL-2 ( $r=-0,56$ ), IL-4 ( $r=-0,73$ ), IL-5 ( $r=-0,69$ ), IL-9 ( $r=-0,53$ ), IL-10 ( $r=-0,51$ ), IL-12 p 70 ( $r=-0,49$ ), IL-17A ( $r=-0,42$ ) имели сильную отрицательную связь с низкой оценкой по шкале Апгар на 1 минуте. Длительная искусственная вентиляция легких находится в прямой связи с повторной реинтубацией ( $r=0,49$ ).

Тяжелое течение РДСН у недоношенных детей коррелировало с угнетением ЦНС ( $r=0,49$ ), развитием неонатальной пневмонии ( $r=0,58$ ), ВЖК и тяжелой анемией ( $r=0,40$ ).

Наличие тахикардии у недоношенных детей имела наиболее тесную прямую положительную связь с клиникой судорог ( $r=0,88$ ), гиповолемией ( $r=0,78$ ), развитием некротического энтероколита ( $r=0,72$ ). Судорожный синдром имел сильную положительную корреляционную связь с неонатальной пневмонией ( $r=0,61$ ). Внутрижелудочковые кровоизлияния тяжелой степени у детей имели

прямую связь с тяжелой анемией ( $r=0,89$ ), пневмоний и НЭК ( $r=0,56$ ), в меньшей степени с гиповолемией ( $r=0,50$ ) и РДСН ( $r=0,40$ ), показателями цитокинов ИЛ-12p70 ( $r=0,40$ ), ИЛ-17А ( $r=0,44$ ) и ИЛ-22 ( $r=0,44$ ).

Наиболее яркая взаимосвязь отмечалась между развитием неонатальной пневмонии у недоношенных детей и тяжелой анемией ( $r=0,59$ ), РДСН ( $r=0,58$ ), угнетением ЦНС ( $r=0,61$ ) и стойкой умеренной легочной гипертензией ( $r=0,44$ ), уровнем Ig G ( $r=0,40$ ), обратная связи с  $O_2$  терапией ( $r=-0,43$ ).

Наличие некротического энтероколита коррелировало с гиповолемией ( $r=0,92$ ), тахикардией ( $r=0,72$ ), судорогами ( $r=0,69$ ), ВЖК ( $r=0,56$ ), в меньшей степени с анемией ( $r=0,51$ ) и пневмоний ( $r=0,32$ ). В показателях кислотно-основного состояния уровень рН крови имел обратную корреляционную связь с длительной оксигенотерапией ( $r=-0,58$ ).

Лабораторные показатели иммунного статуса у недоношенных детей имели ряд особенностей (таблица 66). Уровень IgA показывал положительную прямую связь с IgM ( $r=0,59$ ), IgG ( $r=0,40$ ), IgG1 ( $r=0,41$ ), IgG2 ( $r=0,43$ ), IgG4 ( $r=0,42$ ), IgE ( $r=0,44$ ), уровнем эластазы в крови ( $r=0,44$ ) и антител к эластазе ( $r=0,40$ ). Подобная тенденция отмечается и в отношении других иммуноглобулинов. Так Ig M положительно коррелирует с IgG ( $r=0,42$ ), IgG2 ( $r=0,46$ ). IgG имеет сильную прямую связь с IgG1 ( $r=0,75$ ), IgG2 ( $r=0,72$ ), IgG3 ( $r=0,77$ ), IgG4 ( $r=0,73$ ) и обратную отрицательную корреляционную связь с ИЛ-13 ( $r=-0,58$ ). Субпопуляции IgG имеют ряд взаимодействий, так IgG1 взаимосвязан положительной связью с IgG3 ( $r=0,56$ ), IgG4 ( $r=0,45$ ), IgG2 с IgG4 ( $r=0,70$ ), уровнем эластазы в крови ( $r=0,39$ ), Ig G3 с IgG4 ( $r=0,45$ ), в то время как IgG4 имеет отрицательную обратную связь с ИЛ-4 ( $r=-0,66$ ).

Лабораторные взаимосвязи про- и противовоспалительных цитокинов имели, как правило, положительные прямые, чаще всего достаточно сильные корреляционные связи (таблица 49,50).

В дальнейшем мы оценили характер корреляционных отношений между клиническими и лабораторными показателями у детей с тяжелой степенью бронхолегочной дисплазии (таблица 51).

Низкая масса тела детей при рождении имела сильные корреляционные связи с малым гестационным возрастом ( $r=0,66$ ), с низкой оценкой по шкале Апгар, как на первой ( $r=0,48$ ), так и 5 минуте жизни ( $r=0,53$ ), уровнем эластазы ( $r=0,90$ ), антител к ней ( $r=0,90$ ) и показателем Ig E ( $r=0,90$ ), а также обратная отрицательная связь с развитием ВЖК ( $r=-0,38$ ). Схожая тенденция отмечается и в отношении оценки асфиксии при рождении. Так сильная корреляционная связь и на первой, и на пятой минуте отмечается в отношении эластазы ( $r=0,90$ ,  $r=0,90$  соответственно), по отношению к уровню IgG2 ( $r=0,90$ ,  $r=0,90$ ). Сильная обратная связь между оценкой по шкале Апгар на минуте и уровнем IL-10 ( $r=-0,97$ ).

Тяжелой степени респираторный дистресс-синдром имел обратную корреляционную связь с судорогами ( $r=-0,44$ ). Развития ВЖК у недоношенных детей, сформировавших БЛД тяжелой степени тяжести, имело обратную корреляционную связь с массой тела при рождении ( $r=-0,38$ ) и с низкой оценкой по шкале Апгар на первой минуте ( $r=-0,39$ ). Отмечалось ряд иммунологических изменений в данной группе детей. Так, IgA имел сильную корреляционную связь с IgG ( $r=0,81$ ), такая же тенденция отмечалась и в группе цитокинов, IL-10 и IL-22 положительно коррелировали с TNF- $\alpha$  ( $r=0,90$ ,  $r=0,90$  соответственно).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о сложных патогенетических взаимоотношениях между анамнестическими данными, сопутствующими заболеваниями, клиническими синдромами, лабораторными и иммунологическими изменениями больных детей, сформировавших бронхолегочную дисплазию. Корреляционные паттерны тяжелой степени бронхолегочной дисплазии представлены на схеме 1.

**Характер корреляционных взаимоотношений между изучаемыми анамнестическими и клинико- лабораторными показателями в антенатальном периоде**

	<b>Кольпит</b>	<b>ХВУГП</b>	<b>ХФПН</b>	<b>Маловодие</b>
Кольпит				0,68
ХВУГП			0,66	
ХФПН		0,66		
Маловодие	0,68			
РДС		0,56	0,39	
Гиповолемия				
Угнетение ЦНС		0,76	0,54	
ВЖК				
Пневмония		0,47		

Примечания: во всех случаях коэффициент корреляции статистически значим  $p < 0,05$ , учитывались показатели средней и сильной силы ( $r > 0,40$ )

Таблица 49

**Характер корреляционных взаимоотношений между изучаемыми клиническими и лабораторными показателями у новорожденных детей**

	ГВ	Ма сса тел а при ро жде нии	Апга р на 1 мин уте	Апг ар на 5 ми нут е	ИВ Л	Реин ту Бац ия	СР АР	О <sub>2</sub> теп ария	СДЛ А	РД С	Тахи кард ия	Гипо волем ия	Угнет е-ние ЦНС	Суд оро ги	ВЖ К	Пне вмония	НЭЖ	Ане мия
ГВ		0,75																
Масса тела при рождении	0,75																	
Апгар на 1 минуте				0,83														
Апгар на 5 минуте			0,83															
ИВЛ						0,49												
Реинтубаци я					0,49			0,43										
О <sub>2</sub> тепария						0,43												-0,43
СДЛА																		0,44
РДСН													0,49		0,40	0,58		0,40

Тахикардия												0,78		0,88			0,72		
Гиповолеми я												0,78		0,75	0,50		0,92	0,45	
Угнетение ЦНС											0,49						0,61		
Судороги												0,88	0,75					0,69	
ВЖК											0,40		0,50				0,56	0,56	0,89
Пневмония											0,58			0,61		0,56			0,59
НЭК												0,72	0,92		0,69	0,56			0,51
Анемия											0,40		0,45			0,89	0,59	0,51	
Jg G	0,47																0,40		
Jg G1	0,58	0,46																	
Jg G3	0,43																		
IFN- $\gamma$			-0,61																
IL-2			-0,56																
IL-4			-0,73																
IL-5			-0,69																
IL-9			-0,53																
IL-10			-0,51																
IL-12p70			-0,49													0,40			
IL-17A			-0,42													0,44			
IL-22												0,35	0,37			0,44			0,40

Примечания: во всех случаях коэффициент корреляции статистически значим  $p < 0,05$ , учитывались показатели средней и сильной силы ( $r > 0,40$ )



аза																						
A/T к эласта зе	0,40							0,49														
TNF-α								0,64			0,78	0,61	0,66	0,78	0,81		0,90		0,72	0,61	0,64	0,83
IFN-γ									0,78		0,81	0,66	0,64	0,87			0,77		0,48	0,60	0,57	0,58
IL-β									0,66	0,81		0,54	0,54	0,50	0,61	0,53						0,50
IL-2									0,66	0,66	0,54		0,87	0,77		0,67	0,60	0,66	0,86	0,70		0,53
IL-4							- 0,66		0,78	0,64	0,54	0,87		0,79		0,84	0,50	0,56	0,73	0,82		0,71
IL-5									0,81	0,87	0,57	0,77	0,79			0,74	0,68	0,74	0,90	0,82		0,78
IL-6											0,61											
IL-9								0,81		0,90		0,53	0,67	0,84	0,74			0,76	0,55	0,63		0,71
IL-10											0,77		0,60	0,50	0,68			0,52				
IL-12p70										0,72	0,48		0,66	0,56	0,74		0,76	0,52		0,87	0,68	0,70
IL-13		- 0,58								0,61	0,60		0,86	0,73	0,90		0,55	0,87		0,83		0,82
IL-										0,66	0,55		0,77	0,82	0,81		0,66	0,68	0,81			0,81



17A											4	7		0		2		3			3		1	
IL-22											0,8	0,5	0,5	0,5	0,71	0,7		0,7		0,70	0,8	0,81		
											3	8	0	3		8		1			2			

Примечания: во всех случаях коэффициент корреляции статистически значим  $p < 0,05$ , учитывались показатели средней и сильной силы ( $r > 0,40$ )

Таблица 51

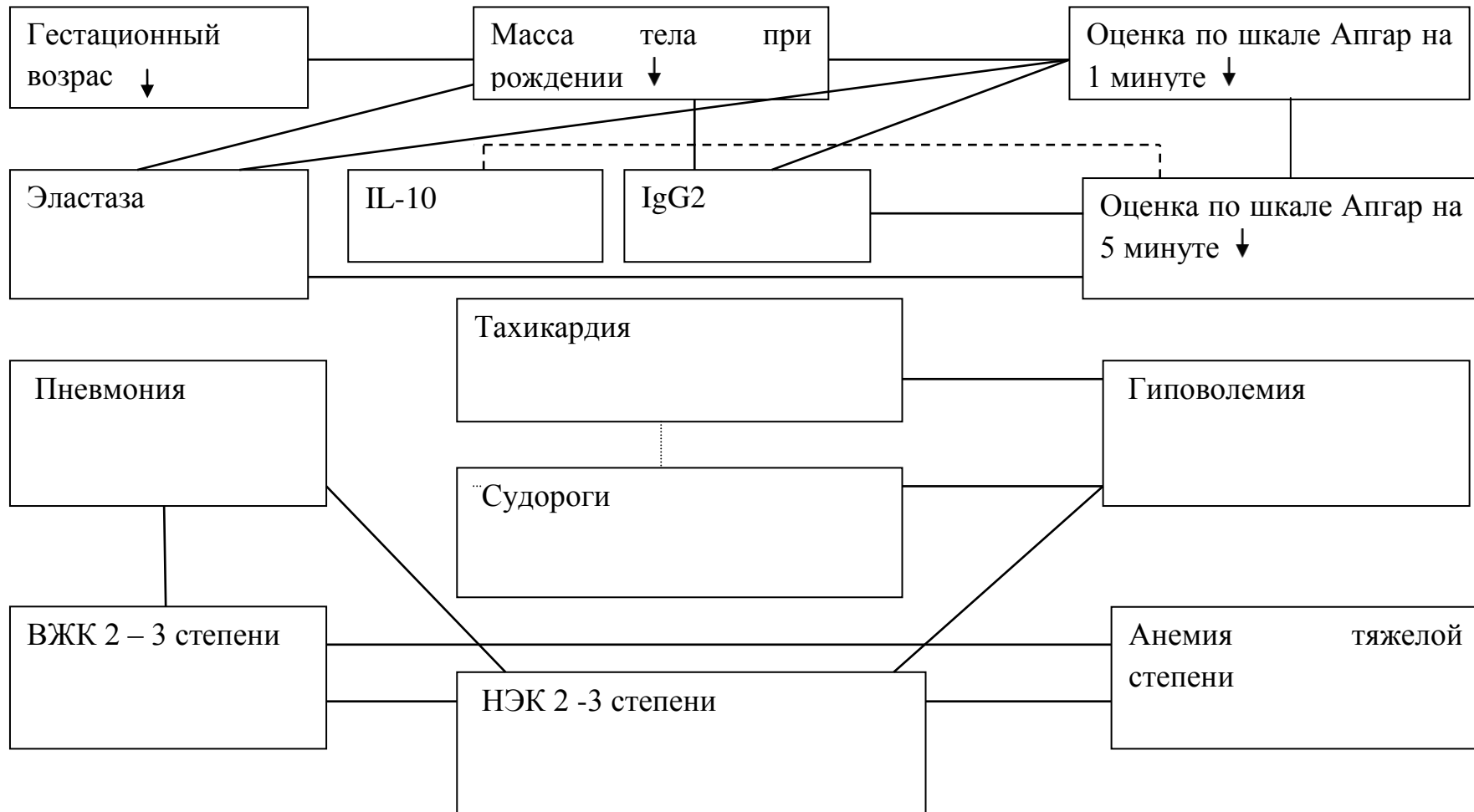
**Характер корреляционных взаимоотношений между изучаемыми клиническими и лабораторными показателями у детей тяжелой степенью БЛД**

	ГВ	Масса тела при рождении	Апгар на 1 минуте	Апгар на 5 минуте	РДС	Тахикардия	Гиповолемия	Угнетение ЦНС	Судороги	ВЖК	Пневмония	НЭК	Анемия	IgG1	IgM	TN F-a
ГВ		0,66														
Масса тела при рождении	0,66		0,48	0,53												
Апгар на 1 минуте		0,48		0,88												
Апгар на 5 минуте		0,53	0,88													
РДСН									-0,44							
Тахикардия							0,70		0,89			0,57				
Гиповолемия						0,70			0,63		0,51	0,81	0,43			
Угнетение ЦНС											0,44					
Судороги					-0,44	0,89	0,63					0,51				

ВЖК											0,81	0,50	0,87			
Пневмония							0,51	0,44		0,81		0,63	0,71			
НЭК						0,57	0,81		0,51	0,50	0,63		0,61			
Анемия							0,43			0,87	0,71	0,61				
Элатаза		0,90	0,90	0,94												
Ig A														0,81		
Ig G2		0,90	0,90	0,90												
Ig G4															-	0,90
Ig E		0,90	0,90													
IL-2																0,90
IL-4																0,90
IL-10				-0,97												

Примечания: во всех случаях корреляционная взаимосвязь статистически значима  $p < 0,05$ , учитывались показатели средней и сильной силы ( $r > 0,40$ )

### Корреляционный патогенетический паттерн развития БЛД тяжелой степени



Примечание: \_\_\_\_\_ прямая связь; - - - - - обратная связь;

#### 4.2. Прогнозирование развития бронхолегочной дисплазии в зависимости от генетических особенностей пациентов

Данные молекулярно-генетического исследования недоношенных детей продемонстрировали вклад различных генотипов в развитие бронхолегочной дисплазии. Для оценки степени влияния (определения независимых факторов прогноза) изученных генотипов на формирование бронхолегочной дисплазии была проведена бинарная логистическая регрессия, оценивалось влияние аллелей полиморфизма генов MnSOD (C60 T), ERHX 1 (Tyr 113 His), NOS3 (T786 C).

Результатом бинарной логистической регрессии явилась оценка коэффициентов математической модели, итоговое уравнение вероятности развития БЛД:  $p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1x)}}$ ,

где  $e$  – математическая константа равна 2,72,  $b_0$  – свободный член,  $b_1$  – наиболее информативные анализируемые признаки,  $x$  – принимает значение 1 при наличии указанных полиморфизмов.

Результаты анализа показали, что наиболее тесно связанной с развитием бронхолегочной дисплазии оказались, аллели мутантных генов MnSOD (C60T), ERHX 1 (Tyr113His), NOS3 (T786 C).

При построении итогового уравнения бинарной логистической регрессии  $\chi^2=36,08$  при уровне значимости  $p=0,00000$ , что свидетельствует о высокой достоверности данной математической модели. Предсказательная ценность-70%. Свободный член и коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии представлены в таблице 52.

**Таблица 52**

**Свободный член и коэффициенты регрессии**

Шаг	Показатель	Оценка	95% ДИ	P	$\chi^2$ Вальда	p-Вальда
1	B0	0,53	-0,004; 1,8	0,05	3,85	0,04

2	MnSOD -60 T	-26,52	-358587; 358533,8	0,99	0,0000	0,99
3	NOS3- 786 C	-2,61	-3,94; -1,28	0,0001	15,15	0,0000
4	EPHX-113 His	2,59	1,21; 3,96	0,0002	13,84	0,0001

Примечание: B0 – свободный член, при наличии аллелей MnSOD -60 T, EPHX-113 His, NOS3 - 786 C принят равным 1.

Итоговое уравнение вероятности развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей приняло вид:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(0,53 - 2,61 \times \text{NOS3 } 786\text{C} + 2,59 \times \text{EPHX } 113\text{His})}}$$

Таким образом, использование бинарной логистической регрессии позволило определить наиболее тесно связанные аллели с развитием бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. Прогностическими факторами риска развития бронхолегочной дисплазии явились полиморфизмы гена EPHX - 113His, NOS3-786 C.

#### 4.3. Прогнозирование развития бронхолегочной дисплазии тяжелой степени у детей

Для формирования модели прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей проведен многофакторный дискриминантный анализ. На основании проведенных исследований проводилась математическая обработка результатов при помощи программы Statistica 6.1. Результатом дискриминантного анализа явилась оценка коэффициентов математической модели – линейной дискриминантной функции:

$$f = a_1x_1 + a_2x_2 + \dots + a_nx_n + C,$$

где  $x_i$  - наиболее информативные из анализируемых признаков,

$a_i$  – коэффициенты,  $C$  – константа

Для практического применения полученной модели по каждому новому объекту (пациенту), который должен быть классифицирован, вычисляются все функции классификации, подставляются измеренные величины предикторов и вычисляется ее количественное выражение. Пациент должен быть отнесен к тому классу, для которого функция классификации примет наибольшее значение.

В качестве группирующей переменной взят прогноз развития тяжести бронхолегочной дисплазии (тяжелая/нетяжелая). В исходную совокупность дискриминантных переменных были включены несколько статистически значимых клинико-лабораторных показателей: гестационный возраст, масса тела, показатель по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте, длительность ИВЛ, назального СРАР, оксигенотератии, тахикардия, РДСН, СДЛА, Ig A, Ig M, Ig G, Ig G1, Ig G2, Ig G3, Ig G4, IF $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL 4, IL 10, эластаза нейтрофилов и антитела к эластазе нейтрофилов. Посредством дискриминантного анализа были определены четыре переменных: гестационный возраст, содержание эластазы нейтрофилов, IL-10, IgG. Тест, проведенный с помощью критерия «Лямбда Уилкса», на предмет, значимо ли различаются между собой средние значения дискриминантных функций во всех группах, показал значимый результат ( $p < 0,05$ ) (таблица 62). Чем ближе  $\lambda$  к 0, тем лучше различие классов. Анализ коэффициентов для канонических переменных продемонстрировал, что наибольший относительный вклад в значение группирующих переменных вносят гестационный возраст, уровень эластазы нейтрофилов и IgG. Величина F-критерия существенности модели составила 16,6 с уровнем значимости  $p < 0,00001$ , что свидетельствует о высокой чувствительности и значимости данной математической модели (таблица 53). Точность предсказания по моделирующей выборке в целом составила 93,1% (таблица 54).

Таблица 53

## Итоги анализа дискриминантных функций

Дискриминантная переменная (предиктор), $\chi_i$	Лямбда Уилкса, $\Lambda$	F-исключения	p-уровень	F-статистика существенности модели
Гестационный возраст ребенка (нед)	0,50	21,8	p=0,00009	16,6 p<0,00001
Уровень эластазы нейтрофилов	0,36	8,8	p=0,006	
IgG	0,36	9,4	p=0,005	
IL-10	0,32	5,4	p=0,02	

Выявлено, что для детей с БЛД тяжелой степени тяжести наиболее информативными параметрами являлись: **гестационный возраст** (p=0,00009), **уровень эластазы нейтрофилов** (p=0,006), **уровень IgG** (p=0,005), **IL-10** (p=0,02).

С помощью линейных классификационных функций были рассчитаны дискриминантные уравнения (для отнесения объекта к одной из групп):

$$F1 = -139,67 + 9,59 * X1 + 0,79 * X2 - 0,12 * X3 + 0,08 * X4.$$

$$F2 = -186,39 + 11,15 * X1 + 1,17 * X2 - 0,59 * X3 + 0,10 * X4.$$

Где **F1** - БЛД тяжелой степени, **F2** - БЛД нетяжелая, **X1** - гестационный возраст, **X2** - IgG, **X3** – эластаза нейтрофилов, **X4** - IL-10.

Объект относится к той группе, где  $\max F1(i=1, k)$ , k – количество групп, k – 2.

Таблица 54

## Коэффициенты дискриминантной диагностической модели

Группирующая переменная, $f_i$	Дискриминантная переменная (предиктор), $\chi_i$	Коэффициент, $\alpha_i$	Точность предсказания по моделирующей
--------------------------------	--	-------------------------	---------------------------------------



			выборке (n=44)
f БЛД тяжелая	Константа, $C$	-139,67	81,8%
	Гестационный возраст ребенка	9,59	
	IgG	0,79	
	Эластаза	-0,12	
	IL -10	0,08	
f БЛД нетяжелая	Константа, $C$	-186,39	100%
	Гестационный возраст ребенка	11,15	
	IgG	1,17	
	Эластаза	- 0,59	
	IL- 10	0,10	

Диаграммы распределения для детей с БЛД тяжелой степени тяжести и детей нетяжелой степени по значениям канонической величины представлены на рисунке 5.

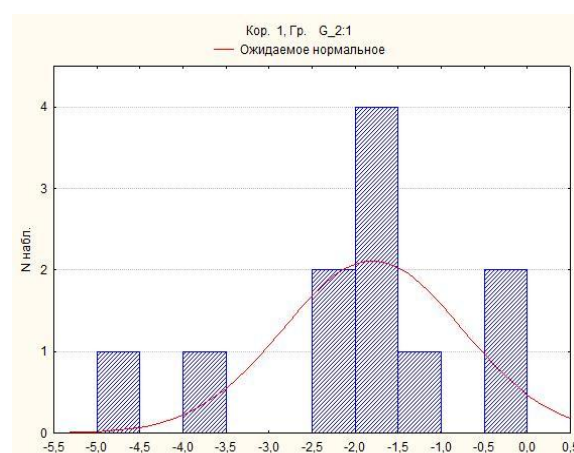
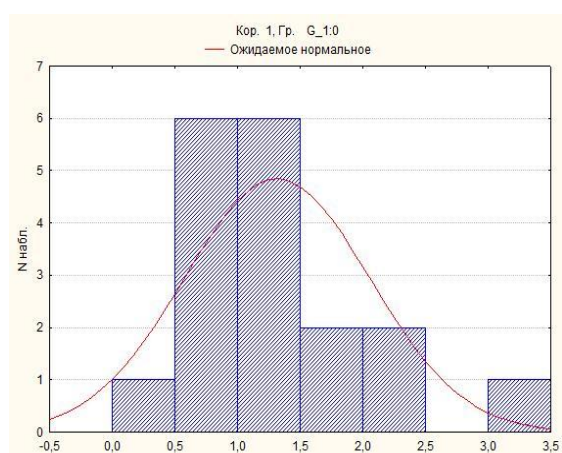


Рис. 5 Диаграмма распределения значений канонической величины для групп детей с тяжелой степенью БЛД (1), группой нетяжелой БЛД (2).

Расстояние Махаланобиса, с помощью которого оценивалась, сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у детей с тяжелой и нетяжелой степени БЛД составило -  $D^2 = 10,98965$  ( $p = 0,000001$ ),  $F = 16,67395$ .

Таким образом, прогностическими предикторами риска развития тяжелой бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей являются: гестационный возраст ребенка, уровень IgG и IL-10, содержание эластазы нейтрофилов в сыворотке крови.

## Глава 5. Заключение

Одной из актуальных проблем современной педиатрии в мире является рождение недоношенных детей, так как эта группа новорожденных имеет высокие показатели заболеваемости, инвалидности и смертности [135, 160, 189, 191].

Известно, что на развитие и формирование ребенка большое влияние оказывает состояние здоровья женщины (генитальная и экстрагенитальная патология, вредные привычки), течение беременности и родов (акушерский анамнез, срок гестации, способ родоразрешения) [49, 91, 92, 93, 156, 159, 161, 162, 185]. Причиной преждевременных родов может быть как неблагополучие со стороны матери, так и плода, которые в конечном итоге приводят к замедлению созревания всех органов и систем, снижению устойчивости плода к перегрузкам, нарушению нейроэндокринной регуляции развития [29, 186].

Этиология преждевременных родов остается неизвестной, и методы предотвращения их отсутствуют. Факторы риска преждевременных родов в настоящее время хорошо изучены, однако 30—50% преждевременных родов происходят без видимой причины [160].

При проведении ретроспективного анализа состояния здоровья исследуемых нами женщин отмечен высокий уровень заболеваемости. В 34,7 % случаях беременность была на фоне развития гестационной железодефицитной анемии (ОР=3,07, ОШ=4,15). При анализе антенатального анамнеза у исследуемых женщин отмечено осложненное течение беременности. Неблагоприятными факторами рождения недоношенного ребенка явились развитие у женщины ХФПН ( $p < 0,01$ , ОР=1,12), в том числе субкомпенсированной формы (ОР=1,36, ОШ=2,52), маловодие (ОР=2,50, ОШ=3,08), ХВУГП ( $p < 0,05$ , ОР=1,20, ОШ=4,22). Установлено, что недоношенные новорожденные чаще имели асфиксию при рождении ( $p < 0,05$ , ОР= 2,22, ОШ=9,75).

Таким образом, полученные результаты исследования демонстрируют факт неблагоприятного течения у беременных женщин антенатального периода. Отмечено, что у беременных женщин имеет место сочетание неблагоприятных факторов риска, которые приводят к нарушению маточно-плацентарного кровотока, развитию гипоксии плода и в результате высокому риску преждевременных родов. В результате анализа факторов риска недоношенности отмечено, что в большинстве случаев причины невынашивания беременности являются сочетанными, и вероятно приводят к различными перекрещивающимся патофизиологическим механизмам.

Рождение недоношенного ребенка приводит к нарушениям постнатальной адаптации, когда происходит серьезная перестройка его функциональных систем, прежде всего дыхания и кровообращения [1, 10, 32, 36, 50, 58, 72].

В данном исследовании выявлено, что в группе детей родившихся недоношенными с рождения отмечалась тяжелая дыхательная недостаточность, обусловленная развитием РДСН или течением пневмонии. Недоношенные младенцы с тяжелой степенью РДСН нуждались в ИВЛ, средние сроки которой составили  $4,5 \pm 2,5$  дня (от 1 до 12 дней). Параметры вентиляции были приближены к физиологическим (давление на выдохе  $3,9 \pm 0,3$  см вод. ст., давление на вдохе  $20,4 \pm 2,2$  см вод. ст.). У 1/3 детей (27%) концентрация кислорода во вдыхаемой смеси составляла более 40%. Остальные пациенты (73%) нуждались в более низкой концентрации кислорода (менее 40%). Затем недоношенные дети находились на назальных канюлях в среднем  $1,3 \pm 0,9$  дней (от 0 до 3 дней) и в последующем получали оксигенотерапию через маску  $1,5 \pm 2,1$  дней (максимум 10 дней).

Недоношенные дети с клинической картиной пневмонии также нуждались в ИВЛ, однако, средние сроки вентиляции были дольше, чем у детей с РДСН и составили  $5,1 \pm 2,6$  дней (от 2,5 до 14 дней). При этом наблюдались более жесткие параметры вентиляции (реер  $3,8 \pm 0,4$  см вод. ст., peak  $23,3 \pm 3,6$  см вод. ст.

( $p=0,0006$ ) и более высокая концентрация кислорода (более 40% в  $O_2$  нуждалось 34% детей). Остальные дети (66%) имели потребность в кислороде менее 40%. После экстубации новорожденные находились на респираторной поддержке. Длительность неинвазивного спонтанного дыхания под постоянным положительным давлением на выдохе в среднем составила  $1,5 \pm 1,4$  дней (максимум 8 дней), затем оксигенотерапия  $1,8 \pm 1,4$  дней через лицевую маску.

Таким образом, в нашем исследовании было показано, что недоношенные дети с клинической картиной пневмонии на фоне незрелости легких первоначально требуют более жестких параметров ИВЛ и длительно находятся на вентиляции ( $p=0,0002$ ) и оксигенотерапии ( $p=0,02$ ). Данные результаты подтверждают факт развития тяжелой дыхательной недостаточности, обусловленной с одной стороны незрелостью легочной ткани ребенка, прежде всего сурфактантной системы, и, с другой стороны, развитием воспалительного процесса в легких и вторичным дефицитом сурфактанта.

У недоношенного ребенка перестройка гемодинамики после рождения происходит значительно медленнее, что проявляется длительным функционированием фетальных коммуникаций (открытое овальное окно и артериальный проток) [34, 36]. Использование интенсивных методов лечения (искусственная вентиляция легких, внутривенные инфузии) усиливают нагрузку на морфологически незрелое сердце, способствуют нарушению гемодинамики, ухудшению общего состояния ребенка.

У недоношенных детей в раннем неонатальном периоде выявлена высокая частота поражения центральной нервной системы, в том числе внутрижелудочковых кровоизлияний, которые являются одной из главных причин летальности в неонатальном периоде и инвалидизации в последующем [191].

В нашем исследовании при оценке характера повреждения было выявлено, что в раннем неонатальном периоде у детей с РДСН ( $p=0,03$ ) и пневмонией

( $p=0,04$ ) длительно сохранялся перивентрикулярный отек в головном мозге по данным НСГ, в дальнейшем у детей с клиникой РДСН сформировалась ПВЛ в 45,6% случаев ( $p=0,001$ ). Дети с клиническими проявлениями пневмонии имели поражения ЦНС в виде внутрижелудочкового кровоизлияния (в 54,5% случаях ( $OR=2,18$ )).

Таким образом, рождение недоношенного ребенка всегда сопровождается множеством проблем, связанных с морфофункциональной незрелостью ребенка и наличием патологического поражения разных органов и систем. Несмотря на достаточный прогресс в лечении респираторной патологии у недоношенных детей, включая заместительную терапию сурфактантами, оптимальную респираторную поддержку, сохраняется ряд проблем.

Известно, что легкие недоношенного ребенка при наличии дыхательной недостаточности подвергаются негативным воздействиям, в результате оксидативного стресса и механической вентиляции [173, 192, 236, 379]. Ведущим патогенетическим механизмом развития и прогрессирования болезней лёгких является воспаление дыхательных путей, которое сопровождается дисбалансом в системах «оксиданты-антиоксиданты» и «протеолиз-антипротеолиз», а также высвобождением различных биомаркеров [241, 255]. Особый интерес у исследователей отмечен к определению уровня оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха, который является одним из маркеров воспаления дыхательных путей. Об уровне NO можно судить, измеряя концентрацию его метаболитов (нитриты и нитраты) [7, 159, 171, 193, 210].

В нашем исследовании у новорожденных детей, находящихся на ИВЛ ввиду разных причин (РДСН, пневмония, ТТН) в ККВ преобладают нитриты. Внутри исследуемых групп статистической разницы между группами новорожденных детей по уровню  $NO_2$  не выявлено. Показатель нитратов в КВВ у недоношенных детей с РДСН и пневмонией статистически отличался от группы детей с ТТН, в сторону увеличения в среднем в 4,4 раза ( $p=0,004$ ,  $p=0,002$ ). Суммарное значение

$\text{NO}_x$  повышено за счет нитритов у недоношенных детей. Статистическая разница суммарного значения  $\text{NO}_x$  отмечена между детьми с пневмонией и ТТН ( $p=0,008$ ). При анализе отношения  $\text{NO}_2/\text{NO}_3$  в группах недоношенных детей с клинической картиной РДСН и пневмонией данный показатель составил 1,9:1 ( $p=0,02$ ) и 1,8:1 ( $p=0,008$ ) соответственно. В группе доношенных детей с ТТН показатель представлен 13,1:1 также за счет преобладания нитритов.

У детей первых дней жизни находящихся на механической вентиляции отмечались высокие уровни метаболитов оксида азота вне зависимости от характера бронхолегочной патологии, что может свидетельствовать о неспецифичности локальной гиперпродукции NO у новорожденных.

Согласно литературным данным известно, что эндогенная продукция NO увеличивается под действием провоспалительных цитокинов ( $\gamma$ -интерферона, фактора некроза опухолей  $\alpha$ ), а также при системной гипоксемии [358]. Теоретически, повышение содержания метаболитов NO на уровне аэрогематического барьера в начальных стадиях острого повреждения легких можно рассматривать как компенсаторную функцию системы легочной микроциркуляции на фоне легочной вазоконстрикции, направленную на восстановление кровотока. В дальнейшем избыточное образование NO приводит к повреждению легочных структур и углублению тяжести дыхательной недостаточности. В дальнейшем авторы показали, что в терминальной стадии повреждения содержание метаболитов NO резко уменьшалось. Уменьшение количества метаболитов NO в КВВ при нарастании критической нечувствительности к кислороду при дыхательной недостаточности свидетельствует об истощении метаболической функции легких и/или об избыточном окислении NO активными формами кислорода с развитием оксидативного стресса на фоне высоких концентраций кислорода в дыхательной смеси. Литературные данные показывают, что снижение уровня метаболитов NO в КВВ  $<1,0$  мкмоль/л в условиях нарастания неконтролируемой гипоксемии

является неблагоприятным маркером прогноза критического состояния новорожденного [19, 358].

Таким образом, повышенное содержание метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у недоношенных детей, с одной стороны, является защитным механизмом, а с другой, служит маркером воспаления. Известно, что при воспалении происходит активизация индуцибельной NO-синтетазы в клетках эпителия респираторного тракта и эозинофилах, лимфоцитах, нейтрофилах. Кроме активации клеток иммунной системы, сам оксид азота является прооксидантом и токсичен для вирусов, бактерий и паразитов, а также участвует в деструкции собственных клеток. Эти факторы, несомненно, присутствуют у новорожденных с тяжелой дыхательной недостаточностью как инфекционного, так и неинфекционного генеза. Синтез NO обеспечивает цитотоксические и бактериостатические свойства макрофагов, способствует ограничению распространения инфекции в легких [87, 113].

Важную физиологическую роль играет система сурфактанта. Легочный сурфактант необходим для стабилизации альвеолярных структур, обладает антиателектатической функцией, защищает альвеолы от неблагоприятных экзогенных влияний, является неиммунным опсоином для фагоцитоза бактерий альвеолярными макрофагами, осуществляет адсорбцию кислорода, регулирует водный баланс между кровью и альвеолами, обладает антиоксидантной способностью [96, 203, 204, 214].

Является ли конденсат выдыхаемого воздуха «зеркалом» легочного сурфактанта? Однозначно сказать невозможно. КВВ содержит информацию скорее о продуктах метаболизма сурфактанта. Исследование жирнокислотного состава конденсата выдыхаемого воздуха расширяют представление о характере метаболических сдвигов, протекающих в респираторной системе [101, 204, 214, 217].



При изучении жирнокислотного состава КВВ у новорожденных детей нами установлено, что содержание насыщенных и ненасыщенных жирных кислот у детей исследуемых групп имеют ряд особенностей. У недоношенных детей с клиникой РДСН и неонатальной пневмонией отмечается уменьшение элиминации с выдыхаемым воздухом пальмитиновой (C16:0) кислоты в сравнении с доношенными детьми. Это обстоятельство может свидетельствовать либо о нарушениях процессов утилизации пальмитата, либо о дефекте включения его в процессы синтеза фосфолипидов сурфактанта [9].

У недоношенных детей с РДСН повышена экспирация ряда насыщенных кислот (C15:1 ( $p=0,004$ ), C16:1 ( $p=0,01$ ), C17:0 ( $p=0,03$ )) и ненасыщенных аналогов (C18:3 $\omega$ 6 ( $p=0,04$ )). В группе недоношенных детей с неонатальной пневмонией отмечается повышение уровня гептадеценовой (C17:1) кислоты ( $p=0,04$ ), в сравнении с доношенными детьми. Вероятно, данные изменения обусловлены их избыточным накоплением на фоне местной тканевой гипоксии, сопровождающейся усилением фосфолипазной активности и деструкцией легочного сурфактанта.

Возможно, дефицит определенных классов ПНЖК объясняется их использованием в качестве субстратов перекисного окисления липидов, которое отмечается у новорожденных детей на инвазивной респираторной поддержке. Дисбаланс ПНЖК в сторону увеличения некоторых полиненасыщенных жирных кислот в конденсате можно объяснить гипервентиляцией во время ИВЛ и повышенной потерей сурфактанта [5, 6, 7, 43, 49, 81, 157, 223].

Незрелость легочной ткани у недоношенных детей, воздействие инфекционных и неинфекционных факторов обуславливает их легкую повреждаемость, приводя к воспалительным процессам с миграцией в легкие нейтрофилов, которые выделяют фермент эластазу, разрушающий белок легких эластин, что приводит к деструкции легких и возможной хронизации процесса [51]. Среди протеолитических ферментов именно эластазе нейтрофилов

принадлежит первенство, за счет ее свойств, характеризующихся высокой способностью разрушать различные белковые структуры легких (эластин, коллаген) при острых и хронических бронхолегочных заболеваниях [51].

У новорожденных детей выраженный протеолиз может иметь наиболее неблагоприятные последствия для организма и даже способствовать формированию хронической патологии в дальнейшем, поскольку до 10% паренхимы легких у них составляет эластин [73]. Появление эластазы из нейтрофилов в респираторных зонах может вызывать быстрое истощение биологически ценной фракции сурфактанта в просвете альвеол, что является одним из ключевых звеньев в патогенезе острого повреждения легких [239].

В нашем исследовании дана оценка уровня нейтрофильной эластазы в трахеобронхиальном аспирате у недоношенных детей с респираторной патологией. Результаты показали, что у детей с РДСН и пневмонией в трахеобронхиальном аспирате обнаружена нейтрофильная эластаза, которая обычно не выявляется у здоровых детей. Данное обстоятельство, вероятно, подтверждает факт неспецифического воспаления в легочной ткани независимо от нозологии заболевания.

Кроме незрелости легочной ткани у недоношенного ребенка имеет место незрелость механизмов защиты, как на местном, так и на системном уровне. В исследовании выявлено, что у недоношенных детей в иммунограмме трахеобронхиального аспирата отмечалось снижение уровня всех классов иммуноглобулинов. У детей с пневмонией наблюдался повышенный уровень IgA ( $p=0,003$ ), что вероятно, объясняет развитие воспаления в респираторном тракте. В группе детей с респираторным дистресс-синдромом отмечено снижение IgG и субпопуляции IgG3. Данные изменения свидетельствуют о нарушениях местного гуморального иммунитета в респираторном тракте у недоношенных детей, находящихся на ИВЛ по поводу пневмонии или РДСН.

Таким образом, недоношенные дети с бронхолегочными заболеваниями, требующие респираторной инвазивной терапии в раннем неонатальном периоде независимо от этиологии заболевания, имеют неспецифическое воспаление легочной ткани и повышенное разрушение сурфактанта. Локальное нарушение протеолитической функции легких, иммунодефицитное состояние в респираторном тракте поддерживает воспаление, что способствует вторичному дефициту сурфактанта, наслоению инфекции. Согласно современным литературным данным данные патологические изменения в легочной ткани могут приводить к хронизации воспалительного процесса и формированию хронической дыхательной недостаточности [52, 121, 126, 142]. Среди хронических патологических состояний респираторного тракта у недоношенных детей в постнатальном периоде жизни особое место занимает бронхолегочная дисплазия [127, 235, 252, 255, 258, 306].

Выделяют две формы БЛД недоношенных детей, отличающихся между собой клиникой и морфологией, патогенетическими механизмами формирования. Учитывая внедрение современных методов профилактики и терапии БЛД (введение экзогенного сурфактанта) в настоящее время отмечается преобладание количества детей с новой (постсурфактантной) формой бронхолегочной дисплазией [28, 127, 301, 345]. Наши статистические данные подтверждают этот факт. Количество пациентов, госпитализированных в отделение раннего возраста КДКБ г.Чита, с новой и классической формой в 2013 г составило 69% и 29%, соответственно.

Анализ факторов риска развития данного хронического заболевания легких у детей Забайкальского края подтвердил, что статистически значимые антенатальными факторами риска формирования бронхолегочной дисплазии являются заболевания и патология женщин во время беременности такие как, гестационная анемия ( $p=0,04$ ,  $OR=2,47$ ), ХФПН ( $p<0,05$ ,  $OR=1,37$ ) субкомпенсированная форма, ХВУГП ( $p<0,01$ ,  $OR=1,54$ ), ЗВУРП ( $OR=1,85$ ).

Роль данных факторов риска подтверждается и наличием выявленных корреляционных связей. Отмечается прямая сильная связь между наличием у беременной женщины ХФПН и ХВУГП ( $r=0,66$ ), течением кольпита и развитием маловодия у беременной ( $r=0,68$ ). Подобная закономерность отмечена при наличии у матери ХФПН и ХВУГП и клинических проявлений у младенца тяжелого РДСН ( $r=0,39$ ,  $r=0,66$  соответственно), угнетения ЦНС ( $r=0,54$ ,  $r=0,56$ ). Прямая корреляционная связь наблюдается между ХВУГП и развитием в дальнейшем у ребенка неонатальной пневмонии ( $r=0,47$ ). Таким образом, данные факторы риска и их взаимовлияние приводят к осложненному течению беременности, хронической внутриутробной гипоксии плода и способствуют преждевременному родоразрешению и рождению недоношенного ребенка и формированию в последующем хронической патологии бронхолегочной системы.

При анализе значимых неонатальных факторов риска развития хронической патологии легких у недоношенных детей было выявлено, что младенцы у которых сформировалась БЛД, рождаются с низкой оценкой по шкале Апгар ( $p<0,05$ ).

В исследовании показано, что у недоношенных детей, у которых в последующем сформировалась БЛД, сразу после рождения развивается тяжелой степени РДСН (ОР=8,9), что как правило требовало проведения ИВЛ (ОР=1,88), в некоторых случаях реинтубации ( $p<0,05$ ), с последующей пролонгированной оксигенотерапией ( $p<0,05$ ). Доказательством данных взаимодействий является наличие прямой связи между искусственной вентиляцией легких и повторной реинтубацией ( $r=0,49$ ).

В раннем неонатальном периоде у недоношенных детей, у которых в последующем сформировалась БЛД, отмечалось легочное кровотечение ( $p<0,01$ ) и гиповолемия (ОР=1,87). В неонатальном периоде имела место клиника тяжелого поражения ЦНС (ВЖК 3 степени (ОР=2,80,  $p=0,05$ ), ПВЛ (ОР=4,49,  $p=0,02$ ), гипертензионного (ОР=2,72,  $p=0,01$ ) и анемии тяжелой степени (ОР=2,49,  $p=0,002$ ). В этой же группе статистически чаще встречалась пневмония ( $p<0,05$ ).

Оценка связей показала, что течение тяжелого РДСН у недоношенных детей прямо коррелировало с синдромом угнетения ЦНС ( $r=0,49$ ), развитием неонатальной пневмонии ( $r=0,58$ ), ВЖК и тяжелой анемией ( $r=0,40$ ). Внутрижелудочковые кровоизлияния тяжелой степени у детей имели прямую связь с тяжелой анемией ( $r=0,89$ ), пневмоний и НЭК ( $r=0,56$ ), в меньшей степени с гиповолемией ( $r=0,50$ ) и РДСН ( $r=0,40$ ).

Таким образом, представленные значимые факторы риска и связи подтверждают факт рождения незрелого ребенка, наличие у него сопутствующей сочетанной тяжелой патологии, использование в лечении агрессивных инвазивных манипуляций (ИВЛ, оксигенотерапия), что в конечном итоге предрасполагает и способствует развитию БЛД недоношенного. Современные литературные данные также подтверждают многочисленные, разнообразные факторы риска формирования БЛД [23, 28, 38, 47, 68, 127, 147, 168, 179, 190, 272, 298].

В дальнейшем у детей, у которых сформировалась и не сформировалась БЛД в последующем, проведена оценка показателей дополнительных методов исследования. По данным ЭКГ, статистическая разница отмечалась в наличии синусовой тахикардии у младенцев с БЛД, средняя частота сердечных сокращений составила 179,4 (139;200) ( $p<0,05$ ). Наличие тахикардии у недоношенных детей имело тесную прямую положительную связь с клиникой судорог ( $r=0,88$ ), гиповолемией ( $r=0,78$ ), развитием некротического энтероколита ( $r=0,72$ ). Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы по данным Эхо КГ представлены сохраняющейся персистенцией фетальных коммуникаций. Открытое овальное окно функционировало у 90,9% недоношенных детей с БЛД ( $p<0,05$ ), отмечалось снижение ударного объема ( $p<0,05$ ), повышение систолического давления в легочной артерии ( $p<0,05$ ). Данные кислотно-основного равновесия чаще подтверждали наличие гиперкапнии ( $p=0,00001$ ). В

показателях кислотно-основного состояния уровень рН крови имел обратную корреляционную связь с длительной оксигенотерапией ( $r=-0,58$ ).

При анализе рентгенологических снимков отмечено, что у детей, у которых сформировалась БЛД, в 75,2% случаев имелось наличие интерстициального фиброза ( $p<0,05$ ), вздутие легких чаще в латеральных отделах ( $p<0,05$ ) на фоне обогащенного часто деформированного легочного рисунка.

Таким образом, полученные данные подтверждают многофакторное влияние на формирование у недоношенных детей хронической патологии легочной ткани в форме бронхолегочной дисплазии. Факторы риска БЛД имеются в антенатальном и постнатальном периодах. Длительная гипоксия (антенатальная и постнатальная), воспаление как инфекционного, так и неинфекционного генеза, сопутствующая патология способствуют формированию БЛД у детей.

Проведена клинико-anamнестическая характеристика факторов риска анте-, интра- и неонатального периода, которые оказывают влияние на степень тяжести БЛД. Отмечена известная закономерность, что тяжелая бронхолегочная дисплазия наблюдалась у детей с малым сроком гестации (менее 28 недель) ( $p=0,02$ ), низкой массой тела при рождении ( $p=0,02$ ) и с длительным стационарным лечением ( $p=0,0004$ ) в виду тяжести состояния и глубокой незрелости.

Факторами риска тяжелой степени БЛД в антенатальном периоде были заболевания беременных: ХВУГП ( $p=0,0001$ , ОР=1,69), кольпит ( $p=0,0004$ , ОР=1,86), гестоз ( $p=0,001$ , ОР=1,21), анемия ( $p=0,001$ , ОР=1,24), пиелонефрит ( $p=0,0001$ , ОР=2,02), ЗВУР ( $p=0,0001$ , ОР=2,33), маловодие ( $p=0,001$ , ОР=1,4), многоводие ( $p=0,0006$ , ОР=2,33). Данные патологические состояния усугубляют страдание плода, приводят к хронической внутриутробной гипоксии и рождению недоношенного ребенка с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

В исследовании показано, что степень тяжести БЛД определяется степенью тяжести РДСН (ОР=4,35,  $p=0,01$ ). Недоношенным детям с гестационным

возрастом менее 28 недель с тяжелой дыхательной недостаточностью проводилась длительная вентиляция легких, в среднем 17 дней (7; 23) ( $p=0,0002$ ) и длительная оксигенотерапия от 10 до 40 дней (средние сроки 16 дней) ( $p=0,01$ ), что способствовало повреждению легочной ткани, с формированием у пациентов в дальнейшем тяжелой БЛД. Характер корреляционных связей у детей с тяжелой степенью БДЛ показал, что низкая масса тела при рождении имеет сильные корреляционные связи с малым гестационным возрастом ( $r=0,66$ ), с низкой оценкой по шкале Апгар, на первой ( $r=0,48$ ), и на 5 минуте жизни ( $r=0,53$ ).

В ранний неонатальный период тяжелая дыхательная недостаточность у недоношенных детей и глубокая незрелость сочеталась синдромом угнетения ЦНС ( $p=0,04$ , ОР=1,36). В биохимическом анализе крови в группе детей с тяжелой степенью БЛД имело место снижение уровня кальция ( $p=0,01$ ). Уровень щелочной фосфатазы ( $p=0,02$ ) повышался у детей с БЛД. Показатель щелочной фосфатазы у недоношенных детей имел обратную корреляционную связь с массой тела при рождении ( $r=-0,37$ ). Данные биохимические изменения подтверждают факт незрелости ребенка, а также, вероятно, связаны с наличием начальных проявлений у данной категории детей развития остеопении недоношенных с последующим поражением костной системы.

При анализе кислотно-основного равновесия у детей с формированием тяжелой степенью БЛД длительно наблюдались метаболические нарушения (гиперкапния ( $p=0,00006$ ), ВЕ ( $p=0,03$ )) респираторного характера.

У детей с тяжелой степенью заболевания, по данным ЭКГ, отмечались изменения: синусовая тахикардия ( $p=0,0001$ , ОР=2,00), изменения в миокарде ( $p=0,04$ , ОР=1,60). Сохранение фетальных коммуникаций без гемодинамических проявлений у детей в возрасте старше 1 месяца жизни подтверждается статистически значимым ФОО ( $p=0,04$ , ОР=1,30) определялся у детей с тяжелой БЛД.

Систолическое давление в легочной артерии выявленное при проведении ЭхоКГ при легкой степени тяжести БЛД в среднем составило  $24,4 \pm 8,4$  мм.рт.ст., при средней- $29,4 \pm 9,1$  мм.рт.ст, при тяжелой степени  $30,9 \pm 8,9$  мм.рт.ст. ( $p=0,03$ ). У 1/3 детей сохранялась умеренная гипертензия ( $p=0,01$ ). Таким образом, интенсивные методы лечения (искусственная вентиляция легких, внутривенные инфузии) позволяют спасти жизнь недоношенным детям, но усиливают нагрузку на сердце и могут вызывать изменения сердечных показателей и ухудшать общее состояние ребенка.

У детей с тяжелой степенью БЛД длительно сохранялись изменения по данным НСГ, в виде перивентрикулярного отека ( $p=0,05$ , ОР=2,10), кист ( $p=0,04$ , ОР=2,48), с формированием в дальнейшем ПВЛ ( $p=0,01$ , ОР=3,73).

В постнеонатальном периоде тяжесть бронхолегочной дисплазии у детей сочеталась с поражением ЦНС в виде ВЖК ( $p=0,01$ , ОР=1,58), длительной (затяжной) пневмонией ( $p=0,05$ , ОР=1,86), некротическим энтероколитом ( $p=0,0009$ , ОР=3,03), анемией тяжелой степени ( $p=0,01$ , ОР=3,5). В данном исследовании у детей со средней и тяжелой степенью БЛД имеет место развитие тяжелой анемии, которая корригировалась назначением эритропоэтина и гемотрансфузии.

Таким образом, в результате проведенного анализа выявлены значимые факторы риска и определены корреляционные взаимоотношения, которые оказывают существенное влияние на развитие бронхолегочной дисплазии тяжелой степени.

Современные исследователи предлагают разнообразные патогенетические механизмы формирования БЛД у недоношенных детей. Однако остаются мало изученными иммуногенетические механизмы, определяющие развитие БЛД [18, 127, 138]. Нередко встречается ситуация, когда пациенту с клиникой бронхолегочной дисплазии проводилась стандартная терапия, которая не оказывала эффекта и у ребенка наблюдалось прогрессирование фиброза легочной



ткани. В связи с этим начато изучение генетических факторов формирования тяжелых форм бронхолегочной дисплазии [18, 56, 141]. Различные варианты генетического полиморфизма затрагивают практически все звенья патогенеза БЛД: систему сурфактанта, внутриклеточного матрикса, ферментов перекисного окисления липидов, фактора роста фибробластов, цитокинов, ксенобиотиков и ферментов антиоксидантной системы [209, 269, 282, 292, 369]. Так в литературе встречаются данные о частоте встречаемости полиморфных вариантов генов марганцевой супероксиддисмутазы и глутатионцистеинлигазы у недоношенных детей из группы риска по формированию БЛД [141, 145].

В нашем исследовании в результате анализа полиморфных локусов генов у недоношенных детей было отмечено, что частота встречаемости аллеля T фермента MnSOD 60 C/T встречалась только в группе недоношенных детей с БЛД ( $p=0,004$ ). При оценке фермента микросомальной эпоксидгидролазы замечено, что преобладал нормальный генотип Ttg/Ttg в группе детей сформировавших БЛД в 53% случаях (18 детей) ( $p=0,02$ , OR=2,17, ОШ=3,37). Встречаемость полиморфного генотипа (His/His) в данном ферменте отмечалась у детей с БЛД ( $p=0,05$ , OR=5,64, ОШ=6,64). При анализе полиморфизма эндотелиальной синтазы оксида азота выявлено, что в группе детей, страдающих БЛД встречаемость однонуклеотидной замены в гене C/C была в 2,2 раза чаще. У 16 детей (47%) отмечалась данная мутация ( $p=0,03$ , OR=2,15, ОШ=3,17), против 7 случаев (22%) в группе детей без БЛД. У 22 (69%) недоношенных детей без сформировавшейся БЛД был диагностирован гетерозиготный генотип T/C 786 NOS3 ( $p=0,04$ , OR=0,64, ОШ=0,35).

В результате анализа представленного полиморфизма генов отмечено, что полиморфные генотипы His/His в гене микросомальной эпоксидгидролазы ( $p=0,05$ ) и C/C в гене NOS3 ( $p=0,03$ ), также гетерозиготный вариант C/T фермента MnSOD 60 ( $p=0,04$ ) были у детей с БЛД. При проведении бинарной логистической регрессии также определены аллели, связанные с развитием бронхолегочной

дисплазии у недоношенных детей. Прогностическими факторами риска развития бронхолегочной дисплазии явились полиморфизмы гена EPHX (113His), NOS3 (786 C). Вероятно, представленные результаты исследования свидетельствуют о снижении активности антиоксидантных ферментов у недоношенных детей, что усугубляет оксидативный стресс. Таким образом, варианты генетического полиморфизма генов антиоксидантных ферментов и фермента эндотелиальной дисфункции имеет патогенетическое значение в формировании БЛД и является одним из факторов риска развития заболевания.

На следующем этапе нашего исследования изучены некоторые патогенетические механизмы формирования БЛД в постнеонатальном периоде. Известно, что патологические процессы, развивающиеся в организме недоношенного ребенка в неонатальном периоде, приводят к развитию оксидативного стресса и дисрегуляции процессов на уровне межклеточного взаимодействия. Незрелость системы антиоксидантной защиты сопровождается риском повреждения тканей активными формами кислорода [16, 44, 282]. Применение искусственной вентиляции легких с жесткими параметрами с одной стороны является жизненно необходимым, с другой - нередко вызывает неуправляемые процессы воспаления и замыкает ряд порочных кругов: воспаление→ИВЛ→воспаление; оксидативный стресс→ИВЛ→оксидативный стресс [164, 194, 319, 345, 376]. Избыток активных форм кислорода в сочетании с недостаточностью системы антиоксидантной защиты вызывает повреждение ткани легкого и активацию воспалительных процессов. Воспаление легочных структур, вызываемое свободными радикалами, часто сочетается с бактериальным воспалением. Активные формы кислорода вызывают повреждение ткани легкого, как за счет нарушения в различных ферментных системах, инактивации ингибиторов протеаз, угнетения синтеза сурфактанта, инициации перекисного окисления липидов, так и за счет их прямого и опосредованного действия через продукты ПОЛ на клетки воспаления.

Результаты нашего исследования показали, что у детей заболевание сопровождается активацией процессов свободнорадикального окисления, о чем свидетельствуют высокие показатели прооксидантной и низкие антиоксидантной активности. Показатели АОА у недоношенных детей больных БЛД в 1,5 раза ниже, чем у детей без патологии органов дыхания ( $p < 0,05$ ). Об этом же свидетельствует коэффициент соотношения  $K_C$  (соотношение прооксидантной и антиоксидантной активности), который увеличивается у детей с БЛД в 2 раза по сравнению с детьми без патологии дыхательной системы. В результате полученных данных можно сделать предположение, что первично происходит усиление прооксидантной активности и снижение антиоксидантной активности сыворотки крови. Это лежит в основе острой фазы воспаления (данные изменения происходят в периоде новорожденности). Затем наступает хроническая фаза воспаления, что сопровождается снижением антиоксидантной активности сыворотки крови, что подтверждает длительный воспалительный процесс и способствует формированию легочного фиброза.

Известно, что репарация легких обусловлена, с одной стороны, процессами роста эпителия, с другой стороны, гиперпродукцией интерстициальных фибробластов, ведущей к фиброзу. Баланс между двумя этими процессами может регулироваться цитокинами и факторами роста [83].

В результате нашего исследования выявлено, что трансформирующий фактор роста в сыворотке крови недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией был в 2,2 раза ( $p = 0,0001$ ) выше, в сравнении с группой недоношенных без бронхолегочной дисплазии. Содержание эластазы нейтрофилов в сыворотке крови у детей с хроническим заболеванием легких составляло 8,52 нг/мл, против 2,71 нг/мл в группе детей без БЛД. Показатель увеличен более чем в 3 раза по сравнению с группой сравнения ( $p = 0,0008$ ). Уровень аутоантител к эластазе нейтрофилов в сравниваемых группах

недоношенных детей не имел отличий, показатель не превышал норму (до 10 Е/мл).

Другая картина выявлена у детей с различной степенью тяжести БЛД. Дети с легкой степенью бронхолегочной дисплазии, согласно результатам исследования не получали длительную оксигенотерапию и противовоспалительное лечение. В данной группе детей уровень эластазы составил 3,35 нг/мл ( $p=0,01$ ). При нарастании степени тяжести показатель эластазы нейтрофилов увеличивался и отличался от детей с легкой степенью тяжести заболевания ( $p<0,05$ ). Уровень эластазы нейтрофилов в группе детей с тяжелой степенью БЛД составил 14,61 нг/мл ( $p=0,003$ ), что в 4,3 раза выше в сравнении с легкой степенью БЛД и в 1,8 раз выше, чем в группе детей со средней степенью БЛД. Данные изменения можно объяснить, прежде всего, длительно сохраняющимися воспалительно-деструктивными изменениями в легочной ткани, обусловленными пролонгированной ИВЛ, оксидативным стрессом на фоне снижения антиоксидантной активности и наличием инфекционного процесса (пневмония) в легких у недоношенных детей с клиникой тяжелой степени бронхолегочной дисплазии.

При анализе аутоантител к эластазе нейтрофилов у детей с разной степенью тяжести БЛД, отмечено увеличение титра антител при нарастании степени тяжести данного заболевания ( $p<0,05$ ). Высокий показатель аутоантител к эластазе нейтрофилов отмечен у младенцев, которые имели тяжелую степень бронхолегочной дисплазии (5,96 Е/мл, против 2,23 Е/мл у детей с легкой степенью БЛД) ( $p=0,003$ ). При сравнении средней и тяжелой степени также отмечена статистическая разница. У детей с тяжелой степенью БЛД ( $p=0,002$ ) показатель увеличен в 2,4 раза, в сравнении с группой пациентов БЛД среднего течения.

На основании вышеизложенного можно предположить приоритетные патогенетические механизмы в развитии фиброгенеза как патоморфологической

основы у пациентов с БЛД. Формирование хронической фазы воспаления возникает в результате иммунных реакций, активируются клетки воспаления (нейтрофилы, макрофаги), продукция нейтрофильной эластазы, усиливая обструкцию с одновременным выделением трансформирующего фактора роста- $\beta$ , альвеолярными макрофагами, способствующими перемещению в интерстиций фибробластов, с разрастанием соединительной ткани, приводящими к формированию пневмофиброза.

Ключевая роль в координации механизмов воспаления принадлежит цитокинам [62, 85, 92, 102, 106]. Современные литературные данные представляют исследования о возможной патогенетической роли цитокинов в развитии БЛД [4, 62, 85, 102, 106, 172, 240]. В связи с этим мы провели оценку показателей некоторых цитокинов у недоношенных детей. Содержание провоспалительных цитокинов IL-1b ( $p=0,007$ ) и IL-12 ( $p=0,001$ ) в сыворотке крови у недоношенных детей с клинической картиной БЛД составило в среднем 93,5 пг/мл и 31,6 пг/мл, что превышает данный показатель у детей без хронической патологии легких (66,2 пг/мл и 16,2 пг/мл соответственно). Уровень противовоспалительного цитокина IL-4 статистически не отличался между группами. Концентрация IL-10 ( $p=0,003$ ) увеличена в 2,6 раза в группе детей, сформировавших БЛД, и составила 47,5 пг/мл против 17,9 пг/мл в группе сравнения. Уровень IL-5 увеличен в группе детей с БЛД до 129,5 пг/мл ( $p=0,001$ ).

Как известно, IL-1b участвует в специфическом иммунном реагировании, является одним из главных медиаторов, ответственных за развитие неспецифических форм защиты - формирование местной воспалительной реакции и острофазного ответа на уровне организма при инфекционном поражении. Результатом активации макрофагов является увеличение количества IL-1b, который, в свою очередь, посредством воздействия на Т-лимфоциты приводит к увеличению количества IL-4, что обеспечивает активность В-лимфоцитов и продукцию достаточного количества специфических антител. Сигналами

активации Т-лимфоцита выступают другие интерлейкины: IL-2, IL-4, IL-5, IL-6. В случае нарушения этого взаимодействия наблюдается дисбаланс цитокинов, их функциональной направленности, что отражается на состоятельности иммунной защиты и отмечается у детей с БЛД при оценке классов иммуноглобулинов. Повышение уровня IL-1b приводит к активации Т-лимфоцитов, но низкий уровень IL-4 не приводит к активному синтезу плазматическими клетками специфических иммуноглобулинов (M, G, A).

В исследовании отмечено повышение уровня IL-10 у детей с бронхолегочной дисплазией, вероятно, это способствует снижению противоинфекционной защиты и возможной хронизации процесса.

Известно, что IL-5 играет важную роль в регуляции эозинофильного воспаления, индуцирует дифференцировку, активацию и хемотаксис эозинофилов, повышает их жизнеспособность, усиливает пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов. В нашем исследовании уровень IL-5 у недоношенных детей с БЛД увеличивался, что возможно подтверждает и наличие у данных пациентов, в том числе и аллергического воспаления.

Согласно литературным данным, в основе иммунологического дефицита у недоношенных с БЛД лежит, прежде всего, несостоятельность цитокиновой регуляции, которая в норме обеспечивает активность пула Т-лимфоцитов для достаточной и согласованной продукции IL-4. Более того, в норме IL-4, IL-5 выступают в роли противовоспалительных цитокинов, т.к. по принципу обратной связи подавляют продукцию провоспалительного цитокина IL-1b [116].

На следующем этапе исследования мы оценили изменения уровня цитокинов у детей с БЛД в зависимости от тяжести заболевания. Однако, не выявлена статистическая разница в показателях концентрации цитокинов у детей со среднетяжелым и тяжелым течением БЛД. Вероятно, патогенетическая роль цитокинового дисбаланса в развитии хронического воспаления в легочной ткани у детей с БЛД не зависит от степени тяжести болезни.

Иммунная система новорожденного является интегрирующей, ответственной за сохранение постоянства внутренней среды, особенно в условиях постнатальной адаптации [167].

В нашем исследовании уровень IgA в сыворотке крови у недоношенных детей, независимо от формирования хронической патологии легких, был в низких концентрациях, однако, отмечался выше в группе детей с БЛД ( $p=0,0003$ ). Недостаточный синтез в крови IgA не обеспечивают должного уровня защиты респираторного эпителия.

Уровень IgM в группах недоношенных детей также имел отличия ( $p=0,04$ ), показатель ниже в группе детей с клиникой бронхолегочной дисплазии. При оценке корреляционных связей отмечено, что IgM имел положительную связь с Ig G ( $r=0,42$ ), IgG1 ( $r=0,39$ ), IgG2 ( $r=0,46$ ). Вероятно, данные изменения обусловлены сниженной иммунологической активностью, недоношенностью, наличием инфекционной сопутствующей патологии (пневмония, некротический энтероколит) у детей с хроническим заболеванием легких.

При анализе показано, что IgG в сыворотке крови недоношенных детей с БЛД составлял 3,87 мг/мл, против 5,65 мг/мл в группе сравнения ( $p=0,0001$ ). При оценке подклассов IgG отмечено снижение IgG3 ( $p=0,0000$ ), IgG2 ( $p=0,005$ ) и IgG4 ( $p=0,0001$ ) в сыворотке крови у детей, сформировавших БЛД, что говорит о иммунодефицитном состоянии у детей, что приводит к инфекционному процессу, вызванному госпитальной флорой (низкий уровень IgG 2 и IgG4). Анализ корреляционных связей также доказал физиологическую незрелость иммунитета у недоношенного ребенка, гестационный возраст и масса тела имеет прямое взаимодействие с уровнем IgG ( $r=0,47$ ,  $r=0,38$  соответственно), IgG1 ( $r=0,58$  и  $r=0,46$ ). В то же время отмечено, что иммуноглобулин IgG3 коррелировал положительно с гестационным возрастом ребенка ( $r=0,43$ ).

Выявлены сильные прямые корреляционные связи IgG с IgG1 ( $r=0,75$ ), IgG2 ( $r=0,72$ ), IgG3 ( $r=0,77$ ), IgG4 ( $r=0,73$ ). Полученные результаты корреляции и

сниженного уровня IgG у незрелого ребенка, объясняют вероятность недостаточной трансплацентарной передачи иммуноглобулинов IgG. С другой стороны это может быть обусловлено разрушением его при наличии инфекционных проблем в неонатальном периоде у детей с БЛД. Концентрация IgE у детей с БЛД была ниже в 2 раза, чем у детей группы сравнения ( $p=0,01$ ). Низкая масса тела детей при рождении имела прямую корреляционную связь с показателем IgE ( $r=0,90$ ). Низкое содержание IgE у незрелого ребенка вероятно обусловлено назначением ингаляционной терапии глюкокортикоидами для лечения БЛД.

В исследовании изучены показатели иммунитета у детей с БЛД в зависимости от степени тяжести данного заболевания. Отмечено снижение уровня иммуноглобулинов разных классов. Высокий показатель IgA отмечен в группе детей с легкой степенью БЛД ( $p=0,04$ ), при нарастании степени тяжести этот показатель имеет тенденцию к уменьшению. Подобная картина отмечена и в отношении IgM и подклассов IgG. Наличие у детей с тяжелой формой БЛД сопутствующих инфекционных заболеваний в неонатальном периоде, длительное нахождение в стационаре, интенсивная терапия, в том числе антибактериальная и гормональная (ингаляционные и системные глюкокортиокиды), глубокая незрелость ребенка, усугубляет иммунодефицитное состояние. Показатель IgM у детей тяжелой степени БЛД в 3 раза ниже, в сравнении с легкой степенью заболевания ( $p=0,00004$ ). В отношении IgG имеет место также количественное снижение показателя с прогрессированием тяжелой степени БЛД. Подклассы IgG, прежде всего IgG1 ( $p=0,01$ ) имеют снижение показателя при нарастании степени тяжести заболевания. Имелся ряд иммунологических взаимосвязей в группе детей с БЛД, так IgA имел сильную корреляционную связь с IgG ( $r=0,81$ ).

Таким образом, в основе иммунологического дефицита у недоношенных новорожденных с БЛД лежит несостоятельность системы цитокиновой регуляции (повышение провоспалительных цитокинов - IL-1b, IL-12, IL-5,



противовоспалительного - IL-10), которая не индуцирует активность пула Т-лимфоцитов для продукции IL-4 и синтеза специфических антител. В исследовании показано снижение у детей с БЛД IgM, IgG, подклассов IgG1, IgG3, IgG4 и IgE в сыворотке крови. Тяжесть заболевания усугубляется также иммунодефицитным состоянием (снижение Ig M, IgG1, Ig A). Указанные факторы определяют у недоношенных новорожденных детей иммунологический дефицит на системном и местном уровне в условиях развития БЛД.

На основании вышеизложенного можно предположить приоритетные патогенетические механизмы в развитии фиброгенеза у пациентов с БЛД. В неонатальном периоде на фоне острой фазы воспаления, обусловленной респираторным дистресс-синдромом и инфекционным процессом, происходит усиление прооксидантной активности сыворотки крови, повышение содержания оксида азота и эластазы нейтрофилов в респираторном тракте, дефицит сурфактанта. В дальнейшем учитывая морфофункциональную незрелость недоношенных детей, заболевание приобретает длительное течение и сопровождается хронической фазой воспаления, в которой сохраняется дисбаланс про- и антиоксидантной активности сыворотки крови и происходит повышение содержания провоспалительных цитокинов - IL-1b, IL-12, IL-5 и противовоспалительного цитокина IL-10, трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ 1), эластазы нейтрофилов, иммунодефицитное состояние (дисбаланс гуморальных факторов иммунитета). Данные механизмы, вероятно, лежат в основе нарушения структуры стенки бронха и играют определенную роль в развитии легочного фиброза, который является основным диагностическим критерием бронхолегочной дисплазии.

Выявление фиброза легочной ткани возможно путем рентгенологического исследования легких у пациентов. У всех исследуемых пациентов выявлены характерные признаки БЛД разной степени выраженности в зависимости от степени тяжести болезни. Однако более достоверную картину патоморфологии

данного заболевания можно получить путем посмертного исследования легочной ткани [28, 92, 181, 219, 259, 313].

Для решения данной задачи проведен анализ гистологического описания и морфометрии альвеол и межальвеолярных промежутков в препаратах легких детей, умерших в возрасте от 1 до 4 месяцев по разным причинам, но имевших клиничко-рентгенологический диагноз бронхолегочной дисплазии как новой, так и классической формы.

Наиболее выраженные патологические изменения в легочной ткани отмечены у детей с клиникой тяжелой формы БЛД. В 100% случаях отмечалась фибропролиферативная стадия формирования БЛД, в виде прикорневого интерстициального фиброза легких, с периваскулярным и перибронхиальным пневмофиброзом. У 92,3% детей имело место наличие распространенных ателектазов, в 54% случаях у недоношенных в легких встречались рыхлые и плотные гиалиновые мембраны и утолщения межальвеолярных перегородок за счет отека.

В исследовании получены данные о морфологической картине легочной ткани при различных формах и степени тяжести бронхолегочной дисплазии у детей. Гистологическая картина при разных формах БЛД у недоношенных отличается наличием более выраженного распространенного фиброза при классической форме и недоразвитием альвеол с септальным и перибронхиальным фиброзом у детей с новой формой. Морфометрическое исследование легочной ткани у недоношенных детей с классической формой свидетельствует о статистически значимом уменьшении длины, ширины альвеол и увеличении альвеолярных промежутков. Структура альвеол у недоношенных детей с новой формой БЛД отличается статистически значимой большей длиной и шириной, меньшей толщиной альвеолярной стенки, имеет неправильную форму в отличие от группы детей с классической формой. Клинические проявления тяжелой степени БЛД коррелирует с выраженными морфологическими изменениями в

легочной ткани, которые характеризуются необратимыми изменениями, с наличием хронического воспаления и фиброза бронхов, альвеол и сосудов. Сопоставление данных параметров БЛД с клинической картиной заболевания и различными технологиями лечения может позволить в перспективных исследованиях оценить прогностическую значимость выявленных изменений.

Учитывая полученные результаты исследования, проведен анализ и выявлены корреляционные связи, указывающие на взаимоотношающиеся процессы в патогенезе бронхолегочной дисплазии. Для построения математической модели найдены коэффициенты корреляции между переменной развития БЛД и переменными, характеризующими различные анамнестические, клинические симптомы, данные генетического, функционального и иммунологического исследования.

Проведена оценка степени влияния (определения независимых факторов прогноза) изученных генотипов на формирование бронхолегочной дисплазии с помощью бинарной логистической регрессии. Определено влияние аллелей полиморфизма генов MnSOD (C60T), EPHX 1 (Tyr113His), NOS3 (T786C). В результате получено итоговое уравнение бинарной логистической регрессии  $\chi^2 = 36,08$  при уровне значимости  $p = 0,000001$ , что говорит о высокой достоверности данной математической модели. Предсказательная ценность – 70%. Итоговое уравнение вероятности развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей приняло вид:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(0,53 - 2,61 \times \text{NOS3 } 786\text{C} + 2,59 \times \text{EPHX } 113\text{His})}}$$

Прогностическими факторами риска развития бронхолегочной дисплазии явились полиморфизмы гена EPHX -113 His, NOS3- 786 C.

Для формирования модели прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей проведен многофакторный дискриминантный анализ. В качестве группирующей переменной взят прогноз развития тяжести

бронхолегочной дисплазии (тяжелая/нетяжелая). В исходную совокупность дискриминантных переменных включены более 30 статистически значимых показателей. Посредством дискриминантного анализа определены четыре переменных: гестационный возраст, уровень нейтрофильной эластазы, IL-10, IgG. Анализ коэффициентов для канонических переменных продемонстрировал, что наибольший относительный вклад в значение группирующих переменных вносят гестационный возраст, уровень эластазы нейтрофилов, IL-10 и IgG. Величина F-критерия существенности модели составила 16,6 с уровнем значимости  $p < 0,00001$ , что свидетельствует о высокой чувствительности и значимости данной математической модели. В результате в математической модели прогностическими предикторами риска развития тяжелой бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей стали: гестационный возраст ребенка, уровень IgG и IL-10, содержание эластазы нейтрофилов в сыворотке крови.

Таким образом, учитывая представленные результаты исследования можно предположить, что заболевания матери, осложненное течение беременности, рождение недоношенного ребенка с морфофункциональной незрелостью органов и систем, с развитием после рождения патологических состояний все это запускает и поддерживает иммунобиохимические процессы в разных патогенетических направлениях.

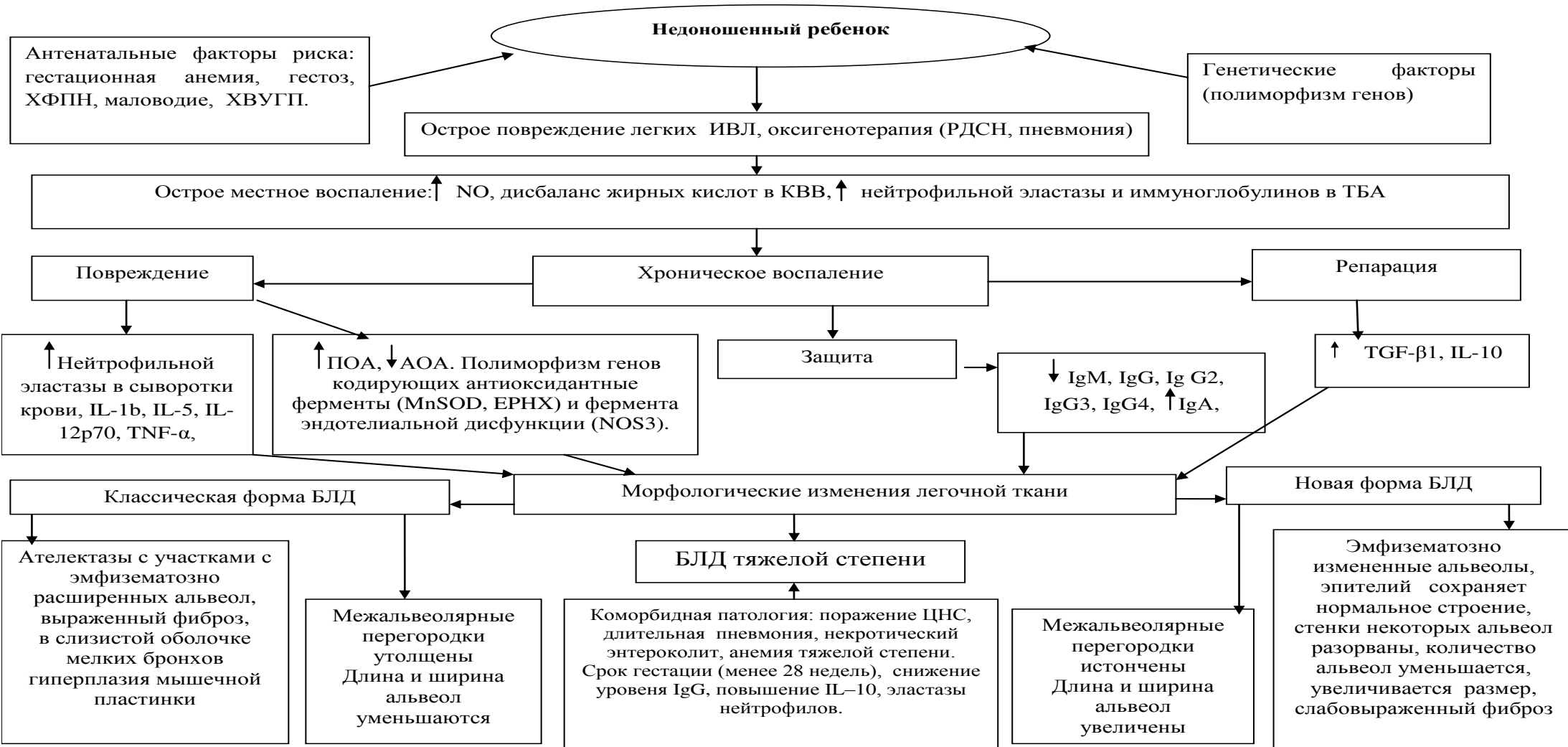
Данные анамнестические и патогенетические механизмы сопровождаются характерной клинической картиной БЛД в виде бронхообструктивного синдрома и дыхательной недостаточности разной степени выраженности, которая зависит от степени поражения легочной ткани.

На основании проведенного комплексного исследования формирования БЛД у недоношенного ребенка определены факторы риска заболевания с учетом периода развития ребенка (антенатальный, неонатальный и постнатальный). В разных биологических средах оценены иммунологические показатели, как на местном уровне (КВВ, ТБА) в острую фазу воспаления, так и на системном

уровне (сыворотка крови) в стадию хронического воспаления, представлена генетическая характеристика полиморфизма генов, кодирующие антиоксидантные ферменты и фермента эндотелиальной дисфункции, оценена морфометрическая характеристика данного заболевания.

Результаты комплексного исследования представлены в виде концептуальной схемы патогенетической последовательности неспецифических нарушений при формировании бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей (рисунок 6). Выявленные особенности развития БЛД рекомендуется использовать в качестве критериев оценки тяжести заболевания, а также формировать группу повышенного риска развития болезни, и возможность прогнозировать бронхолегочную дисплазию у недоношенных детей.

**КОНЦЕПТУАЛЬНАЯ СХЕМА ОСНОВНЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ  
БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПАЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**



## ВЫВОДЫ

1. Антенатальными факторами риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей являются заболевания беременной женщины и осложненный акушерский анамнез (ХФПН субкомпенсированная форма (68,5% случаев), в 75% случаев ХВУГП, в 27,2% случаев ЗВУРП, в 18,1% случаев гестационная анемия).

2. Неонатальными предикторами развития БЛД являются: рождение ребенка в асфиксии, течение РДСН, ИВЛ более 5 дней, реинтубация, поражение центральной нервной системы (ВЖК 3 степени в 12,3% случаев, гипертензионный синдром в 23,9% случаев), развитие анемии тяжелой степени в 33%, транзиторные изменения гемодинамики (снижение ударного объема ( $p < 0,05$ ), сохранение персистирующих коммуникаций ( $p < 0,05$ ), повышение давления в легочной артерии ( $p < 0,05$ ), синусовая тахикардия ( $p < 0,05$ ).

3. Течение пневмонии в раннем неонатальном периоде у недоношенных детей сопровождается длительной оксигенотерапией (ИВЛ, назальный СРАР), жесткими параметрами ИВЛ (высокое давление на вдохе), наличием сочетанной патологии в виде внутрижелудочкового кровоизлияния 2 степени (в 27,2% случаях), длительно сохраняющимися перивентрикулярным отеком (в 33,3% случаях) в головном мозге по данным НСГ. Течение РДСН у недоношенных детей сочетается с поражениями нервной системы (изменения в головном мозге (перивентрикулярный отек) по данным НСГ (в 23,9% случаев), в 45,6% случаев развивается перивентрикулярная лейкомаляция).

4. У недоношенных детей в раннем неонатальном периоде независимо от респираторной патологии (РДСН, пневмония) местный воспалительный процесс сопровождается повышением содержания нитратов и снижением пальмитата в конденсате выдыхаемого воздуха, увеличением содержания эластазы нейтрофилов и дисбалансом иммуноглобулинов в трахеобронхиальном аспирате.

5. Значимыми предикторами бронхолегочной дисплазии тяжелой степени у недоношенных детей являются развитие тяжелой степени РДСН, длительная искусственная вентиляция (от 7 до 23 дней) и оксигенотерапия (от 10 до 40 дней, в среднем 16 дней). Усугубляет тяжесть заболевания наличие у недоношенного ребенка пневмонии, тяжелой степени анемии, ВЖК, гипокальциемия, гиперкапния, гипоксемия и высокий уровень щелочной фосфатазы. Факторами риска тяжелой степени БЛД у недоношенного ребенка были умеренная легочная гипертензия, интерстициальный фиброз и вздутие легких в латеральных отделах при рентгенологическом исследовании легких.

6. Течение бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей сопровождается высокими показателями прооксидантной и низкими антиоксидантной активности, повышенным содержанием про- (TNF- $\alpha$ , IL-1b, IL-5, IL-12) и противовоспалительных цитокинов (IL-10), TGF- $\beta$ 1, снижением уровня IgM, IgG и его подклассов (IgG2, IgG3, IgG4), IgE, высоким уровнем IgA, эластазы нейтрофилов в сыворотке крови.

7. Полиморфный генотип His/His гена EPHX113 и C/C гена NOS3 786, так же гетерозиготный вариант C/T гена фермента MnSOD 60 встречались чаще у детей с БЛД.

8. Морфологическая картина легких умерших новорожденных при классической форме БЛД характеризуется преобладанием альвеол малого размера с поврежденными альвеолоцитами и утолщенными межальвеолярными перегородками за счет выраженного фиброза, а новая форма увеличенными альвеолами неправильной формы с нормальным строением и истончением межальвеолярных перегородок.

9. Разработанные математические модели позволяют оценить вероятность возникновения заболевания с учетом анамнестических (срок гестации), лабораторных (IgG, IL-10, уровень эластазы нейтрофилов) и генетических (полиморфизм генов EPHX-113 His, NOS3-786 C) критериев.



### Практические рекомендации

1. Тактика лечебно-профилактических мероприятий у новорожденного недоношенного ребенка должна определяться с учетом риска развития БЛД.
2. Информативными признаками для оценки прогноза тяжести БЛД являются гестационный возраст, уровень IgG, IL-10, эластазы нейтрофилов.
3. Оценка морфометрии (измерение размеров альвеол (длина и ширина) и межальвеолярных промежутков) позволяет дифференцировать новую и классическую форму бронхолегочной дисплазии у детей посмертно.

### Список литературы

1. Авдеев, С.Н. Дыхательная недостаточность: определение, классификация, подходы к диагностике и терапии / С.Н. Авдеев // Респираторная медицина / под ред. А.Г. Чучалина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - Т. 2. - С. 658-668.
2. Аверьянов, П.Ф. Взаимосвязь синдрома дыхательных расстройств и морфологии легочной ткани в различные сроки гестации / П.Ф. Аверьянов, Л.М. Федорова // XIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сб. статей. - СПб., 2003. – С. 11.
3. Актуальные вопросы перинатальной иммунологии / В.А. Таболин [и др.] // Int. J. on Immunorehabilitation. - 1997. - № 6. – С. 112-122.
4. Александрова, Ю.Н. О системе цитокинов / Ю.Н. Александрова // Педиатрия. – 2007. - Т. 8, №2. - С.124- 128.
5. Алякринская, М.Д. Значение определения показателей перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха в диагностике и прогнозе внегоспитальной и нозокомиальной вентилятор-ассоциированной пневмонии: дис.... канд. мед. наук: 14.00.05 / Алякринская Марина Дмитриевна. - Челябинск, 2007. – 24 с.
6. Анаев, Э.Х. Биомаркеры конденсата выдыхаемого воздуха при ХОБЛ / Э.Х. Анаев, Т.Н. Анохина, М.Э. Гаджиева // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2011. - №4 (43). - С. 13-18.

7. Анаев, Э.Х. Конденсат выдыхаемого воздуха в диагностике и оценке эффективности лечения болезней органов дыхания / Э.Х. Анаев, А.Г. Чучалин // Пульмонология. - 2006. - № 4. - С. 12-20.
8. Анализ перинатальной патологии недоношенных с экстремально низкой массой тела / Т.В. Стельмашук [и др.] // Вопросы практической педиатрии. - 2010. - № 5, прил. 1. - С. 79.
9. Анохина, Т.Н. Новые биомаркеры – среднелетучие метаболиты в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких: автореф. дис. ... канд. мед. наук /Анохина Татьяна Николаевна. - М., 2012. - 19 с.
10. Антонов, А.Г. Дыхательные расстройства у новорожденных /А.Г. Антонов // Национальное руководство по неонатологии. - М., 2007. - С. 246-287.
11. Антонов, А.Г. Особенности выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой тела /А.Г. Антонов, А.А. Ленюшкина, Е.Н. Байбарина; под ред. Н.Н. Володина // Неонатология: национальное руководство. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - С. 709-730.
12. Ахмадеева, Э.Н. Соматическое здоровье детей на первом году жизни с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, перенесших респираторный дистресс-синдром /Э.Н. Ахмадеева, Н.Н. Кривкина, О.А. Брюханова // Вестник РГМУ. - 2008. - № 63 (4). - С. 11-12.
13. Балашова, Е.Д. Эффективность ингаляционных  $\beta$ -2-агонистов и глюкокортикоидов при бронхообструктивном синдроме у новорожденных детей с «ИВЛ-ассоциированной» пневмонией и бронхолегочной дисплазией: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 /Балашова Елена Демьяновна. - М., 2008. – 26 с.
14. Баранов, А.А. Фундаментальные и прикладные исследования по проблемам роста и развития детей и подростков /А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина // Российский педиатрический журнал. - 2000. - № 5. - С. 5-9.
15. Баранов, В.С. Генетика и эпигенетика дисплазий соединительной ткани /В.С.

Баранов // Педиатрия. - 2013. - Том 92, №4. – С. 19 – 26.

16. Басаргина, М.А. Значение матриксных металлопротеиназ в формировании и течении бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.00.09 /Басаргина Милана Александровна. – М., 2009. - 23 с.

17. Баирова, Т.А. VNTR полиморфизм гена эндотелиальной синтазы окиси азота в реализации эссенциальной артериальной гипертензии в популяция Восточной Сибири. //Т.А. Баирова и др.: На страже здоровья детей: материалы научн.практ. конф. 21 августа 2008. – Улан-Удэ. – С.9-10

18. Беляева, И.А. Роль генетических факторов в формировании бронхолегочной дисплазии у детей //И.А. Беляева, И.В. Давыдова // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. - Т.4, №5. - С-5-9.

19. Биличенко, Т.Н. Значимость измерения оксида азота выдыхаемого воздуха при болезнях органов дыхания / Т.Н. Биличенко, М.Ф. Балдуева // Пульмонология. – 2006. - №6. - С. 118-122.

20. Биорегуляторные молекулы и цитокиновый профиль у больных с респираторным дистресс-синдромом взрослых /В.Б. Шуматов [и др.] // Вестн. интенс. тер., - 2002. - № 1. – С. 9–11.

21. Богданова, А.В. Клиника, принципы терапии и исходы бронхолегочной дисплазии / А.В. Богданова, Е.В. Бойцова // Русский медицинский журнал. - 2002. - Т. 10, № 5. - С. 262-264.

22. Богданова, А.В. Клинические особенности и течение бронхолегочной дисплазии / А.В. Богданова, Е.В. Бойцова // Пульмонология. - 2002. - № 1. - С. 28-32.

23. Богданова, А.В. Факторы риска формирования различной степени тяжести БЛД у детей / А.В. Богданова, С.В. Старевская // X Нац. конгр. по болезням органов дыхания. - СПб., - 2000. - С. 349-350.

24. Богданова, А.В. Система оказания помощи детям с бронхолегочной дисплазией на различных этапах ведения больных / А.В. Богданова, Е.В. Бойцова,

С.В. Старевская. - СПб., 2004. - 16 с.

25. Бойцова, Е.В. Последствия бронхолегочной дисплазии для респираторного здоровья детей, подростков и молодых взрослых/ А.В. Богданова, Е.В. Бойцова, Д.Ю. Овсянников // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2013. - Т. 5, № 1. – С. 5-11.

26. Бойцова, Е.В. Хронический бронхиолит у детей (источки формирования, критерии диагностики, клиничко-функциональные и иммунологические особенности):автореф. дис....д-ра мед. наук: 14.00.43/Бойцова Евгения Викторовна. - СПб., 2003. - 34с.

27. Бойцова, Е.В. Хронический бронхиолит у детей / Е.В. Бойцова // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. - Т. 2, № 1. – С. 21-25.

28. Бронхолегочная дисплазия у детей //Научно-практическая программа. – М., .2012. - 81 с.

29. Валиулина, А.Я. Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела. А.Я. Валиулина, Э.Н. Ахмадеева, Н.Н. Кривкина //Вестник современной клинической медицины. - 2013.- Том 6, вып. 1. – С.34-41.

30. Ветеркова, З.А. Динамика заболеваемости врожденной пневмонии / З.А. Ветеркова, С.Е. Вернигора, И.Н. Воропаева // Материалы IVежегодного конгр. специалистов перинатальной медицины. – М., 2009. – С. 11.

31. Власевская, М.В. Роль полиморфных вариантов генов – кандидатов хронической обструктивной болезни легких в особенностях течения заболевания: автореф. дисс....канд. мед. наук: 14.00.09// Власевская Марина Владимировна, Москва, 2007. - 18 с.

32. Воеводина, Е.В. Течение неонатального периода у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Е.В. Воеводина, Т.И. Зубцова, Н.В. Костычев//Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы IX Рос. конгр. - М., 2010. - С. 184.

33. Володин, Н. Н. Цитокины и преждевременные роды / Н. Н. Володин, А.Г. Румянцев, Е.Б. Владимирская, М.В. Дегтярева// Педиатрия. – 2001, - №4. - С. 72-76.
34. Володин, Н.Н. Актуальные проблемы неонатологии / Н.Н. Володин; под ред. Н. Н. Володина. - М.: Гэотар-Мед., 2004. - С. 177—190.
35. Володин, Н.Н. Бронхолегочная дисплазия / Н. Н. Володин // Методические рекомендации РГМУ. - М., 2010. - С. 42- 56.
36. Володина, Н.Н. Базовая помощь новорожденному – международный опыт / Н.Н. Володина; под ред. Н.Н. Володина, Г.Т.Сухих – М, Гэотар – Мед., 2008. – 203с.
37. Воляник, Е.В. Респираторная патология у недоношенных детей в раннем возрасте / Е.В. Воляник, А.И. Сафина// Вестник современной клинической медицины. - 2013. – Т. -6, № 1. - С. 82- 85.
38. Воляник, Е.В. Современные подходы к диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии / Е.В. Воляник, А.И. Сафина, С.А. Любин // Практическая медицина. - 2010. - № 6 (45). - С. 80- 83.
39. Врожденный дефицит сурфактанта: генетика, патология, диагностика, терапия / Д.Ю. Овсянников [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2013. – Т. 5, № 1. – С. 12 - 20.
40. Выживаемость детей с тяжелой бронхолегочной дисплазией /Н.П. Рябчикова [и др.] // Педиатрия, 2008. — Т. 87, № 1. - С. 65-68.
41. Газохроматографический анализ липидов конденсата выдыхаемого воздуха у детей при бронхолегочной патологии / В.П. Яценко, Т.С. Брюзгина, В.Е. Хоменко, С.Н. Рева // Клиническая лабораторная диагностика. - 1997. - №4. - С. 16.
42. Гаймоленко, И.Н. Динамика заболеваемости бронхолегочной дисплазии у детей в Забайкальском крае / И.Н. Гаймоленко, А.В. Игнатьева // Материал конгр. педиатров России. – М., 2010. - С. 165.

43. Гаймоленко, И.Н. Роль оксида азота в патогенезе бронхиальной астмы у детей // И.Н.Гаймоленко, Н.Л.Потапова, П.П.Терешков // Актуальные проблемы клинической и экспериментальной медицины: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Чита, 2003. – С.64-68.
44. Ганковская, Л. В. Окислительный метаболизм лейкоцитов новорожденных: особенности цитокин-зависимой регуляции / Л. В. Ганковская, Л. В. Ковальчук, Г. И. Клебанов // *Int. J. immunorehamilitation.* – 2000. – Vol. 2, №1. – P. 128 – 132.
45. Генетика бронхолегочных заболеваний / под ред. В.П. Пузырева, Л.М. Огородовой. — М.: Атмосфера, 2010. — 160 с.
46. Гланц, С. Медико-биологическая статистика. / С. Гланц пер. с англ. - М.: Практика, 1998. - 459 с.
47. Голобородько, М.М. Распространенность и факторы риска формирования болезней мелких бронхов у детей на примере г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.43/ Голобородько Мария Михайловна. - СПб, 2009. - 20 с.
48. Голубев, А.М. Клинико-морфологические особенности дыхательных расстройств у недоношенных новорождённых /А.М. Голубев, С.А. Перепелица, Е.Ф. Смердова, В.В. Мороз // *Общая реаниматология.* – 2008. – Т. 4, № 3. – С. 49–55.
49. Гребенкина, Л.А. Окислительный стресс как патогенетическое звено женской инфертильности: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.16/Гребенкина Лариса Анатольевна. – Иркутск., 2013. – 42 с.
50. Гулямова, М. А. Респираторный дистресс-синдром у новорожденных / М. А. Гулямова, С. В. Рудницкая, М. А. Исмаилова [и др.]// *Методические рекомендации.* - Ташкент, 2010. – 16 с.
51. Гунько, Ю.В. Функциональная активность протеиназо – ингибиторной системы сыворотки крови у новорожденных детей, внутриутробно подтвержденных

никотину: автореф. дисс.... канд. мед. наук: 14.00.09/ Гунько Юлия Викторовна – М., 2007. - 20 с.

52. Давыдова, И.В. Бронхолегочная дисплазия: вопросы терминологии и классификации / И.В. Давыдова, Д.Ю. Овсянников // Российский педиатрический журнал. - 2008. - №2. – С. 18–23.

53. Давыдова, И.В. Бронхофонографическая оценка функционального состояния дыхательной системы у недоношенных детей / И.В. Давыдова, О.Ф. Лукина, О.В. Тресорукова // Актуальные проблемы педиатрии: материалы XII конгр. педиатров России. - М., 2008. - С. 199.

54. Давыдова, И.В. Муколитическая терапия у детей раннего возраста / И.В. Давыдова, Т.В. Турти, В.В. Алтунин // Педиатрическая фармакология. - 2013. - Т. 10, № 5. - С. 90-93.

55. Давыдова, И.В. Результаты катамнестического наблюдения детей с хроническими заболеваниями легких, получавших ИВЛ в неонатальном периоде / И.В. Давыдова, И.К. Волков, О.Ф. Лукина // Материалы XIII нац. конгр. по болезням органов дыхания. - СПб., 2003. - С. 32- 33.

56. Давыдова, И.В. Формирование, течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей: автореф. дис. д-ра мед.наук:14.00.09/Давыдова Ирина Владимировна. – М., 2010. – 48 с.

57. Данилко, К.В. Роль генов белков сурфактанта, цитокиновой сети и ренин–ангиотензивной системы в формировании дыхательных расстройств у новорожденных: автореф. дис....канд. мед. наук / Данилко Ксения Владимировна. - Уфа, 2007. - 160 с.

58. Дегтярева, Е.А. Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией: факторы риска, диагностика, возможности терапии и профилактики / Е. А. Дегтярева, Д.Ю. Овсянников // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. - 2013. - Т. 92, № 5. - С. 32-39.

59. Делягин, В.М. Факторы, определяющие исходы при тяжелой

- бронхолегочной дисплазии / В.М. Делягин, Н.П. Евсикова, М.Н. Терещенко // Детская больница. – 2009. - №2. - С.24- 35.
60. Дементьева, Г.М. Болезни бронхолегочной системы у новорожденных: Лекция / Г.М. Дементьева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2005. – Прил. 66. – С. 8-13.
61. Дементьева, Г.М. Пульмонологические проблемы в неонатологии / Г.М. Дементьева // Пульмонология. – 2002. – С. 6–12.
62. Демьянов, А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике /А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев// Цитокины и воспаление. – 2003.-№3. – С. 20 -34.
63. Диагностика врожденных бронхолегочных заболеваний у детей, перенесших ИВЛ в неонатальном периоде / И. В. Давыдова [и др.] // Практика педиатра. - 2008. – С. 62–65.
64. Диагностическая значимость среднелетучих органических соединений в конденсате выдыхаемого воздуха при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни легких / Т.Н. Анохина [и др.] // Пульмонология. – 2011. - №4. - С.71-75.
65. Добряк, Т.А. Современные аспекты бронхолегочной дисплазии. /Т.А. Добряк, Н.К. Перевощикова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2008. - №3 (34). - С. 3 – 6.
66. Дударева, М.В. Патогенетические механизмы иммунной дисфункции у новорожденных с респираторными нарушениями: дисс.... д-ра мед. наук:14.03.03 / Дударева Мария Авсильевна. - Ростов – на Дону. – 2012. - 311 с.
67. Дука, Е.Д. Патоморфологические и клинические особенности бронхолегочной дисплазии у детей в современных условиях/ Е.Д. Дука, В.И. Чергинцев, С.И. Ильченко // Таврический медико-биологический вестник. - 2010. – Т. 13, № 4 (52). – С. 47-50.



68. Евсикова, Н.П. Анализ факторов, определяющих исходы при тяжелой бронхолегочной дисплазии у детей различного гестационного возраста: автореф. ... канд. мед. наук: 14.00.09/ Евсикова Наталья Петровна. - М., 2008, - 28 с.
69. Евтюков, Г.М. Синдром дыхательных расстройств у новорожденных / Г.М. Евтюков, Д.О. Иванов // Проблемы формирования здоровья человека в перинатальном периоде и в детском возрасте: сб. науч. тр. / под ред. Н.П.Шабалова. - СПб.: Ольга, 2004. - 172 с.
70. Ефимов, М.С. Коррекция ферментной системы эластазы и её ингибиторов при нозокомиальной пневмонии у недоношенных новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких / М.С. Ефимов, М.В. Кушнарёва, А.Г. Кравцова, А.Б. Дуленков // Вопросы практической педиатрии. - 2007. – Том. 2, №3. - С. 12- 17.
71. Железникова, Ф. Г. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций / Ф. Г. Железникова // Цитокины и воспаление. — 2009. — № 1. — С. 10-12.
72. Жирнов, В.А. Синдром дыхательных расстройств как фактор высокого риска развития бронхолегочной патологии у детей / В.А. Жирнов, И.В. Ружейникова, Д.А. Шугуров // Актуальные проблемы педиатрии: материалы XV конгр. педиатров России с междунар. участием. - М., 2011. - С. 288.
73. Загаштокова А.Х. Влияние глюкокортикоидов и контрикала на активность протеолиза и его ингибиторов при бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: автореф. дисс.... канд. мед. наук: 14.01.08/Загаштокова Анжелика Хасанбиевна – М., 2010. - 24 с.
74. Загаштокова, А.Х. Активность эластаза-ингибиторной системы при инфекционной и неинфекционной патологии легких у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела /А.Х Загаштокова., М.В. Кушнарёва, М.С. Ефимов, А.Г. Кравцова.//Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2009. - Том 8, №6. – С. 58-61.
75. Зайцева, Э.Г. Современные подходы к терапии бронхолегочной дисплазии в

стадии хронической болезни у детей первых трех лет жизни. Клинико-фармакоэкономический анализ: автореф. дис.... канд. мед. наук: 14.00.09;14.00.33/ Зайцева Элина Геннадьевна. - М., 2007. – 22 с.

76. Запруднова, Е.А. Изучение динамики метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у детей при атопии: автореф. дис. ... канд. биол. наук /Запруднова Елена Александровна. - Владимир, 2002. – 20 с.

77. Заугстад, О.Д. Недоношенный ребенок - М., ГЭОТАР-Медиа, 2011 -191 с.

78. Иванов, Д.О. Интенсивная терапия и транспортировка новорожденных детей / Д.О. Иванов, Г.М. Евсюков. – СПб.: Человек, 2009. – 612 с.

79. Иванов, С.Л. Бронхолегочная дисплазия. Обзор современных подходов / С.Л. Иванов // Интенсивная терапия в неонатологии. - 2006. - № 1. - С.15-26.

80. Изменения метаболизма оксида азота при поллинозе и бронхиальной астме / И.А. Климанов, С.К. Соодаева, А.В. Лисица, А.Г. Чучалин // Пульмонология. - 2006. - №4. - С. 30-32.

81. Измерение оксида азота в выдыхаемом воздухе для диагностики бронхолегочных заболеваний // Пульмонология. – 2012. - №1. - С. 11 - 26.

82. Ильенкова, Н.А. Маркеры воспаления в КВВ у детей с острой бронхолегочной патологией / Н.А.Ильенкова // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под. ред. Ю.Л. Мизерницкого. – М, 2006. – Вып. 6. – С. 68-70.

83. Ильченко, С.И. Диагностическая значимость уровня сывороточного трансформирующего фактора роста у детей с рецидивирующими и хроническими бронхитами/ С..И. Ильченко //Журнал «Здоровье ребенка». - 2008. - №6 (15). - С. 15-19.

84. Каганов, С.Ю. Современные вопросы определения и классификации клинических форм инфекционно-воспалительных заболеваний легких у детей / С. Ю. Каганов, Н. Н. Розанова, Н. С. Лев // Педиатрия. - 2004. - №1. - С. 1-5.

85. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. – СПб.:

Издательство ФОЛИАНТ, 2008. - 552 с.

86. Климанов, И.А. Механизмы формирования конденсата выдыхаемого воздуха и маркеры оксидативного стресса при патологиях респираторного тракта / И.А. Климанов, С.К. Соодаева // Пульмонология. - 2009. - №2. - С. 113-119.

87. Клименко, В.А. Анализ выдыхаемого воздуха как маркер биохимических процессов в организме / В.А. Клименко, Д.Н. Криворотько // Здоровье ребенка. - 2011. – № 1(28). - С. 34-38.

88. Клинико-биохимическая оценка роли факторов оксидативного стресса в формировании бронхолегочной дисплазии у детей / М.А. Басаргина, И.В. Давыдова, Т.В. Бершова, М.И. Баканов // Современные проблемы педиатрии и опыт их научного решения: сборник. - Ярославль, 2007. - С. 122-123.

89. Клинико-морфологические особенности дыхательных расстройств у недоношенных новорождённых / А.М. Голубев, С.А. Перепелица, Е.Ф. Смердова, В.В. Мороз // Общая реаниматология. – 2008. – Т. 4, № 3. – С. 49–55.

90. Князева, Е.В. Состояние дыхательной системы у детей младшего школьного возраста, находившихся на аппаратной вентиляции в периоде новорожденности / Е.В. Князева, О.В. Халецкая, Е.М. Козлова // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. - 2007. - №7. - С. 27-28.

91. Колесников, С.И. Генетико – физиологические взаимоотношения матери и плода. С.И. Колесников, Л.М. Морозова// Новосибирск. - 1985.- 181 с.

92. Колесникова, Л.И. Состояние интегрального редокс-статуса организма при умеренном употреблении беременными слабо алкогольных напитков. Л.И. Колесникова, Н.В. Протопопова, А.Ю. Марьян, Б.Я. Власов // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10. – С.290-293.

93. Колесникова, Л.И. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин. Л.И. Колесникова, Е.В. Осипова, Л.А. Гребенкина// Новосибирск: -Наука. - 2011. – 116 с.

94. Козарезов, С.Н. Клинико-патогенетические аспекты бронхолегочной

дисплазии в стадии хронической болезни: автореф. дисс...канд. мед. наук:14.00.09 / Козарезов Сергей Николаевич. - Минск, 2010. - 20 с.

95. Комар, С.И. Значение исследования показателей перекисного окисления липидов в конденсате выдыхаемого воздуха интубированных пациентов в диагностике вентилятор-ассоциированной пневмонии / С.И. Комар, М.Д. Алякринская // Пульмонология. - 2012. - №1. - С. 52-55.

96. Комар, С.И. Липиды конденсата выдыхаемого воздуха у больных с пневмонией / С.И. Комар, Е.Н. Коробейникова, Е.В. Евдокимова // Клин. лаб. диагност. – 1996. - № 6. - С. 24-27.

97. Коррекция ферментной системы эластазы и её ингибиторов при нозокомиальной пневмонии у недоношенных новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких / М.С. Ефимов, М.В. Кушнарева, А.Г. Кравцова, А.Б. Дуленков // Вопросы практической педиатрии. - 2007. – Том 2, №3. - С. 12-17.

98. Корытина, Г.Ф. Ассоциация полиморфных маркеров генов семейства цитохрома P450 (*CYP1a1* и *CYP1a2*) с развитием хронической обструктивной болезни легких в Республике Башкортостан /Г.Ф. Корытина, Л.З. Ахмадишина, О.В. Кочетова// Молекулярная биология. - 2008. - Т.42, №. 1. - С. 32-41.;

99. Кривцова, А.Г. Активность системы эластазы и её ингибиторов при нозокомиальной пневмонии у недоношенных новорожденных, находящихся на искусственной вентиляции легких: автореф. дис...канд. мед.наук: 14.00.09/ Кривцова Алина Геннадьевна. – М., 2007. - 24 с.

100. Кривцова, Л.А. Значение атипичных патогенов в исходе респираторного дистресс – синдрома у недоношенных новорожденных / Л.А. Кривцова, Т.В. Оксеньчук, Е.Б. Павлинова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2011. – № 3 (46). – С. 37-40.

101. Кузнецова, Е.И. Выявление маркеров гипоксии плода в выдыхаемом беременной воздухе/ Е.И. Кузнецова, Д.А. Кузьмин, И.В. Толмачев //

Современные техника и технологии: XV междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых (Томск, 4 мая – 8 мая 2009 г). – Томск, 2009. - С. 27-28.

102. Кузник, Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии /Б.И. Кузник. - Чита: Экспресс- издательство, 2010. – 832 с.

103. Кузьменко, Г.Н. Некоторые механизмы формирования эндогенной интоксикации у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / Г.Н. Кузьменко, В.В. Чемоданов, С.Б. Назаров // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2009. - №2. - С. 18-24.

104. Кузьменко, Г.Н. Отдельные механизмы развития гемостазиологических нарушений у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом / Г.Н. Кузьменко, С.Б. Назаров, В.В. Чемоданов // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т.16, №3. – С. 7-11.

105. Кушнарера, М.В. Микробиологическое и иммунологическое обоснование особенностей комплексной антибактериальной терапии у новорожденных детей с высокой степенью незрелости: автореф. дис. ... докт. биол. наук: / Кушнарера Мария Васильевна– М., 2000. – 28 с.

106. Лебедева, О.В. Цитокины как предикторы перинатальных осложнений у глубоконедоношенных новорожденных/ О.В. Лебедева // Цитокины и воспаление.- 2012.- Т. 11. № 2. - С. 68–72.

107. Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией: факторы риска, диагностика, возможности терапии и профилактики / Д.Ю. Овсянников, Е.А. Дегтярева, Н.О. Зайцева, А.А. Шокин // Педиатрия. – 2013. – Т. 92, №5. – С. 32-39.

108. Локшина, Э.Э. Маркеры аллергического воспаления у детей из группы высокого риска по развитию бронхиальной астмы / Э.Э. Локшина, О.В.Зайцева // Педиатрия. – 2006. - № 4. – С. 94-97.

109. Лукина, О.Ф. Функциональная диагностика бронхиальной обструкции у

- детей / О. Ф. Лукина // Респираторные заболевания. - 2002. — № 4. — С. 7-9.
110. Любименко В. А. Высоочастотная искусственная вентиляция легких в неонатологии/ В. А. Любименко, А. В. Мостовой, С. Л. Иванов// - М.: Медицина, 2002. - 126 с.
111. Матриксные металлопротеиназы как биомаркеры формирования бронхолегочной дисплазии / И.В. Давыдова [и др.] // Пульмонология. – 2009. - №4. – С. 80–84.
112. Маянский, Д. Н. Лекции по клинической патологии / Д. Н. Маянский // Руководство для врачей. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 2-е изд. — 464 с.
113. Метаболомный анализ конденсата выдыхаемого воздуха для диагностики обструктивных заболеваний органов дыхания /Т.Н. Анохина [и др.] // Актуальные вопросы респираторной медицины: материалы III науч.-практ. конф. (Москва, 10-11 марта 2011 г.). – М., - 2011. - С.9.
114. Метаболомный подход в диагностике бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких / Т.Н. Анохина [и др.] // Биомедицинский журнал Medline.ru. – 2011. – Т. 12. – С. 1266-1277.
115. Минушкин, О.Н. Способ разделения жирных кислот фракции С2- С7 методом газожидкостной хроматографии [Электронный ресурс] / Н.С. Иконников, М.Д Ардатская, А.В. Дубинин, В.Н Бабин, О.Н. Минушкин, О.А. Кондракова, В.А. Алешкин. - Режим доступа: [http://www.ntpo.com/patents\\_medicine/medicine\\_1/medicine\\_85.shtml](http://www.ntpo.com/patents_medicine/medicine_1/medicine_85.shtml).
116. Морозова, О.И. Клиническое и этиопатогенетическое значение *Mycoplasma pneumoniae* в развитии бронхолегочных заболеваний у детей: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.00.09/Морозова Ольга Игоревна. - Хабаровск, 2007. - 21с.
117. Морфологические особенности легочной ткани у недоношенных детей, обусловленные бронхолегочной дисплазией / Ю.А. Батман, К.В. Поляков, Д.А. Бессонов, В.В.Павлюченко // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. -

2012. - №1(3), Т. 2. - С. 59-65.

118. Наблюдение за глубоко недоношенными детьми на первом году жизни / А.Г. Румянцев, Т.Г. Демьянова, Л.Я. Григорьянц, Т.Г. Авдеева. - М. :МЕДПРАКТИКА. - 2006. - С. 148.

119. Нароган, М.В. Особенности вегетативной регуляции и энергетического обмена у новорожденных детей: автореф. дис. ... канд. д-ра наук / Нароган Марина Викторовна. - М., 2007. - 44 с.

120. Неонатология. Национальное руководство / под ред. Н.Н.Володина – М., ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848с.

121. Овсянников Д.Ю. Клинико-фармакоэкономическая оценка эффективности терапии бронхолегочной дисплазии у детей первых трех лет жизни / Д.Ю. Овсянников, Л.Г. Кузьменко, Е.А. Дегтярева, Д.В. Полянин // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения, под ред. Ю. Л. Мизерницкого, А. Д. Царегородцева. – М., 2007. - Вып. 7. – С. 21-28.

122. Овсянников Д.Ю., Эпидемиология бронхолегочной дисплазии: данные отечественных и зарубежных исследований /Д.Ю. Овсянников.// Педиатрия. – 2012. – Т. 91/№ 2. - С. 102-107.

123. Овсянников, Д. Ю. Бронхолегочная дисплазия / Д. Ю. Овсянников // Вопросы практической педиатрии. - 2007. - Т.2, № 1. - С.13-17.

124. Овсянников, Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия / Д.Ю. Овсянников, Л.Г. Кузьменко // Пульмонология. - 2007. - № 1. - С. 84-90.

125. Овсянников, Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия и ее исходы у детей / Д.Ю. Овсянников, Л.Г. Кузьменко, Е.А. Дегтярева // Лекции по педиатрии. — М. : РГМУ, 2005. - Т.5: Болезни органов дыхания. – С. 23–51.

126. Овсянников, Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей / Д.Ю. Овсянников, Н.И. Петрук, Л.Г. Кузьменко // Педиатрия. – 2004. – № 1. – С. 91-94.

127. Овсянников, Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия у детей первых трех лет жизни: дисс. ... д-ра. мед. наук: 14.01.08/ Овсянников Дмитрий Юрьевич. – М.,

2010. – 49с.

128. Овсянников, Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль / Д.Ю. Овсянников // Педиатрия. - 2011. – Т. 90, № 1. – С. 141 - 150.

129. Овсянников, Д.Ю. Возможности высокоразрешающей компьютерной томографии в диагностике бронхолегочной дисплазии у детей первых двух лет жизни / Д.Ю. Овсянников, Л.Г. Кузьменко, Е.А. Дегтярева // Педиатрия. - 2010. - №89(1). - С. 56-60.

130. Овсянников, Д.Ю. Легочная гипертензия и легочное сердце – осложнение бронхолегочной дисплазии / Д.Ю. Овсянников, Е.А. Дегтярева // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2013. - Т. 5, №4, – С. 5–13.

131. Овсянников, Д.Ю. Организация медицинской помощи детям с бронхолегочной дисплазией: проблемы и решения / Д.Ю. Овсянников // Вопросы практической педиатрии. - 2011. – Т. 6, № 4. - С. 37-45.

132. Овсянников, Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией / Д.Ю. Овсянников, Кузьменко Л.Г // Руководство для практических врачей. - М., 2010. - 152 с.

133. Овсянников, Д.Ю. Частота бронхолегочной дисплазии в структуре респираторных заболеваний на различных этапах оказания медицинской помощи детям и современные показатели летальности / Д.Ю. Овсянников, Л.Г. Кузьменко, В.П. Гераськина // Педиатрия. - 2009. – Т. 88, №3. – С. 155.

134. Опыт применения ингаляционных стероидов у детей с бронхолегочной дисплазией в первом полугодии жизни / И. В. Давыдова [и др.] // Педиатрическая фармакология. - 2008. - № 5-6. – С. 42—44.

135. Организационные аспекты выхаживания детей с экстремальной массой тела / О.В Чумакова [и др.] // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. - 2008. - №5. - С. 4-9.

136. Особенности диагностики врожденной патологии органов дыхания у детей с бронхолегочной дисплазией / М.А. Басаргина [и др.] // Российский



педиатрический журнал. - 2008. - № 3. - С. 4-7.

137. Особенности иммунологической адаптации у новорожденных детей в норме при респираторном дистресс-синдроме и при пневмонии бактериальной этиологии / Н.Н. Володин [и др.] // Int. J. Immunolrehabilitation. – 1999. – №11. – С. 82–90.

138. Особенности течения бронхолегочной дисплазии у детей на современном этапе / А.С. Сенаторова, О.Л. Логвинова, Л.Н.Черненко, Г.Р. Муратов // Харьковский журнал. Здоровье ребенка. - 2011. - 3 (30). – С. 33-36.

139. Особенности течения респираторных расстройств у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста / Е.Б. Павлинова, Т.В. Оксеньчук, Л.А Кривцова, О.Ю. Синевич // Мать и дитя в Кузбассе. – 2010. – № 2. – С. 36-40.

140. Оценка функции легких при сборе конденсата выдыхаемого воздуха / Т.Н. Анохина, Э.Х. Анаев, И.Д. Дугарова, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2007. – Прил. А 254; XVII Национ конгр. по болезням органов дыхания : сб. тр. (Казань, 2007). - С. 105.

141. Павлинова, Е.Б. Анализ полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы у недоношенных новорожденных из группы риска по формированию бронхолегочной дисплазии // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011, - №3 (5). – С. 14-19.

142. Павлинова, Е.Б. Бронхолегочная дисплазия: современное состояние проблемы: обзор литературы / Е.Б. Павленова // Омский научный вестник. - 2011. - № 1 (104). - С. 37-40.

143. Павлинова, Е.Б. Обоснование системной профилактики, диагностики и прогнозирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук: 14.00.09/ Павлинова Елена Борисовна. – М., 2012. – 48 с.

144. Павлинова, Е.Б. Влияние ранней профилактики на формирование и течение бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных / Е.Б. Павлинова,

- О.А. Веркашинская, Л.А. Кривцова // Вопросы практической педиатрии. – 2012. – № 5. – С. 1-11.
145. Павлинова, Е.Б. Полиморфизм генов антиоксидантных ферментов и формирование бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей / Е.Б. Павлинова, Н.А. Геппе // Доктор.ру. – 2012. - №9. – С. 14-20.
146. Павлинова, Е.Б. Прогнозирование риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных / Е.Б. Павлинова, Л.А. Кривцова, О.Ю. Синевич // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. - 2012. - Т. 91, № 2. - С. 23-29.
147. Панов, П.В. Перинатальные факторы риска бронхолегочной дисплазии у детей / П.В. Панов, Э.Н. Ахмадеева, Д.Э. Байков // Материалы XXI нац. конгр. по болезням органов дыхания. - Уфа, 2011. - С. 120—121.
148. Патоморфологические изменения легких у недоношенных детей при бронхолегочной дисплазии / И.А. Швед [и др.] // II съезд Междунар. союза Ассоциаций патологоанатомов: тез. докл. - М., 1999. - С. 335-336.
149. Патофизиология органов дыхания: пер. с англ. / под ред. А. И. Синопальникова // М.: Бином. - 2008. - 232 с.
150. Патрушева, Ю.С. Диагностика и лечение острого бронхолита у детей / Ю.С. Патрушева, М.Д. Бакрадзе, Т.В. Куличенко // Вопросы диагностики в педиатрии. - 2011. - № 3. - С. 1—11.
151. Первичная и реанимационная помощь новорожденным детям: методическое письмо / под ред. Н.Н.Володина, Е.Н. Байбарinou, Г.Т. Сухих. – М., 2010. – 31с.
152. Петрова, Н.А. Апноэ и периодическое дыхание у новорожденных детей с бронхолегочной дисплазией / Н.А. Петрова, И.В. Добродеева, Н.П. Шабалов // Педиатрия. - 2009. – Т. 87, № 1. — С. 13-18.
153. Первушина, О.А. Вклад молекулярно-генетических маркеров супероксиддисмутазы, каталазы и параоксоназы в развитии окислительного стресс у подростков разных этнических групп с эссенциальной артериальной

гипертензией: автореф. дис...канд. мед. наук:14.03.03//Первушина Оксана Александровна. – Иркутск., 2013. – 20 с

154. Полиморфизм генов глутатионтрансферазы GSTP1 и микросомальной эпоксидгидролазы EPHX1 у курильщиков и при разных стадиях хронической обструктивной болезни легких / В.А. Невзорова, С.Е. Вахрушева, Т.В. Тилик, М.П. Исаева // Пульмонология. – 2013. – №1. - С.32-37.

155. Попов, С.Д. Морфологические аспекты бронхолегочной дисплазии / С.Д. Попов, Е.Д. Попова, И.О. Нариманбеков // Тез. докл. II съезда междунар. Союза Ассоциаций патологоанатомов. — СПб., 1999. - С. 245-246.

156. Попова, Л.Н. Основные закономерности нарушений элементарного статуса, процессов пероксидации липидов и антиоксидантной защиты у пациенток с бесплодием и гиперпролактинемией: автореф. дис...канд. мед. наук: 14.03.03//Попова Лариса Николаевна. – Иркутск., 2013. – 18 с.

157. Продукция окиси азота и состояние центральной гемодинамики у новорожденных, здоровых и перенесших гипоксию / А.А. Андреева, И.И. Евсюкова, Т.И. Опарина, А.В. Арутюнян // Педиатрия. - 2004. - №1. - С.18-22.

158. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины у недоношенных новорожденных с ОРДС / С.А Перепелица [и др.] // Общая реаниматология. – 2009. - Т.6. - С. 21- 29.

159. Протопопова, Н. В. Плацентарная недостаточность: (морфология, функции и метаболизм плаценты человека при физиологически протекающей беременности и в условиях патологии)./ Н. В. Протопопова, Н. В. Кравчук, В. В. Флоренсов//Иркутск. РИО ГИУВа – 2003.- 105 с.

160. Протопопова, Н.В. Современный взгляд на проблему преждевременных родов / Н.В. Протопопова, М.А. Шапошникова // Сибирский мед. журн. — 2009. — Т. 86, № 3. — С.28—33.

161. Протопопова, Н.В. Влияние алкоголя на плод и исход беременности. Фетальный алкогольный синдром и фетальный алкогольный спектр нарушений./

- Н.В. Протопопова, Л.И. Колесникова, А.Ю. Марьянн //Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. - 2013.- 6 (94). - С.187-193.
162. Пятеркина, О.Г. Течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей в Республике Татарстан / О.Г. Пятеркина, Д.С. Шагиахметова, Л.В. Храмова // XIX Нац. конгр. по болезням органов дыхания. - М., 2009 – С. 95.
163. Радзинский, В.Е. Акушерский риск. Максимум информации - минимум опасности для матери и младенца / В.Е. Радзинский, С.А. Князев, И.Н. Костин. – М. : Эксмо, 2009. - 288 с.
164. Разуваева, Ю.В. Критерии активности воспаления при хронических бронхолегочных заболеваниях у детей: автореф. дисс.... канд. мед. наук:14.00.09/ Разуваева Юлия Викторовна. – М., 2007. - 22 с.
165. Результаты молекулярно-генетического обследования детей с дисплазией соединительной ткани / В.Г. Арсентьев, М.В. Асеев, В.С. Баранов, Н.П. Шабалов // Педиатрия. - 2013. - Т.92, №2. – С. 27-30.
166. Респираторный дистресс-синдром у новорожденных / М.А. Гулямова [и др.] // Методические рекомендации. - Ташкент, 2010. – 16 с.
167. Рогалева, Т.Е. Клинико–иммунологическая характеристика новорожденных детей от матерей с гестозами / Т.Е. Рогалева, С.И. Кочмарева, Е.А. Цецуняк и др. // Забайкальский медицинский вестник. – 2006. – №4. – С. 12–14.
168. Рождение ребенка, дистресс и риск болезней / под ред. М.Л. Пауэра, Дж. Шулькина – М. : Триада-Х, 2010. – 260 с.
169. Рожко, Ю. В. Влияние преинатальных факторов риска и объёма интенсивной терапии на дальнейшее развитие детей с очень и экстремально низкой массой тела при рождении: автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.01.07/ Рожко Юлия Викторовна. - Минск, 2004. - 20 с.
170. Роланд Р. Бауэр Сурфактант в неонатологии – М., Медицинская литература, 2011 – 96с.
171. Роль коррекции метаболизма оксида азота в организме при профилактике

- гипертонического ремоделирования сердечно-сосудистой системы / В.И. Бувальцев [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2002. - №5. – С.74-81.
172. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей / Н.Н. Володин [и др.] / Int. J. Immunolrehabilitation. – 2000. – Vol. 2, №1 – P. 175–185.
173. Романенко, В.А. Обструктивные заболевания органов дыхания у детей раннего возраста в условиях интенсивной терапии / В.А.Романенко, С.А. Ерофеев, А.В. Касьянов // VIII Нац. конгр. по болезням органов дыхания. - М., 1998. - С. 34-36.
174. Романенко, В.А. Оценка встречаемости синдрома утечки воздуха и бронхолегочной дисплазии при проведении искусственной вентиляции легких / В.А. Романенко, К.В. Романенко, А.П. Аверин // Вопросы практической педиатрии. - 2008. - № 3 (5). - С. 46.
175. Романова-Салмина, В.Д. Оценка антиоксидантной системы в развитии бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с различным гестационным возрастом / В.Д. Романова-Салмина // Аспирантский вестник Поволжья. - 2009. - № 7-8. - С. 127-129.
176. Румянцев, А.Г. Особенности реакции крови при различных заболеваниях. Неонатология: национальное руководство / А.Г. Румянцев, С.А. Румянцев ; под ред. Н.Н. Володина. - М. ГЭОТАР-Медиа, 2007. - С. 394—420.
177. Румянцев, А.Г. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий / А.Г. Румянцев, Е.Ф. Морщакова, А.Д. Павлов. -2003. - 568 с.
178. Рюмина, И.И. Организация медицинской помощи новорожденным с дыхательной недостаточностью // Пульмонология. – 2002. - № 1. - С. 16-19.
179. Рябчикова, Н.П. Клиническая характеристика детей с бронхолегочной дисплазией / Н.П. Рябчикова, Н.В. Злыгарева, Е.В. Моисеева // Вопросы современной педиатрии. - 2006 — Т. 5, № 1. - С. 506-508.
180. Самохин, П.А. Бронхолегочная дисплазия новорожденного: морфогенез,

- морфологическая диагностика / П.А. Самохин, Ю.В. Цветкова // Архив патологии. - 2008. - Т. 70, №4. - С. 37 - 42.
181. Самохин, П.А. Морфологические аспекты бронхолегочной дисплазии / П.А. Самохин, Ю.В. Чечеткина // Актуальные вопросы патологической анатомии: материалы V межрегион. науч.-практ. конф. патологоанатомов Урала и Западной Сибири. - Челябинск, 2001. - С. 51-53.
182. Самохин, П.А. Морфологические проявления бронхолегочных дисплазий новорожденных и клеточное обновление в легких при ней / П.А.Самохин, Ю.В. Цветкова // Архив патологии. – 2010. – Т. 72, № 1. – С.30-32.
183. Самсыгина, Г.А. Иммунологическая характеристика острого среднего отита у новорожденных и детей грудного возраста / Г.А. Самсыгина, В.С. Минасян // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, №1. – С. 33–40.
184. Сибиряк, С.В. Цитохром P450 и иммунная система: факты, гипотезы, перспективы/ С.В. Сибиряк, В.А. Вахитов, Н.Н. Курчатова // Уфа: Гилем, 2003. – 211 с.
185. Сидельникова, В.М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок / В.М. Сидельникова, А.Г. Антонов. - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2006. – 448 с.
186. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности — современный взгляд на проблему / В.М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 5. — С.24—26.
187. Смагин, А.Ю. Бронхолегочная дисплазия у недоношенных новорожденных детей (оптимизация диагностики и лечения): автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.00.03 / Смагин Александр Юрьевич. - Екатеринбург, 2004. - 22 с.
188. Смагин, А.Ю. Бронхолегочная дисплазия у новорожденных / А.Ю. Смагин, А.К. Чернышев // Анестезиология и реаниматология. - 2004. - № 1. - С. 71-74.
189. Современные аспекты организации неонатальной помощи / под ред. Д.О. Иванова, Ю.В. Петренко. – СПб.: Н-Л, 2011. – 463 с.
190. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению

- бронхолегочной дисплазии: руководство для практических врачей / Г.В. Яцык [и др.]. – М., 2013. – 46 с.
191. Современный взгляд на условия выхаживания новорожденных / Е.Н. Байбарина [и др.]. - М.: Эники, 2010. – 54с.
192. Соодаева, С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания / С.К. Соодаева // Пульмонология. - 2006. - №5. - С. 122-125.
193. Сорокина, Т.Е. Оксид азота при хронической бронхолегочной патологии у детей / Т.Е. Сорокина, И.Е. Смирнов, Р.Б. Исаева // Российский педиатрический журнал. - 2007. - №5. - С. 51-54.
194. Старевская, С.В. Хронический бронхиолит как исход бронхолегочной дисплазии / С.В. Старевская, Н.А Ильина // Невский радиологический форум: тез.докл. - 2009. - С. 229.
195. Старевская, С.В. Бронхолегочная дисплазия: результаты длительного наблюдения / С. В. Старевская // Человек и лекарство : материалы XVII Рос. нац. конгр. – М., 2010. - С. 464.
196. Старевская, С.В. Бронхолегочная дисплазия у детей (факторы риска формирования и клинико-рентгенологические особенности различной степени тяжести течения заболевания): автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.00.43 / Старевская Светлана Валерьевна. - СПб., - 2001. – 21 с.
197. Степанова, О.А. Респираторный дистресс-синдром недоношенных новорожденных: современная тактика терапии и профилактики / О.А. Степанова // Практическая медицина. - 2010. - № 45. - С. 84-87.
198. Столл, Б.Дж. Поражения дыхательных путей / Б.Дж. Столл, Р.М. Клигман // Берман Р.Э. Педиатрия по Нельсону: пер. с англ. / Р.Э. Берман, Р.М. Клигман, Х.Б. Джонсон. - М. : РидЭлсивер, 2009. - Т. 1. – С. 371–399.
199. Страмбовская, Н.Н. Генетический полиморфизм белков некоторых адгезивных молекул и ростковых факторов у больных хронической ишемией

- мозга /Н.Н. Страмбовская//Забайкальский медицинский вестник. – 2014. - №1. – С.34-47.
200. Супрун, С.В. Перинатальные вопросы в педиатрии / С.В. Супрун, В.К. Козлов // Материалы II съезда педиатров Дальнего Востока. - Хабаровск, 2012. - С. 160-162.
201. Сурков, Д. Н. Современные стратегии выхаживания недоношенных детей / Д. Н. Сурков, Д. О. Иванов, А. И. Оболонский // Детская медицина Северо-Запада. - 2012. - Т. 3. № 1. - С. 4-9.
202. Сухих, Г.Т. Иммунология беременности / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько. – М., 2003. – 234 с.
203. Сыромятникова, Н.В. Значение нарушения негазообменных функций легких в развитии патологии / Н.В. Сыромятникова // Современ. проблемы клинич. и профилактик. пульмонологии: сб. науч. тр. К 25 летию НИИ пульмонологии. - СПб., -1992. - С. 36 – 43.
204. Сыромятникова, Н.В. Нереспираторная функция легких / Н.В. Сыромятникова, В.И. Гончарова // Болезни органов дыхания. - М.: Медицина, 1991. - С. 193 - 200.
205. Третьякова, Н.Н. Клинико- патогенетическая характеристика частых респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.08/ Третьякова Наталья Николаевна. – Хабаровск, 2010. – 134 с.
206. Уфимцева, Л.А. Здоровье детей, перенесших искусственную вентиляцию легких в периоде новорожденности / Л.А. Уфимцева, Е.В. Аронскинд // Российский педиатрический журнал. - 2003. - №6. - С. 13-15.
207. Федорова, Л.А. Неврологические исходы критических состояний раннего неонатального периода у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: автореф. дисс.... канд. мед. наук:14.01.08 / Федорова Лариса Арзумановна.– СПб, 2003.- 22 с.



208. Фомичев, М.В. Респираторная терапия у новорожденных / М.В. Фомичев. – СПб.: СпецЛит, 2007. – 79 с.
209. Хамидуллина, Л.И. Генетические маркеры предрасположенности к развитию дыхательных нарушений у новорожденных / Л.И. Хамидуллина [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. - Т.4, №5. – С. 26-30.
210. Харитонов, С.А. Окись азота в выдыхаемом воздухе: новый тест в пульмонологии / С.А. Харитонов, Барнс П.Дж., А.Г. Чучалин // Пульмонология. - 1997. - № 3. - С. 7-12.
211. Харченко, М.В. Клинико-функциональные и иммунологические критерии формирования бронхолегочных заболеваний у детей, находившихся на ИВЛ в неонатальном периоде / М.В. Харченко, Ю.Л. Мизерницкий, Т.В. Заболотских // Вопросы практической педиатрии. - 2006. - № (1)2. - С. 20-26.
212. Хежева, Ф. М. Сывороточные маркеры фиброза у больных артериальной гипертензией / Ф. М. Хежева, Н. А. Мазур // Кардиология. - 2006. - №3. - С. 64-67.
213. Холодок, Г.Н. Биоценоз дыхательных путей при бронхолегочных заболеваниях у детей в Хабаровском крае / Г.Н.Холодок, И.Н. Алексеева, Н.В. Морозова // Вопросы современной педиатрии. - 2005. - № 4, прил. 1. - С. 573.
214. Хышиктуев, Б.С. Неинвазивная диагностика патологических состояний человека по выдыхаемому воздуху / Б.С. Хышиктуев, Л.И. Колесникова. – Иркутск: Магис, 1999. – 170 с.
215. Хышиктуев, Б.С. Некоторые итоги изучения обмена и пероксидации липидов: фундаментальные и прикладные аспекты / Б.С. Хышиктуев // Забайкальский медицинский вестник. – 2004. - №4. – С. 19-22.
216. Хышиктуев, Б.С. Роль нарушений метаболизма липидов в патогенезе и диагностике заболеваний органов дыхания (клиническое исследование) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук:14.00.16 / Хышиктуев Баир Сергеевич. - Иркутск, 1995. – 24 с.
217. Хышиктуев, Б.С. Способы пренатальной диагностики хронической

гипоксии плода [Электронный ресурс] / Б.С. Хышиктуев, Н.А. Хышиктуева, В.Н. Иванов. - Режим доступа: [http://www.ntpro.com/patents\\_medicine/medicine\\_1/medicine\\_85.shtml](http://www.ntpro.com/patents_medicine/medicine_1/medicine_85.shtml).

218. Цветкова, Ю.В. Особенности клеточного обновления эпителия воздухоносных путей и респираторного отдела легких при бронхолегочных дисплазиях у новорожденных // Ю.В. Цветкова, П.А. Самохин, Е.Л. Куренков // Морфологические ведомости. – 2008. – № 2. - С. 116-119.

219. Цветкова, Ю.В. Патоморфологическая диагностика бронхолегочной дисплазии новорожденных / Ю.В. Цветкова // Морфологические ведомости. - 2007. - Т. 1, № 3. - С. 153-155.

220. Цветкова, Ю.В. Патоморфологическая характеристика, морфогенез и морфологическая диагностика бронхолегочных дисплазий у новорожденных: автореф. дис. ... канд. мед. наук:14.00.15/Цветкова Юлия Витальевна. - Челябинск, 2007. – 22 с.

221. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции: Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико–морфологических сопоставлений: практическое руководство / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. – СПб., 2002. – 352 с.

222. Цыгина, Е.Н. Радиологические исследования при бронхолегочной дисплазии у детей / Е.Н. Цыгина, И.В. Давыдова, О.В. Кустова // Медицинская визуализация. - 2008. - №2. – С. 116—121.

223. Цыпленкова, С.Э. Дифференциально-диагностическое значение определения уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе при хронических заболеваниях легких у детей / С.Э. Цыпленкова, Ю.Л. Мизерницкий // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. – 2006. – № 6. – С. 33-34.

224. Цыпленкова, С.Э. Уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе как биологический маркер аллергических воспалений дыхательных путей у детей / С.Э. Цыпленкова, Ю.Л. Мизерницкий // Пульмонология. – 2007. – № 4. – С. 69-78.

225. Черняк Ю.И. Цитофром Р450: основные представления, методы исследования, значение для практической медицины. Ю.И. Черняк, С.И. Колесников, Е.В. Черняк // Иркутск: изд-во ИГУ. - 2014. – 47 с.
226. Чебуркин, А. В. Значение деструктивных изменений в интерстициальной ткани легких и дисбаланса в системе «протеиназы – ингибиторы протеиназ» в патогенезе затяжных и рецидивирующих бронхитов у детей раннего возраста / А. В. Чебуркин, А. А. Чебуркин // Русс. мед. журн. – 2009. – № 15. – С. 952-954.
227. Чечеткина, Ю.В. Морфологическая характеристика бронхолегочных дисплазий, возникающих в перинатальном периоде / Ю.В. Чечеткина, П.А. Самохин // II съезд Междунар. союза Ассоциаций патологоанатомов. – М., 1999. - С. 328-329.
228. Чучалин, А.Г. Система оксиданты-антиоксиданты и пути медикаментозной коррекции / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2004. - №. 2– С. 111-115.
229. Шабалов, Н.П. Неонатология / Н.П. Шабалов. - М.: МЕДпресс-информ, 2004. - Т. 1. – 608 с.
230. Шишко, Г.А. Современные подходы к ранней диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии: учеб.-метод. пособие для врачей / Г.А. Шишко, Ю.А. Устинович // Минск : БелМАПО, 2006. – 25 с.
231. Щербакова, Н.В. Анализ газового состава выдыхаемого воздуха в диагностике заболеваний / Н.В. Щербакова, П.В. Начаров, Ю.К. Яснов // Российская отоларингология. – 2005. - №3 (17). – С. 126-132.
232. Яцык, Г.В. Выхаживание и ранняя реабилитация детей / Г.В. Яцык, Е.П. Бомбардинова, О.В. Тресорукова // Лечащий врач. - 2007. - № 7. - С. 10.
233. Яценко, Ю.Б. Нитроксидергические изменения у новорожденных при синдроме острого повреждения легких / Ю.Б. Яценко, А.Г. Буряк // Пульмонология. – 2009. - № 1. – С. 51- 54.
234. Association of glutathione-s-transferase P1 (GST-P1) polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia / M.H. Manar, M.R. Broun, T.W. Gauthier, L.A.S. Brown

// J. Perinatal. – 2004. – Vol. 24 (1). – P. 30-35.

235. Aldehydes in Exhaled Breath Condensate of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease / M. Corradi [et al.] // Am. J. of Respir. and Crit. Care Med. - 2003. - P. 1380-1386.

236. Allen, J. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood / J. Allen, R. Zwerdling, R. Ehrenkranz // American Thoracic Society // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2003. – Vol. 168. – P. 356-396.

237. Alving, K. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics / K. Alving, E. Weitzberg, J.M. Lundberg // Eur. Respir. J. – 1993. – Vol. 6. – P. 1368–1370.

238. Ambalavanan N. Ventilatory strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia / N. Ambalavanan W.A. Carlo // Semin. Perinatol. - 2006. - Vol.30, N4. - P. 192-199.

239. Ambalavanan, N. Bronchopulmonary dysplasia: new insights / N. Ambalavanan, W. Carlo // Clin. Perinatol. – 2004. – Vol. 31 (3). – P. 428–434.

240. Ambalavanan, N. Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants / N. Ambalavanan, W.A. Carlo, C.T. D'Angio // Pediatrics. - 2009. - Vol.123. - №4. - P. 1132-1141.

241. Ambalavanan, N. Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure / N. Ambalavanan, K.P. Van Meurs, R. Perritt // J. Perinatol. - 2008. - Vol.28, N6. - P. 420-426.

242. American Academy of pediatrics. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants // Pediatrics. - 2002. - Vol.109. - P. 330-338.

243. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications / R.A. Dweik [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol.184 (5). – P. 602–615.

244. Anaerobic killing of mucoid *Pseudomonas aeruginosa* by acidified nitrite derivatives under cystic fibrosis airway conditions / R. Yoon Coakley [et al.] // J. Clin. Invest. – 2006. – 116. – P. 436–446.

245. Antenatal inflammation induced TGF-beta1 but suppressed CTGF in preterm lungs / S. Kunzmann [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* - 2007. - Vol. 292, N1. - P. 223-231.
246. Asymmetric dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension / J.T. Kielstein [et al.] // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* - 2005. - Vol. 25, N. 7, P. 1414–1418.
247. Balfour-Lynn, I.M. Reduced upper airway nitric oxide in cystic fibrosis / I.M. Balfour-Lynn, A. Laverty, R. Dinwiddie // *Arch. Dis.Child.* - 1996. - Vol. 75. - P. 319–322.
248. Bancalari, E. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants / E. Bancalari, N. Claure, A.Gonzalez // *Biol. Neonate.* - 2005. - Vol. 88. - P. 192-201.
249. Bancalari, E. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition / E. Bancalari, N. Claure, I. R. S. Sosenko // *Seminars in neonatology.* - 2003. - Vol. 8. - P. 63-71.
250. Beneficial impact of term labor: nonenzymatic antioxidant reserve in the human fetus / I.A. Buhimschi, C.S. Buhimschi, M. Pupkin, C.P. Weiner // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 2003. - Vol. 189.- P. 181-188.
251. Bertrand, J. M. The long-term pulmonary sequelae of prematurity: the role of familial airway hyperreactivity and the respiratory distress syndrome / J. M. Bertrand, S. P.Riley, J.Popkin. // *N. Engl. J. Med.* - 1985. - Vol. 312. - P. 742.
252. Brodovich, H.M. Bronchopulmonary dysplasia / H.M. Brodovich, R.B. Mellins // *Am. Rev.Respir. Dis.* - 1985. - Vol. 132. - P. 694–708.
253. Brown, E. R. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus/ E. R Brown // *J. Pediatr.* - 1979. - Vol. 95. - P. 865-866.
254. Burri, P.H. Structural aspects of prenatal and postnatal development and growth of the lung / P.H. Burri // *Lung growth and development* / ed. J.A. McDonald. - New York: Marcel Dekker, 1997. - P. 1 – 35.

255. Cherukupalli, K. Biochemical, clinical, and morphologic studies on lungs of infants with bronchopulmonary dysplasia / K.Cherukupalli, J.E.Larson, A.Rotschild // *Pediatr. Pulmonol.* - 1996. – P. 2215 – 2292.
256. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops / K.L. Watterberg, L.M. Demers, S.M. Scott, S. Murphy // *Pediatrics.* – 1996. – Vol. 97. - P.210 - 215.
257. Clark, D.A. HLA-A2 and chronic lung disease in neonates / D.A. Clark., L.G. Pincus, M. Oliphant// *JAMA.* - 1982. - Vol. 248. - P. 1868.
258. Coalson, J.J. Decreased alveolarization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia / J.J Coalson, V. Winter, RA. DeLemos // *Am. J. RespirCrit Care Med.* - 1995. - Vol. 152. - P. 640-646.
259. Coalson, J.J. Pathology of bronchopulmonary / J.J. Coalson // *Semin. Perinatol.* - 2006. - Vol. 30, N4. - P. 179-184.
260. Coalson, J.J. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia / J.J. Coalson // *Semin. Neonatol.* - 2003. - Vol. 8, N1. - P. 73-81.
261. Comparison of exhaled and nasal nitric oxide and exhaled carbon monoxide levels in bronchiectatic patients with and without primary ciliary dyskinesia / Horvath I. [et al.]// *Thorax.* – 2003. – Vol. 58. – P. 68–72.
262. Costarino, A. T. Sodium restriction versus daily maintenance replacement in very low birth weight premature neonates: a randomized, blind therapeutic trial / A. T. Costarino, J. A. Gruskay, L.Corcoran// *J. Pediatr.* - 1992. - Vol. 120. - P. 99-106.
263. Dani, C. Role of oxidative stress as physiopathologic factor in the preterm infant / C. Dani, A. Cecchi, G. Bertini // *Minerva Pediatr.* – 2004. - Vol. 56. – P. 381-394.
264. Darlow, B. A. The effect of selenium supplementation on outcome in very low birth weight infants: A randomized controlled trial/ B. A. Darlow, C.C. Winterbourne, T.E. Inder// *J. Pediatr.* - 2000. - Vol. 136. - P. 473.
265. Darlow, B. A. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants/ B. A. Darlow, P. J. Graham // *Cochrane Database Syst*

Rev.- 2002.-4.-CD00051.

266. Decreased eNOS activity resulting from abnormal interaction between eNOS and its regulatory protein in hypoxia-induced pulmonary hypertension / T. Murata [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 1485–1492.

267. Dekhuijzen, P. N. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease / P. N. Dekhuijzen // *Eur. Respir. J.* - 2004. - № 23.-P. 629-636.

268. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease / L.M. Fabbri [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167. – P. 418–424.

269. Dinucleotide repeats in the human surfactant protein – B gene and respiratory distress syndrome / J. Floros [et al.] // *Biochem. J.* - 1995. – Vol. 305. – P. 583-590.

270. Dose-response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients / P.E. Silkoff [et al.] // *Chest.* – 2001. – Vol. 119. – P. 1322–1328.

271. Early high dose antioxidant vitamins do not prevent bronchopulmonary dysplasia in premature baboons exposed to prolonged hyperoxia: a pilot study / T. M Berger [et al.] // *Pediatr. Res.* - 1998. - Vol. 43. - P. 719.

272. Eber, E. Long term sequela of bronchopulmonary dysplasia (chronic lung disease of infancy) / E. Eber, M.S. Zach // *Thorax.* – 2001. - Vol. 56. - P. 317 – 323.

273. Effects of inhaled corticosteroids on breath condensate inflammatory markers in childhood asthma / L. Brunetti [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 26, Suppl.49. – P. A380.

274. Elevation of nitrotyrosine and nitrate concentrations in cystic fibrosis sputum / K.L. Jones [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2000. – Vol. 30. – P. 79–85.

275. Exhaled Breath Condensate pH and Childhood Asthma / C. Nicolaos [et al.] // *Am. J. of Respir. and Crit. Care Med.* - 2006. - P. 254-259.

276. Exhaled nitric oxide monitoring in COPD using a portable analyzer / G. de

- Laurentiis [et al.] // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 21. – P. 689–693.
277. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response / A.D. Smith [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 172. – P. 453–459.
278. Exhaled NO in pediatric asthma and cystic fibrosis / J.O.N. Lundberg [et al.] // *Arch. Dis.Child.* - 1996. – Vol. 75. – P. 323–326.
279. Expired nitric oxide concentrations are elevated in patients with reactive airways disease / B. Gaston [et al.] // *Endothelium.* – 1993. – Vol. 87. - №1. – P. 9218–9220.
280. Expression of nitric-oxide syntase Hyman nasal-mucosa / K. Furakova [et al.] // *Amer. J. Respirat.Crit.Care Med.* - 1996. - P. 847-860.
281. Familial clustering of unexplained transient respiratory distress in 12 newborns from three unrelated familial suggestes an autosomal-recessive inheritance / A. Guaila [et. al.] // *The scientificworid J.* – 2007. - № 7. – P. 1611-1616.
282. Frank, L. Antioxidants, nutrition, and bronchopulmonary dysplasia / L.Frank // *Clin. Perinatol.* – 1992. - № 19. - P. 541 – 562.
283. Fraser, D. W. Amnioinfusion for the Prevention of the Meconium Aspiration Syndrome / D. W. Fraser [et al.] // *N. Engl. J. of Med.* – 2005. – Vol. 353. – P. 909–917.
284. Giaid, A. Reduced expression of eNOS in the lung of patients with pulmonary hypertension / A. Giaid, D.Salch // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 172. – P. 352–357.
285. Gibson, P.G. Noninvasive assessment of airway inflammation in children : induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate / P.G. Gibson, R.L. Henry, P.Thomas // *Eur. Respir. J.* 2000. - № 16. - P. 1008-1015.
286. Gonzalez A. Influence of infection or patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less /A Gonzalez, I. R. Sosenko, J. Chandar// *J. Pediatr.* - 1996. - Vol.128. - P. 470-478.
287. Grasemann, H. L-arginine improves exhaled nitric oxide and pulmonary function in patients with cystic fibrosis / H.Grasemann, F Kurtz, F. Ratjen // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174. – P. 208–212.



288. Greenough, A. Bronchopulmonary dysplasia: current models and concepts / A. Greenough, S. Kotecha, E. Vrijlandt // *Eur. Respir. Mon.* - 2006. - Vol. 37. - P. 217-233.
289. Guo F. Molecular mechanisms of increased nitric oxide (NO) in asthma: evidence for transcriptional and post-transcriptional regulation of NO synthesis/ F. Guo [et al.] // *J. Immunol.* — 2000. — Vol. 164, № 11. — P. 5970 — 5980.
290. Haataja, R. Surfactant protein A and B genetic variants in respiratory distress syndrome in singietons and twins / R. Haataja, M. Ramet, R. Marttila, M. Haliman // *Am. J. of Respir. and Crit. Care Med.* - 2003. - Vol. 168. - P: 1216-1222.
291. Hagan, R. Neonatal chronic lung disease, oxygen dependency, and a family history of asthma/ R. Hagan, C. Minutillo, N. French // *Pediatr. Pulmonol.* - 1995. - Vol. 20. - P. 277.
292. Halliman, M. Genetic influences and neonatal lung disease / M. Halliman, R. Haataja // *Semin Neonatal.* – 2003. - №8 (1). – P. 19-27.
293. Hampf, V. Role of NO in the pathogenesis of pulmonary hypertension / V. Hampf, J. Herget // *Physiol. Rev.* – 2000. – Vol. 80. – P. 1337–1372.
294. Hanazawa, T. Increased nitrotyrosine in exhaled breath condensate of patients with asthma / T. Hanazawa, S. A. Kharitonov, P.J. Barnes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2000. - № 4. - P. 1273-1276.
295. Harding, D. Angiotensin-converting enzyme DD genotype is associated with worse perinatal cardiorespiratory adaptation in preterm infants/ D. Harding, S Dhamrait, N. Marlow // *J. Pediatr.* – 2003. – Vol. 143, № 6. – P. 746-749.
296. Hislop, A.A. Alveolar development in the human fetus / A.A. Hislop, J.S. Wigglesworth, R. Desai // *Early Hum. Dev.* - 1986. - Vol. 13. – P. 1 – 11.
297. HLA-A2 and chronic lung disease in neonates / D.A. Clark [et al.] // *JAMA.* - 1982. - Vol. 248. - P. 1868.
298. Howard, J. Reduction in the incidence of chronic lung disease in very low birth weight infants: results of a quality improvement process in a tertiary level neonatal intensive care unit / J. Howard // *Pediatrics.* – 2009. – Vol. 123 (1). – P. 44–50.

299. Hoyoux, C. L. Chronic bronchopulmonary disease and gastroesophageal reflux in children/C. L. Hoyoux, P. Forget, L Lambrechts // *Pediatr. Pulmonol.* - 1985. - Vol.1. -P. 149-153.
300. Hussain, N.A. Lung inflammation in hyperoxia can be prevented by antichemokine treatment in newborn rats / N.A. Hussain, N.H.Siddiqui, J.R. Stocker // *Hum. Pathol.* – 1998. - Vol. 29. – P. 710 – 717.
301. Hussain, N.A. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia / N.A. Hussain, N.H. Siddiqui, J. R. Stocker // *Hum Pathol.* – 1998. - P. 710 – 717.
302. Hustead, V.A. Relationship of vitamin A (retinol) status to lung disease in the preterm infants/ V.A. Hustead, G.R. Gutcher, S.A. Anderson // *J. Pediatr.* - 1984. - Vol. 105.- P. 610.
303. Ikegami, M. Surfactant protein-D regulates the postnatal maturation of pulmonary surfactant lipid pool sizes/ M.Ikegami, S.Grant, T. Korfhagen// *J. Appl. Physiol.* – 2009. – Vol. 106, N 5. – P. 1545-1552;
304. Impaired nitric oxide synthase 2 signaling pathway in cystic fibrosis airway epithelium / S. Zheng [et al.] / *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2004. – Vol. 287. – P. L374–L381.
305. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients / S.A. Kharitonov [et al.] // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343. – P. 133–135.
306. Jeng, S.F. Bronchopulmonary dysplasia predicts adverse developmental and clinical outcomes in very-low-birth infants /S.F. Jeng, C.H. Hsu, P.N. Tsao // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2008. – Vol. 50 (1). – P. 51-57.
307. Jobe, A.H. Biology of surfactant / A.H. Jobe, M. Ikegami // *Clin. Perinatol.* - 2001. Vol. 28. - N3. - P. 655-669.
308. Jobe, A.H. Bronchopulmonary Dysplasia/A.H. Jobe // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2001. - Vol. 163, №7. - P. 1723-1729.
309. Jobe, A.H. Mechanisms initiating lung injury in the preterm / A.H. Jobe, M.

Ikegami // *Early Hum. Dev.* – 1998. – Vol. 53. - P. 81-94.

310. Jobe, A.H. Mechanisms to explain surfactant responses / A.H. Jobe // *Biol. Neonate.* - 2006. - Vol. 89, N4. - P. 298-302.

311. Jobe, A.H. Postnatal corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia / A.H. Jobe // *Clin. Perinatol.* - 2009. - Vol. 36, N1. - P. 177-188.

312. Jobe, A.H. Severe BPD is decreasing/ A.H. Jobe // *J. Pediatr.* - 2005. - Vol. 146, N4. - P. 469-473.

313. Jobe, A.H. The new BPD: an arrest of lung development / A.H. Jobe // *Pediatr. Res.* - 1999. - Vol. 46. - P. 641-643.

314. Johnston, C.J. Comparison of adult and newborn pulmonary cytokine mRNA expression after hyperoxia / C. J. Johnston, T. W. Wright // *Exp Lung Res.* – 1997. - P. 537 - 552.

315. Kelley, T.J. Inducible nitric oxide synthase expression is reduced in cystic fibrosis murine and human airway epithelial cells / T.J. Kelley, M.L. Drumm // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 102. – P. 1200–1207.

316. Kevill, K. A. New bronchopulmonary dysplasia and long-term airway dysfunction / K. A. Kevill, R. L. Auten, E. D. Schultz // *Neonatal. Respir. Dis.* - 2007. - Vol.17, (2).-P. 1-8.

317. Kharitonov, S.A. Exhaled markers of pulmonary disease / S.A. Kharitonov, P.J. Barnes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*. - 2001. - №183. – P. 1693-1722.

318. Kunzmann ,S. Antenatal inflammation induced TGE-beta1 but suppressed CTGF in preterm lungs. S. Kunzmann, Speer C.P., Jobe A.H. // *Am.J.Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*- 2007. – Vol. 292, N 1.- P. 223-231.

319. Kwinta, P. Genetic factors of bronchopulmonary dysplasia / P. Kwinta, M. Bik-Multanowski, Z. Mitkowska // *J. Pediatric Research.* - 2008. - Vol. 64, N 6. - P. 682-688.

320. Lecart, C. Bioactive transforming growth factor- $\beta$  in the lungs of extremely low birth weight neonates predicts the need for home oxygen supplementation /C. Lecart, R. Cayabyab, S. Buckley // *Biol. Neonate.* — 2000. — Vol. 77, № 4. — P. 217-223.

321. Links between early adrenal function and respiratory outcome in preterm infants: airway inflammation and patent ductus arteriosus / K.L. Watterberg [et al.] // *Pediatrics*. – 2000. – Vol. 105. - P. 320 – 324.
322. Localization and potential role of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitors of metalloproteinase-1 and -2 in different phases of bronchopulmonary dysplasia / W.A. Dik [et al.] // *Pediatr. Res.* - 2001. - Vol. 50, №6 - P. 761-766.
323. Lung Disease in Premature Neonates: Radiologic-Pathologic Correlation. Radio Graphics / G.A. Agrons, S.E. Courtney, J.T. Stocker, R.I. Markowitz // *The Archives of the AFIP*. - 2005. – Vol. 25(4). - P. 1047 - 1073.
324. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences / R.H. Clark [et al.] // *J. Pediatr.* – 2001. – Vol. 139. - P. 478-486.
325. Magnussen, H. Noninvasive methods to measure airway inflammation: future considerations // H.Magnussen, O.Hols // *Eur. Respir. J.* - 2000. – Vol. 16. - P. 1175-1179.
326. Makhoul, I.R. Epidemiological, clinical and microbiological characteristics of late onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey / I.R. Makhoul, P.Sujov, T. Smolkin // *Pediatrics*. - 2002. - Vol.109. - P. 134.
327. Marttila, R. Surfactant protein a gene locus and respiratory distress syndrome in Finnish premature twin pairs/ R. Marttila, R. Haataja, M. Ramet, M.L. Pokela // *Ann. Med.* – 2003. - Vol. 5(35). – P. 344–352.
328. Matrix metalloproteinase gene polymorphisms and bronchopulmonary dysplasia: identification of MMP16 as a new player in lung development/ A. Hadchouel [et al.] // *Plo S One*. -2008. - Vol. 3 (9):- P 3188.
329. Measurement of inflammatory markers in the breath condensate of children with cystic fibrosis / S. Cunningham, J.R. McCole, L. Rie Ho, A.P. Greening // *Eur. Respir. J.* - 2000. - № 15. - P. 955-957.
330. Merrill, J. D. Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated

premature infants / J. D. Merrill, R. A. Ballard, A. Cnaan // *Pediatr. Res.* - 2004. - Vol. 56, N. 6. - P. 918-926.

331. Metabolomic analysis of exhaled breath condensate in diagnostics of obstructive airway diseases / T.N. Anokhina [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2011. - Vol. 38, Suppl. 55. - P. 876.

332. Metabolomics applied to exhaled breath condensate in childhood asthma / S. Carraro, S. Rezzi, F. Reniero, K. Héberger // *Am. J. of Respir. and Crit. Care Med.* - 2006. - P. 986-990.

333. Nasal nitric oxide for early diagnosis of familial primary ciliary dyskinesia / A. Bodini [et al.] // *Arch. Dis. Child.* - 2008. - Vol. 93. - P. 452-453.

334. Nasal nitric oxide is increased in patients with asthma and allergic rhinitis and may be modulated by nasal glucocorticoids / S.A. Kharitonov [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 1997. - Vol. 99. - P. 58-64.

335. Nasal nitric oxide measurements for the screening of primary ciliary dyskinesia / T. Wodehouse [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2003. - Vol. 21. - P. 43-47.

336. Nasal nitric oxide to diagnose primary ciliary dyskinesia in newborns / F. Stehling., C. Roll., F. Ratjen, H. Grasemann // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal. Ed.* - 2006. - Vol. 91. - P. 233.

337. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons / J.J. Coalson, V.T. Winter, T. Siler-Khodr, B.A. Yoder // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 1999. - Vol. 160. - P. 1333-1346.

338. Nickerson, B.G. Family history of asthma in infants with bronchopulmonary dysplasia / B.G. Nickerson, L.M. Taussig // *Pediatrics.* - 1980. - Vol. 65. - P. 1140.

339. Nitric-oxide synthase isozymes, characterization, purification, molecular cloning and function / U. Forstermann [et al.] // *Hypertension.* - 1994. - P. 1121-1190.

340. Nitrogen redox balance in the cystic fibrosis airway: effects of antipseudomonal therapy / B. Gaston [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2002. - Vol. 165. - P.

387–390.

341. Northway, W.H. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease / W.H.Northway, R.C. Rosan, D.Y. Porter // *N. Engl. J. Med.* - 1967. Vol. 276. - P. 357-368.

342. Numazaki, K. Chronic respiratory disease in premature infants caused by *Chlamydia trachomatis*/ K. Numazaki, S. Chiba, K. Kogawa// *J. Clin. Pathol.* 1986.-Vol. 39.-P. 84-88.

343. Palta, M. Evaluation of criteria for chronic lung disease in surviving very infants. Newborn Lung Project / M. Palta, M. Sadek, J.H. Barnet // *J. Pediatr.* – 1998. - Vol. 132. - P. 57.

344. Parker, R.A. Improved survival accounts foremost, but not all, of the increase in bronchopulmonary dysplasia / R.A. Parker, D.P. Lindstrom, R.B. Cotton // *J. Pediatrics.* - 1992. - Vol. 90. – P. 663 – 668.

345. Pascal, M. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health) / M. Pascal // *Pediatrics.* — 2008. — Vol. 122, №3. — P. 479—485.

346. Peculiarities of the GSTM1 0/0 genotype in French heavy smokers with various types of chronic bronchitis/ H.Baranova [et al.] // *Hum.Genet.* - 1997.-Vol. 99.- P. 822-826.

347. Peterson, S.W. Understanding the sequence of pulmonary injury in the extremely low birth weight, surfactant-deficient infant / S.W. Peterson // *Neonatal Netw.* - 2009. - Vol. 28, № 4. - P. 221–229.

348. Piecuch, P.E. Outcome of Extremely low birth weight infants/ P.E. Piecuch, C.N. Leonard, B.A. Cooper // *Pediatrics.* - 1997. - Vol. 100, № 4. - P. 633 - 640.

349. Primarily nasal origin of exhaled nitric oxide and absence in Kartagener's syndrome / J.O. Lundberg [et al.] // *Eur. Respir. J.* -1994. - № 7. – P. 1501–1504.

350. Raed, A.D. Exhaled breath analysis: the new frontier in medical testing

[electronic resource] / A. D. Raed, A. Amann // *J. Breath Res.* – 2008 - №2. – Mode of exece// 10.1088/1752 – 7163/2/3/030301.

351. Rahman, I. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation / I. Rahman, W. MacNee, // *Eur. Respir. J.* – 2000. - 16. - P. 534-554.

352. Relative contribution of eNOS, iNOS and nNOS to (tone) in the marine pulmonary circulation / K.A. Fagan [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 277. – P. 472–478.

353. Rennie, J.M. *A Manual of Neonatal Intensive Care* / J.M. Rennie, N.R.S. Robertson // Oxford University Press. - 2002. - Ch. 12. Chronic lung disease. - P. 204-214.

354. Rennie, J.M. Chronic lung disease / J. M. Rennie, N. R. Robertson // In: *A Manual of Neonatal Intensive Care*. Oxford University Press. - 2002. - Ch. 12. - P. 204—214.

355. Rojas, M.A. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease / M.A. Rojas, A. Gonzalez, E. Bancalari // *J. Pediatr.* - 1995. - Vol.126. - P. 605 – 610.

356. Role of endothelial tetrahydrobiopterin in pulmonary hypertension / L.P. Khoo [et al.] // *Circulation.* - 2008. – Vol. 111. – P. 2126–2133.

357. Ryan R.M. Inflammatory mediators in the immunobiology of bronchopulmonary dysplasia / R.M. Ryan, Q. Ahmed, S. Lakshminrusimha // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* - 2008. - Vol. 34, N2. - P. 174-190.

358. Safety and feasibility of exhaled breath condensate collection in ventilated infants and children / W.G. Muller [et al.] // *Eur. Respir. J.* - 2006. – Vol. 28. - P. 479-485.

359. Saugstad, O.D. Chronic lung disease: the role of oxidative stress // *Biol. Neonate.* – 1998. – Vol. 74(Suppl 1).-21 - 28.

360. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequela in preterm survivors / A.Majnemer [et al.] // *Dev. Med. Child Neurol.* - 2000. - Vol 42. - P. 53 - 60.

361. Shenai, J.P. Vitamin A supplementation in very low birth weight neonates: rationale and evidence./ J. P. Shenai// *J. Pediatrics.* - 1999. - Vol. 104. - P. 1369.

362. Short, E.J. Developmental sequela in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia / E.J. Short, H. L. Kirchner, G. R. Asaad // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. - 2007. - Vol.161, N11. - P. 1082-1087.
363. Simon, A. Respiratory syncytial virusinfection in 406 hospitalised premature infants: results from a prospective Germanmulticentre database / A. Simon, R.A. Ammann, A. Wilkesmann // Eur. J. Pediatr. – 2007. – Vol.166. – P. 1273-1283.
364. Singer, L.T. A longitudinal study of developmental outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight / L.T. Singer, T. Yamashita, L. Lilien // Pediatrics. - 1997. - Vol. 100. - P. 987 - 993.
365. Sinkin, R.A. Predicting Risk For Bronchopulmonary dysplasia: Selection Criteria For Clinical Trials / R.A. Sinkin, C. Cox // Pediatrics. – 1990. – Vol. 86, № 5. – P. 728–735.
366. Speer, C.P. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story / C.P. Speer // Semin. Fetal. Neonatal. Med. - 2006. - Vol. 11, N5. - P. 354-362.
367. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis / E. Pizzichini [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1998. – Vol. 158. – P. 1511–1517.
368. Surfactant protein A and B genetic variants in respiratory distress syndrome in singietons and twins / R. Haataja, M. Ramet, R. Marttila, M. Haliman // Am. J. Respir. Crit Care Med. – 2003. – Vol. 168. – P. 1216-1222.
369. Surfactant protein a gene locus and respiratory distress syndrome in Finnish premature twin pairs / R. Marttila [et al.] // Ann. Med. – 2003. – Vol. 5(35). – P. 344–52.
370. The effect of postnatal surfactant therapy on lung fibrosis in children with Bronchopulmonary Dysplasia / G.V. Yatzik [et al.] // 4th Europediatrics. - M., 2009. – P. 110.
371. The long-term pulmonary sequela of prematurity: the role of familial airway hyperre activity and the respiratory distress syndrome / J.M Bertrand [et al.] // N. Engl. J. Med. - 1985. - Vol. 312. - P. 742.



372. Thébaud, B. Bronchopulmonary dysplasia: where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease / B. Thébaud, S.H. Abman // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. - Vol. 175, № 10. - P. 978–985.
373. Thomas, W. Nonventilatory strategies for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia: what is the evidence? / W. Thomas, C.P. Speer // *Neonatology.* - 2008. - Vol. 94, N3. - P. 150-159.
374. Thomas, W. Universitäts-Kinderklinik Würzburg. Bronchopulmonale Dysplasie Frühgeborener Epidemiologie, Pathogenese und Therapie / W. Thomas, C.O. Speer // *Monatsschrift Kinderheilkd.* – 2005. - Vol. 153. – P. 211-219.
375. Tommiska, V. A national two year follow up study of extremely low birthweight infants born in 1996-1997 / V. Tommiska, K. Heinonen, P. Kero // *Arch. Dis. Child.Fetal. Neonatal. Ed.* - 2003. – Vol. 88. – P. 29.
376. Transforming growth factor (beta (1) in bronchoalveolar lavage fluid from children with cystic fibrosis / W.T. Harris [et al.] // *Pediatric Pulmonol.* — 2009. — Vol. 44, №11. — P. 1057—1064.
377. Ureaplasma urealyticum and chronic lung disease of prematurity: critical appraisal of the literature on causation / E.E. Wang [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 1993. - №17. - P. S112 - S116.
378. Very Low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network / M. Hack, [et al.] // *Pediatrics.* – 1991. – P. 587-597.
379. Vyas, J.R. Ascorbate acid concentration in airways lining fluid from infants who develop chronic lung disease of prematurity/ J.R. Vyas, A. Currie, C. Dunster // *Eur. J. Pediatr.* - 2001. - Vol. 160. - P. 177.
380. Wauer, R.R. Molekularmedizinische Grundlagen von fetalen und neonatalen Erkrankungen / R.R. Wauer, D. Ganten, K. Ruckpaul. – Berlin; Heidenberg: Springer-Verlag, 2005. - P. 72.
381. Wu, T. Passive smoking, metabolic gene polymorphisms, and infant birth weight

in a prospective cohort study of chinese women/ T .Wu, Y. Hu, C .Chen // Am. J. Epidemiol. – 2007. Vol. 166. – P. 313–322.

382. Yeginsu, A. Antioxidant enzyme and lipid peroxidation in cold ischemic lung preservation. A.Yeginsu, M. Ergin //Exp. Clin. Transplant. – 2009. – Vol. 7, N.2.- P.94-98.

383. Zietkowski, Z. The influence of inhaled corticosteroids on exhaled nitric oxide in stable chronic obstructive pulmonary disease /Z. Zietkowski, I. Kucharewicz, A. Bodzenta-Lukaszyk // Respir. Med. – 2005. – Vol. 99. – P. 816–824.