

## Дифференциальная диагностика врожденной пневмонии у новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела (морфологическое исследование)

С. А. Перепелица<sup>1,2</sup>, Е. Ф. Смердова<sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup> Детская областная больница, Россия, 236017, г. Калининград, ул. Дм. Донского, д. 23

## Differential Diagnosis of Congenital Pneumonia in Newborns with Low and Extremely Low Body Weight (Morphological Study)

Svetlana A. Perepelitsa<sup>1,2</sup>, Elena F. Smerdova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Immanuel Kant Baltic Federal University

14 Aleksandr Nevsky Str., 236041 Kaliningrad, Russia

<sup>2</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, 25 Petrovka Str., Build. 2, 107031 Moscow, Russia

<sup>3</sup> Children Region Hospital, 23 Dm. Donskoy Str., 236017 Kaliningrad, Russia

**Цель исследования** — комплексная оценка морфологических изменений в плаценте и легких для выявления ранних признаков врожденной пневмонии у глубоко недоношенных новорожденных.

**Материалы и методы.** Провели анализ протоколов патологоанатомического исследования 23-х недоношенных новорожденных, умерших от тяжелой дыхательной недостаточности. Средний гестационный возраст новорожденных составлял  $26,4 \pm 2,7$  нед., масса тела при рождении —  $972,4 \pm 355,8$  грамм. В выборке 78,3% новорожденных имели экстремально низкую массу тела (ЭНМТ). При рождении у всех новорожденных выявили асфиксию тяжелой степени. С рождения новорожденным проводили несколько видов респираторной терапии: ИВЛ с рождения проводили у 65,2% новорожденных, не инвазивную вентиляцию — в 26,1% случаев и 8,7% пациентов проводили оксигенотерапию через лицевую маску. Во всех случаях имело место неблагоприятное течение неонатального периода, прогрессивное ухудшение состояния новорожденных и летальный исход. Проводили комплексное гистологическое исследование плаценты и легких умерших недоношенных новорожденных.

**Результаты.** Среди причин смерти на первом месте находятся врожденные инфекции различной локализации: врожденная пневмония и генерализованные инфекции, которые при рождении клинически проявляются тяжелой перинатальной гипоксией и дыхательной недостаточностью. При врожденной пневмонии морфологическая картина полиморфная, что характеризует тяжесть повреждения легких: у части новорожденных в просвете деформированных альвеол и бронхов визуализируются скопления экссудата и фибрина, сегментоядерных лейкоцитов, фрагменты кокковой базофильной микрофлоры и большого количества колониеобразующих палочек, слущенных альвеолоцитов с деформированным ядром. Для других детей характерно наличие диффузной лимфоидно-лейкоцитарной инфильтрации в перегородках и респираторных отделах легких, в альвеолах регистрируются комковатые или пластинчатые эозинофильные гиалиновые мембраны. Диффузная, очаговая или сливная сегментоядерная инфильтрация в различных структурах легких сочетается с гиалиновыми мембранами различной локализации, размеров. Гиалиновые мембраны выявлены в 93,5% случаев.

**Заключение.** Очень ранние преждевременные роды ассоциированы с развитием внутриутробной пневмонии и генерализованной инфекции у глубоко недоношенных новорожденных. Ранними клинико-лабораторными признаками внутриутробного повреждения легких инфекционного характера являются тяжелая перинатальная гипоксия, очень низкая оценка по шкале Апгар и лабораторные показатели (гипоксемия и декомпенсированный метаболический лактат-ацидоз), резистентные к стандартным реанимационным мероприятиям. Сохраняющиеся в первые часы постнатальной жизни гипоксемия и декомпенсированный метаболический ацидоз свидетельствуют о тяжести внутриутробного повреждения легких и требуют быстрой смены лечения, направленного на нормализацию функции легких, профилактику осложнений со стороны дыхательной системы, гемостаза и центральной нервной системы. Клиницисты должны знать об особенностях

Адресс для корреспонденции:

Светлана Перепелица  
E-mail: sveta\_perepeliza@mail.ru

Correspondence to:

Svetlana A. Perepelitsa  
E-mail: sveta\_perepeliza@mail.ru

ранней постнатальной адаптации глубоко недоношенного ребенка с врожденной пневмонией и обеспечить соответствующее лечение.

**Ключевые слова:** плацента; недоношенные новорожденные; врожденная пневмония; асфиксия; гиалиновые мембраны

**The purpose of the study** is a comprehensive assessment of morphological changes in the placenta and lungs to detect early signs of congenital pneumonia in extremely premature infants.

**Materials and methods.** Protocols of post-mortem examinations of 23 preterm newborns died from severe respiratory failure were analyzed. The average gestational age of the newborns was  $26.4 \pm 2.7$  weeks and the body weight at birth was  $972.4 \pm 355.8$  grams. In the sample, 78.3% of infants had an extremely low birth weight (ELBW). At birth, all newborns presented severe asphyxia. Newborn underwent several types of respiratory therapy since birth: Mechanical ventilation was performed in 65.2% of newborns since their birth, non-invasive ventilation was performed in 26.1% of cases, and 8.7% of patients underwent oxygenotherapy through a facial mask. In all cases, there was an unfavorable course of the neonatal period, a progressive deterioration of newborns' condition, and a lethal outcome. A comprehensive histological examination of the placenta and the lungs of deceased premature newborn infants was performed.

**Results.** Congenital infections of different localizations remain the leading cause of death. Congenital pneumonia and generalized infections are clinically manifested at birth by severe perinatal hypoxia and respiratory failure. In the case of congenital pneumonia, the morphological patterns are polymorphic and characterize the severity of lung damage. For some newborns, these patterns include accumulation of exudates and fibrin, segmented leukocytes, fragments of basophilic coccal microflora, and a large number of colony forming bacilli, and desquamated alveolocytes with a deformed nucleus are visualized in the deformed lumen of the alveoli and bronchi. Diffuse lymphoid-leukocyte infiltration in the septa and respiratory parts of the lungs are typical for other infants. Histological examination find lumpy or lamellar eosinophilic hyaline membranes in alveoli in specimens from these newborns. Diffuse, focal or confluent segmentonuclear infiltration in various lung structures is commonly combined with hyaline membranes of various localizations and sizes. Hyaline membranes were detected in 93.5% of cases.

**Conclusion.** Very early preterm delivery is associated with intrauterine pneumonia and systemic infection in extremely premature infants. Early clinical and laboratory signs of intrauterine infectious lung include severe perinatal hypoxia, very low Apgar score and laboratory test findings (hypoxaemia and decompensated metabolic lactate acidosis) that are resistant to standard resuscitation measures. Hypoxemia and decompensated metabolic acidosis persisting during the first hours of postnatal life indicate the severity of intrauterine lung damage and require a rapid change of treatment aimed at normalization of lung function, prevention of complications in the respiratory system, hemostasis and central nervous system. Clinicians should be better informed about the features of early postnatal adaptation of extremely premature infants with congenital pneumonia to provide appropriate treatment.

**Keywords:** placenta; preterm newborns; congenital pneumonia; asphyxia; hyaline membranes

DOI:10.15360/1813-9779-2018-4-4-14

## Введение

Преждевременные роды (ПР) по-прежнему остаются важной медико-социальной проблемой, т.к. являются причиной высокой заболеваемости и летальности недоношенных новорожденных, а ближайшие и отдаленные перинатальные исходы противоречивы [1–3]. В раннем неонатальном периоде у глубоко недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) наиболее часто регистрируется заболеваемость сепсисом и врожденными инфекциями, этот показатель достигает 26%, что, в свою очередь, обуславливает высокую неонатальную летальность. Независимо от уровня детской смертности, наиболее частыми причинами смерти новорожденных являются недоношенность и врожденная пневмония [4–6].

Основной причиной очень ранних ПР являются хориоамнионит и перинатальное воспаление [7, 8]. Восходящее инфицирование и развитие воспаления в плаценте обусловлено наличием следующих возбудителей: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, Group B *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Gard-*

## Introduction

Premature birth (PB) remains an important medical and social problem since it causes high morbidity and mortality rates in premature newborns. Early and long-term perinatal outcome data are contradictory [1–3]. In the early neonatal period, sepsis and congenital infections are most common disorders diagnosed in small premature infants with an extremely low body weight (ELBW); the incidence reaches 26%, which in turn leads to high neonatal mortality. Regardless of the infant mortality rate, prematurity and congenital pneumonia are the most common causes of neonatal death [4–6].

Chorioamnionitis and perinatal inflammation are the main causes of the very early perinatal lethality (PL) [7, 8]. The ascending infection and inflammation in the placenta is due to the presence of the following pathogens: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, Group B *Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Fusobacterium* sp., *Peptostreptococcus* sp. [9]. Newborns exposed to chorioamnionitis have a low gestational age and are at a high risk of early sep-

*nerella vaginalis*, *Fusobacterium* sp., *Peptostreptococcus* sp. [9]. Новорожденные, подвергнутые хориоамниониту, имеют низкий гестационный возраст и высокий риск раннего начала сепсиса, а также развития осложнений со стороны центральной нервной системы (тяжелые перивентрикулярные и внутрижелудочковые кровоизлияния). Неонатальные заболевания легких особенно распространены у недоношенных новорожденных [8, 10, 11]. Ведущую роль в этом процессе играет трансамниальное инфицирование легочной жидкости, что вызывает у новорожденного формирование гиалиновых мембран и развитие дыхательной недостаточности [12].

В то же время, перинатальная гипоксия плода, обусловленная хронической плацентарной недостаточностью, вызывает нарушение антенатального развития легких. В эксперименте на животных показано, что гипоксия оказывает влияние на морфогенез эпителия, стимулирует его гиперплазию, а также клеточную пролиферацию и деление сосудов легких [11, 13]. Гипоксия стимулирует пролиферацию и секрецию ангиогенных медиаторов в плаценте, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и интерлейкин-8 [14, 15], усугубляет реакции на аллерген, что приводит к увеличению воспаления и повышенному уровню трансформирующего фактора роста  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ) [16], снижает трансэпителиальный перенос  $\text{Na}^+$ , а также способствует повышенному продуцированию слизи в эпителиальных клетках дыхательных путей плода и новорожденного [17]. Сочетание этих факторов в конечном результате приводит к развитию внутриутробной инфекции и сепсиса. Постнатальная гипоксия является одним из факторов, которые могут неблагоприятно влиять на эпителий дыхательных путей и способствовать структурным и функциональным изменениям у младенцев, подверженных риску развития заболеваний дыхательной системы. Факторами, значительно увеличивающими риск ранней инфекции у новорожденных, являются малый гестационный возраст, низкие масса тела при рождении и оценка по шкале Апгар, а также хориоамнионит [18].

Сепсис и врожденная пневмония у новорожденных детей являются результатом внутриматочной инфекции, связанной с продуцированием и высвобождением широкого спектра воспалительных медиаторов. Цитокины являются мощными воспалительными медиаторами, в сыворотке крови их уровень увеличивается во время инфекций, они вызывают активацию и других воспалительных эффекторных молекул. Понимание этого процесса дает новые возможности для диагностики и наблюдения за врожденными инфекциями, что позволяет начать раннее лечение и, как следствие, увеличить выживаемость новорожденных [19].

sis, as well as the development of complications in the central nervous system (severe periventricular and intraventricular hemorrhages). Neonatal lung diseases are particularly common in preterm newborns [8, 10, 11]. A transamniotic infection of the pulmonary lung fluid makes the greatest contribution to the process, thus causing formation of hyaline membranes and the development of respiratory failure in newborns [12].

At the same time, perinatal fetal hypoxia due to chronic placental insufficiency impairs the antenatal development of the lungs. Experiments in animals have shown that hypoxia affects the morphogenesis of the epithelium, stimulates its hyperplasia, as well as cell proliferation and division of lung vessels [11, 13]. Hypoxia stimulates the proliferation and secretion of angiogenic mediators in the placenta, such as vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin-8 [14, 15], exacerbates the response to allergen, leading to increased inflammation and increased level of transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) [16], reduces transepithelial the transfer of  $\text{Na}^+$  and contributes to the increased production of mucus in epithelial cells of the respiratory tract of the fetus and newborn [17]. A combination of these factors results in intrauterine infection and sepsis. Postnatal hypoxia is one of the factors that can adversely affect the epithelium of the respiratory tract and contribute to structural and functional changes in infants at risk for respiratory diseases. Low gestational age, low birth weight and low Apgar scoring, as well as chorioamnionitis are factors that significantly increase the risk of early infection in newborns [18].

Sepsis and congenital pneumonia in newborns result from intrauterine infection associated with the production and release of a wide range of inflammatory mediators. Cytokines are powerful inflammatory mediators; their level increases in the blood serum during infections. Cytokines cause activation of other inflammatory effector molecules. Understanding of this process provides new opportunities for diagnosis and monitoring of congenital infections, thus allowing to initiate early treatment and, as a result, to increase the survival rate of newborns [19].

The purpose of the study included a comprehensive assessment of morphological changes in the placenta and lungs to detect early signs of congenital pneumonia in extremely premature infants.

## Materials and Methods

Protocols of post-mortem examinations of 23 preterm newborns died from severe respiratory failure were analyzed. The average gestational age of the newborns was  $26.4 \pm 2.7$  weeks and the body weight at birth was  $972.4 \pm 355.8$  grams. In the sample, 78.3% of newborns had ELBW. All newborns were diagnosed with severe asphyxia at birth, the median Apgar score was 3 [2; 4] at the 1st minute of life and 5 [4; 6] at the 5th minute. Newborns underwent several types of respiratory therapy since birth: mechanical ventilation (MV) was performed in 65.2% of newborns since their birth, non-invasive nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) ventilation was performed in 26.1% of cases, and 8.7% of pa-

Цель исследования — комплексная оценка морфологических изменений в плаценте и легких для выявления ранних признаков врожденной пневмонии у глубоко недоношенных новорожденных.

### Материал и методы

Провели анализ протоколов патологоанатомического исследования 23-х недоношенных новорожденных, умерших от тяжелой дыхательной недостаточности. Средний гестационный возраст новорожденных составлял  $26,4 \pm 2,7$  нед., масса тела при рождении —  $972,4 \pm 355,8$  грамм. В выборке 78,3% новорожденных имели ЭМНТ. При рождении у всех новорожденных выявили асфиксию тяжелой степени, медиана оценки по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составляла 3 [2; 4] балла, на 5-й минуте — 5 [4; 6] баллов. С рождения новорожденным проводили различные виды респираторной терапии: искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) — у 65,2% новорожденных, не инвазивную вентиляцию легких с положительным давлением в конце выдоха через назальные канюли (НСРАР) — в 26,1% случаев и 8,7% пациентов проводили повторную оксигенотерапию через лицевую маску. В последующие часы постнатальной жизни всех новорожденных переводили на продленную ИВЛ.

Учитывая срок гестации, в 95,7% случаев проводили профилактику респираторного дистресс-синдрома (РДСН) экзогенным сурфактантом курсурфом, из них у 90,9% детей впервые сурфактант вводили при рождении и 9,1% новорожденным препарат ввели через 4–18 часов после рождения. Однократно курсурф получили 40,9% новорожденных и дважды — 59,1%. Показаниями для повторного введения сурфактанта были неудовлетворительные показатели газового состава крови и кислотно-основного состояния: сохраняющийся метаболический лактат-ацидоз, высокая кислородная зависимость и гипоксемия. Во всех случаях имело место неблагоприятное течение неонатального периода, прогрессивное ухудшение новорожденных и летальный исход. Медиана продолжительности жизни составляла 89 [30,5; 171,5] часов.

Средний возраст матерей составил  $28,3 \pm 6,8$  лет. Медиана паритета беременности — 2 [1; 4], родов — 2 [1; 2]. Во всех случаях имело место неблагоприятное течение беременности: угроза прерывания беременности выявлена в 70% случаев, истмико-цервикальная недостаточность — у 26% пациенток, у каждой третьей беременной были хронические заболевания в стадии обострения или острые инфекционные заболевания, влияющие на течение гестационного процесса. Как правило, имело место сочетание нескольких неблагоприятных факторов у одной беременной. Естественные роды были проведены у 47,8% пациенток, из них у 63,6% проводилось ручное обследование полости матки (дефект последа), в остальных случаях выполнили оперативное родоразрешение.

Во время патологоанатомического вскрытия проводили макроскопическую оценку легких и плаценты. Для микроскопического исследования брали кусочки трахей, бронхов и разные сегменты обоих легких. В ходе стандартной вырезки плаценту взвешивали, фиксировали макроскопические изменения, брали кусочки из всех структурных образований: оболочки в виде ролла, проксимальный и дистальный отделы пуповины, краевые и центральные участки хориона, фрагменты базальной и децидуальной пластины. Материал легких и

tients underwent oxygenotherapy through a facial mask. During the following hours of postnatal life all newborns were switched to the prolonged mechanical ventilation.

Taking into account the gestation age, in 95.7% of cases prevention of the respiratory distress syndrome (RDS) was carried out with exogenous surfactant Curosurf; 90.9% of these infants received their first dose of surfactant at birth and 9.1% of the infants administered the drug 4–18 hours after birth. Curosurf was administered once to 40.9% of newborns and twice to 59.1% of newborns. Indications for repeated administration of surfactant included unsatisfactory levels of the blood gas composition and acid-base state: persisting metabolic lactate acidosis, high oxygen dependence and hypoxemia. In all cases, the course of the neonatal period was unfavorable, progressive deterioration of the newborn's condition and a lethal outcome. The median life expectancy was 89 [30.5; 171.5] hours.

The average age of mothers was  $28.3 \pm 6.8$  years. The median gravidity was 2 [1;4] and the median parity was 2 [1;2]. In all cases, there was an unfavourable course of the pregnancy: a threatened miscarriage was found in 70% of cases, isthmic-cervical insufficiency was diagnosed in 26% of patients, each third pregnant woman had chronic diseases in the acute stage or acute infectious diseases that affected the course of the gestational process. Usually, a combination of several adverse factors was observed in one pregnant woman. Natural childbirth was in 47.8% of patients, 63.6% of them had a manual examination of the uterine cavity (defect of the afterbirth), in other cases surgical delivery was performed.

Macroscopic assessment of the lungs and placenta was performed during postmortem examination. Specimen of trachea, bronchi and different segments of both lungs were collected for microscopic examination. During the standard sampling, the placenta was weighed, macroscopic changes were fixed, biomaterials containing structural formations were harvested. The latter included membranes in the form of a roll, proximal and distal umbilical cord, marginal and central portions of the chorion, fragments of the basal and decidual plate. The samples from the lungs and the placenta were fixed in buffered formaldehyde, subjected to standard processing and embedded into a homogenized paraffin medium «Histomix». Histological sections were stained with hematoxylin-eosin, Schiff reagent, Sudan and Van Gieson's stains. Histological studies were performed using a microscope «Nikon Eclipse 55i».

Alterations within the lung specimens were described at the morphological level paying attention to the gestation age, the state of the child at birth and the duration of the disease. the state of the alveoli, alveolar passages, interalveolar septa; the nature, localization and severity of the inflammatory process. During the observing the placenta, the prerequisites for the onset of very early premature birth, diagnosis of the infectious process, comparison with the gestational age, the development of congenital infection in small premature infants and the outcome of the disease were identified.

Statistical processing of data was performed using the Statistica 6 software (USA). The differences were considered significant when the level of significance  $P < 0.01$ .

### Results and Discussion

The placenta plays an important role during the gestational process and contributes to the favourable development of the fetus. Impairment of the placental morphology impairs placental circulation and causes

плаценты фиксировали в забуференном формалине, подвергали стандартной проводке и заливали в гомогенизованную парафиновую среду «Histomix». Гистологические срезы окрашивали гематоксилином-эозином, реактивом Шиффа, суданом, по Ван-Гизону. Гистологические исследования проводили с помощью микроскопа «Nikon Eclipse 55i».

Регистрация изменений в препаратах легких учитывала соответствие морфологического строения легких сроку гестации; состояние альвеол, альвеолярных ходов, межальвеолярных перегородок; характер, локализацию и выраженность воспалительного процесса. Результаты морфологического исследования сопоставляли с гестационным возрастом, состоянием ребенка при рождении и длительностью течения болезни. При исследовании плаценты выявляли предпосылки наступления очень ранних преждевременных родов, диагностики инфекционного процесса, сопоставления с гестационным сроком, развития врожденной инфекции у глубоко недоношенных новорожденных и исхода заболевания.

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

## Результаты и обсуждение

Плацента играет важную роль в течение гестационного процесса и благоприятного развития плода. Нарушение морфологии плаценты вызывает нарушение плацентарного кровообращения и развитие перинатальной гипоксии. Воспалительный процесс во всех структурных образованиях плаценты может способствовать прерыванию беременности и развитию внутриутробной инфекции у плода.

При морфологическом исследовании плаценты выявлены сочетанные изменения, неблагоприятно влиявшие на исход беременности. Хроническая плацентарная недостаточность различной степени выраженности была характерна для 100% рассматриваемых случаев. В каждой третьей плаценте выявлялись субкомпенсированную плацентарную недостаточность, характеризовавшуюся значительными инволютивно-дистрофическими изменениями в сочетании с нарушением созревания ворсин. Декомпенсированную плацентарную недостаточность с выраженными инволютивно-дистрофическими изменениями, дефицитом массы плаценты, гипоплазией, нарушением созревания и ветвления ворсин регистрировали в 17,4% случаев. Эта форма плацентарной недостаточности обусловлена выраженным воспалительным процессом в виде неспецифического бактериального плацентита. Чаще всего регистрировали: серозный и серозно-гнойный мембранит, экссудативный краевой хориоамнионит, экссудативный субхориальный интервиллузит, сосудистый функулит, ишемические инфаркты, крупные афункциональные зоны. Данные изменения были характерны для плацент у новорожденных с ЭНМТ, у которых при рождении определяли декомпенси-

perinatal hypoxia. The inflammatory process in all placental structures can contribute to the termination of pregnancy and the development of intrauterine infection in the fetus.

A morphological study of the placenta demonstrated combined changes that adversely affected the outcome of pregnancy. Chronic placental insufficiency of varying severity was typical for 100% of the cases. Sub-compensated placental insufficiency characterized by significant involutive-dystrophic changes in combination with impaired maturation of the villi was detected in each third placenta. Decompensated placental insufficiency with severe involutive-dystrophic changes, placental mass deficiency, hypoplasia, and impaired maturation and branching of the villi were registered in 17.4% of cases. This form of placental insufficiency is caused by a pronounced inflammatory process in the form of non-specific bacterial placentitis. The following conditions were most common: serous and serous-purulent membranitis, exudative chorioamnionitis, exudative subchorial intervillitis, vascular funiculitis, ischemic infarction, and large nonfunctioning areas. These changes were typical for placenta of newborns with ELBW and with decompensated lactate acidosis diagnosed at birth with the following findings: pH — 6.99; BE = -16.7 mmol/l; lactate — 7.5 mmol/l.

Basal deciduitis is characterized by the presence of leukocyte infiltration in the basal plate (the maternal part of the chorion), fibrinoid residues, and intervillous space. Exudative regional chorioamnionitis is found in the marginal sections of the placental disc, with a segmentonuclear infiltration, margination, edema, hyperemia of the capillaries of villi. In the case of serous inflammation of the placenta, leukocyte infiltration is moderate; in the case of the purulent process, inflammation covers all layers of the placental membranes, areas of segmentonuclear leukocyte clusters, destruction of decidual tissue and mesodermal basis (chorioamnionitis) are found. In the case of vascular funiculitis, inflammatory infiltration is localized in the wall of the umbilical cord vessels.

In 47.8% of cases, a combination of chronic and acute placental insufficiency was found, which was the cause of premature operative childbirth (placentitis, formation of a growing retroplacental hematoma, placental detachment) and perinatal hypoxia of the newborn. However, inflammatory changes in placental structures were typical for 47.8% of cases, i.e. premature birth was not always associated with the development of inflammation in the placenta. The following conditions were most commonly registered: basal deciduitis (17.4%), subchorial intervillitis and chorioamnionitis (13%); diffuse manifestations of nonspecific bacterial placentitis were found in only 4.3% of cases.

The above changes in the placenta are correlated with the degree of perinatal hypoxia and low Apgar score during the 1<sup>st</sup> minute of life of newborns with ELBW, data of gas composition and acid-base state of blood (de-

роанный лактат-ацидоз с показателями: рН — 6,99; ВЕ= —16,7 ммоль/л; лактат — 7,5 ммоль/л.

Базальный децидуит характеризуется наличием лейкоцитарной инфильтрации в базальной пластинке (материнская часть хориона), остатках фибриноида, межворсинчатом пространстве. Экссудативный краевой хориоамнионит выявляется в краевых участках плацентарного диска, с сегментоядерной инфильтрацией, краевым стоянием лейкоцитов, отеком, полнокровием капилляров ворсин. При серозном воспалении плаценты лейкоцитарная инфильтрация выражена умеренно, при гнойном процессе воспаление охватывает все слои оболочек плаценты, выявляются участки скопления сегментоядерных лейкоцитов, деструкция децидуальной ткани, мезодермальной основы (хориоамнионит). При сосудистом фуникулите воспалительная инфильтрация локализована в стенке сосудов пуповины.

В 47,8% наблюдений выявили сочетание хронической и острой плацентарной недостаточности, что явилось причиной преждевременных оперативных родов (плацентит, формирование растущей ретроплацентарной гематомы, отслойка плаценты) и перинатальной гипоксии новорожденного. Однако, воспалительные изменения в структурных образованиях плаценты были характерны для 47,8% наблюдений, т. е. преждевременные роды не всегда ассоциированы с развитием воспалительного процесса в плаценте. Наиболее часто регистрировали: базальный децидуит (17,4%), субхориальный интервиллузит и хориоамнионит (13%); диффузные проявления неспецифического бактериального плацентита выявили всего в 4,3% наблюдений.

Отмеченные выше изменения в плаценте соотносятся со степенью выраженности перинатальной гипоксии и низкой оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте жизни новорожденных с ЭНМТ, данными газового состава и кислотно-основного состояния крови (декомпенсированный смешанный метаболический ацидоз, гипоксемия). Реанимационные мероприятия не оказывали ожидаемого эффекта, вторая оценка по шкале Апгар оставалась низкой, что подтверждает тяжесть перинатальной гипоксии и слабый ответ новорожденного на проводимые первичные реанимационные мероприятия.

Длительно сохраняющаяся гипоксемия вызывает развитие осложнений, в исследуемой группе у 83,3% новорожденных развились напряженный пневмоторакс и легочное кровотечение.

Проводимое лечение не способствовало нормализации нарушений метаболизма и газового состава крови, у новорожденных сохранялись ацидоз, гиперлактатемия, гипоксемия, что привело к развитию полиорганной недостаточности и летальному исходу.

Анализ основных причин летальных исходов у глубоко недоношенных новорожденных показал

compensated combined metabolic acidosis, hypoxemia). Resuscitation did not have the expected effect, the second Apgar scoring remained low, which confirms the severity of the perinatal hypoxia and a weak response of the newborn to the primary resuscitation.

Long-term persisting hypoxemia causes the development of complications; in the study group, 83.3% of newborns developed pressure pneumothorax and pulmonary bleeding.

The treatment did not contribute to the normalization of metabolic disorders and blood gas composition; acidosis, hyperlactemia, and hypoxemia persisted in newborns, which led to the development of multiple organ failure and death.

Analysis of the main causes of death in small premature newborns showed (fig. 1, a), that congenital infections of different localization are the leading cause: congenital pneumonia (CP) and generalized infections (CGI) account for 52% of deaths; the RDS accounts for 22% of deaths, intraventricular hemorrhages (CIH) for 17% and severe asphyxia for 9% of cases. Thus, congenital infections are the dominant diseases in small premature newborns which are clinically manifested at birth by severe perinatal hypoxia and RF.

Histological examination demonstrated that the morphological structure of the lungs was preserved, and immaturity of the lung tissue corresponds to the gestational age. In the case of CP, the morphological presentation was polymorphic, which characterizes the severity of lung damage: in a number of the newborns, accumulation of exudates and fibrin, segmented leukocytes (fig. 2, a), fragments of basophilic coccal microflora and a large number of colony forming bacilli, desquamated alveolocytes with a deformed nucleus, karyorrhexis, granular cytoplasm, and fragmented and whole red blood cells, and hemosiderin grain were visualized in the deformed lumen of the alveoli and bronchi. The wall of the bronchioles in most cases was destroyed; there were optically dense exudate, a large number of segmented leukocytes, and elements of the desquamated bronchiolar epithelium in the remaining gaps of terminal bronchioles. In peribronchial areas and interalveolar septa, edema and sparse mixed cellular infiltration were found: segmented leukocytes, macrophages or lymphocytes. Edema and plethora of pleural vessels were found.

Diffuse lymphoid-leukocyte infiltration in the septa and respiratory parts of the lungs were typical for other dead infants; lumpy or lamellar eosinophilic hyaline membranes were found in alveoli. Diffuse, focal or confluent segmentonuclear infiltration in various lung structures was combined with HM of various localizations and sizes, i.e. the formation of HM took place with underlying CP (fig. 2, b).

The congenital generalized infection is characterized by myocardial lesions (myocarditis: interstitial round-cell infiltration of the myocardium, edema and fragmentation of myocardial fibers, disappearance of their cross striation, perivascular round-cell clusters),

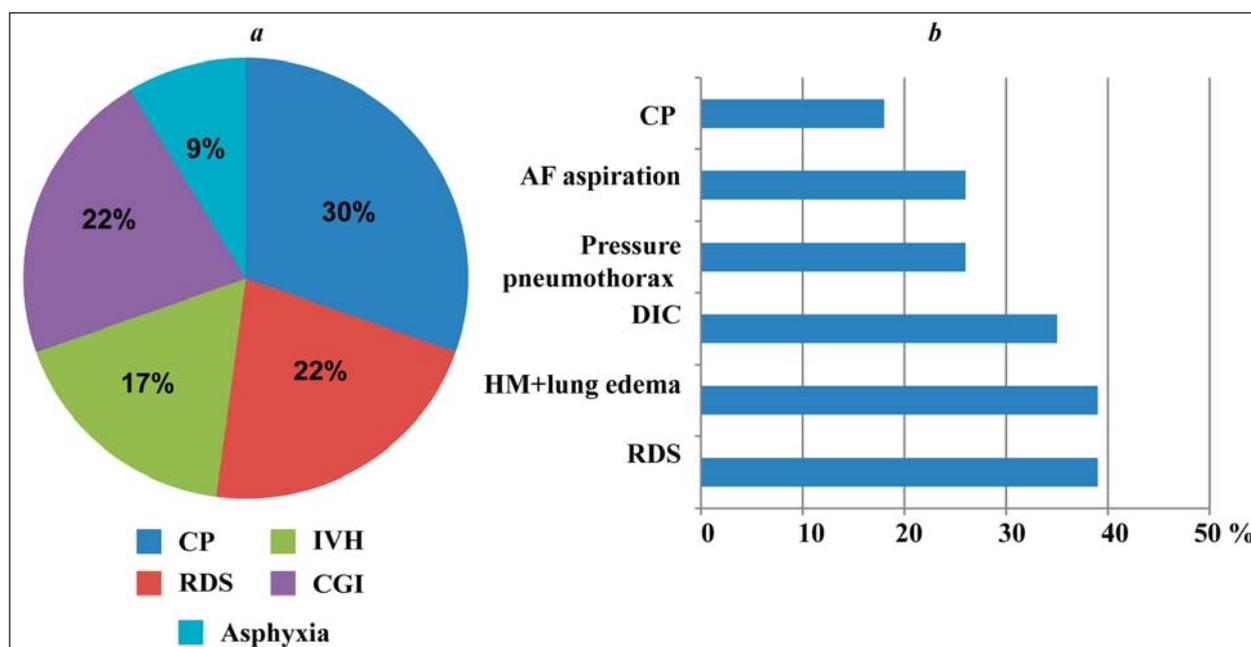


Рис. 1. Новорожденные: структура летальности (а) и осложнений (б).

Fig. 1 Newborns: structure of mortality (a) and complications (b).

Note. CP – congenital pneumonia; RDS – respiratory distress syndrome; IVH – intraventricular hemorrhage; CGI – congenital generalized infection; AF – amniotic fluid; HM – hyaline membranes; DIC – disseminated intravascular coagulation.

**Примечание.** CP – врожденная пневмония; RDS – респираторный дистресс-синдром (РДСН); IVH – внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК); CGI – врожденная генерализованная инфекция (ВГИ); AF aspiration – аспирация околоплодных вод; HM+lung edema – гиалиновые мембраны+отек легких; DIC – ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свёртывание); Pressure pneumothorax – напряж. пневмоторакс; Asphyxia – асфиксия.

(рис. 1, а), что среди причин смерти на первом месте находятся врожденные инфекции различной локализации: врожденная пневмония (ВП) и генерализованные инфекции (ВГИ), их доля в структуре летальности составляет 52%, на долю РДСН приходится 22% летальных исходов, внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) – 17% и тяжелой асфиксии – 9% случаев. Таким образом, доминирующими заболеваниями у глубоко недоношенных новорожденных являются врожденные инфекции, которые при рождении клинически проявляются тяжелой перинатальной гипоксией и ДН.

При гистологическом исследовании выявили, что морфологическое строение легких сохранено, а незрелость легочной ткани соответствует сроку гестации. При ВП морфологическая картина была полиморфной, что характеризует тяжесть повреждения легких: у части новорожденных в просвете деформированных альвеол и бронхов визуализировали скопления экссудата и фибрина, сегментоядерных лейкоцитов (рис. 2, а), фрагменты кокковой базофильной флоры и большого количества колониеобразующих палочек, слущенных альвеолоцитов с деформированным ядром, кариорексисом, зернистой цитоплазмой, а также, фрагментированные и целые эритроциты, зерна гемосидерина. Стенка бронхиол в большинстве случаев была разрушена, в сохранившихся просветах терминальных бронхиол находились оптически плотный экссудат, большое количество сегмен-

respiratory tract (bilateral macrofocal confluent pneumonia, purulent tracheitis, bronchitis). The study of the brain demonstrated infiltration and hyperemia of the membranes, perivascular lymphoid cuff clusters, perivascular and pericellular edema, deposits of RBCs and hemosiderin in the plexuses of the lateral ventricles, leukocyte infiltration of the subependymal zone (meningoencephalitis, ventriculitis). Round-cell infiltration around the glomeruli, thrombosis of glomerular capillaries, alteration of the tubular epithelium (glomerulitis) were found in kidneys; alteration of hepatocytes, lymphoid infiltration in the sinusoids, segmentonuclear clusters erasing the structure of the hepatic lobules (hepatitis, liver abscesses) were found in the liver being a morphological substrate of multiple organ failure.

Respiratory distress syndrome was characterized by the presence of dystelectasis, pulmonary microcirculation disorders, the presence of eosinophilic lamellar, lumpy, and fragmented HM of various localizations (fig. 2, c). The alveoli were, in general, poorly stretched, filled with edematous fluid, flocculent mass, their wall was lined with fragmented HM. There were focal deposits of red blood cells or extensive confluent hemorrhages into interalveolar septa, interlobular septa and visceral pleura.

Perinatal asphyxia and its complications in the form of intraventricular hemorrhage are the cause of adverse outcomes in the early neonatal period. Severe perinatal hypoxia causes irreversible damage to the

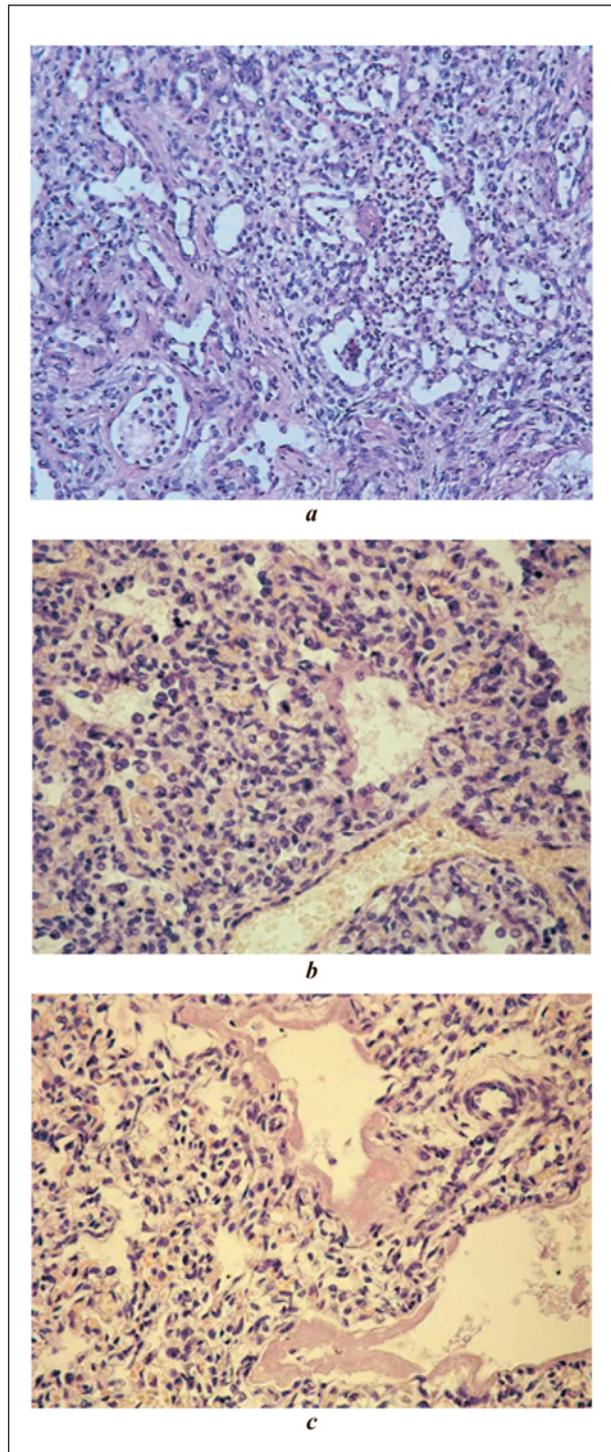
тоядерных лейкоцитов, элементы слущенного бронхиолярного эпителия. В перибронхиальных участках и межальвеолярных септах выявляли отек, скудную смешанноклеточную инфильтрацию: сегментоядерные лейкоциты, макрофаги или лимфоциты. Отмечали отек и полнокровие сосудов плевры.

Для других трупов было характерно наличие диффузной лимфоидно-лейкоцитарной инфильтрации в перегородках и респираторных отделах легких, в альвеолах регистрировали комковатые или пластинчатые эозинофильные гиалиновые мембраны. Диффузная, очаговая или сливная сегментоядерная инфильтрация в различных структурах легких сочеталась с ГМ различной локализации, размеров, т. е. на фоне течения ВП происходило формирование ГМ (рис. 2, b).

Врожденная генерализованная инфекция характеризуется поражением миокарда (миокардит: межучеточная круглоклеточная инфильтрация миокарда, отек и фрагментация миокардиофибрилл, исчезновение их поперечной исчерченности, периваскулярные круглоклеточные скопления), дыхательных путей (двусторонняя крупноочаговая сливная пневмония, гнойный трахеит, бронхит). При исследовании головного мозга выявляли инфильтрацию и полнокровие оболочек, периваскулярные лимфоидные муфтообразные скопления, периваскулярный и перицеллюлярный отек, скопления эритроцитов и гемосидерина в сплетениях боковых желудочков, лейкоцитарную инфильтрацию субэпендимальной зоны (менингоэнцефалит, вентрикулит). В почках — круглоклеточную инфильтрацию вокруг клубочков, тромбоз клубочковых капилляров, альтерацию канальцевого эпителия (гломерулит); в печени — альтерацию гепатоцитов, лимфоидную инфильтрацию в синусоидах, сегментоядерные скопления, стирающие структуру печеночных долек (гепатит, абсцессы печени), что являлось морфологическим субстратом полиорганной недостаточности.

Респираторный дистресс-синдром характеризовался наличием дистелектазов, расстройств микроциркуляции в легких, наличием эозинофильных пластинчатых, комковатых, фрагментированных ГМ различной локализации (рис. 2, c). Альвеолы большей частью были плохо расправлены, заполнены отечной жидкостью, хлопьевидной массой, их стенка выстлана фрагментарными ГМ. Имелись очаговые эритроцитарные скопления или обширные сливающиеся между собой кровоизлияния в межальвеолярные перегородки, междольковые септы и в висцеральную плевру.

Асфиксия в родах и внутрижелудочковые кровоизлияния, как ее осложнение, являются причиной неблагоприятных исходов в раннем неонатальном периоде. Тяжелая перинатальная гипоксия вызывает необратимые повреждения головного и спинного мозга: ВЖК IV степени с



**Рис. 2. Морфологическая картина повреждения легких при врожденной пневмонии у недоношенного новорожденного.**

**Fig. 2. Morphological presentation of a lung injury in congenital pneumonia in a premature newborn.**

**Note.** a — diffuse-focal infiltration of interalveolar septa, alveoli are filled with segmented leukocytes, alveolar macrophages, x1000. b, c — hyaline membranes, x1000 and x400 respectively. Haematoxylin-eosin staining.

**Примечание.** а — диффузно-очаговая инфильтрация межальвеолярных перегородок, альвеолы заполнены сегментоядерными лейкоцитами, альвеолярными макрофагами. Окрашивание гематоксилин-эозином, ув.1000. b, c — гиалиновые мембраны, ув. 1000 и 400, соответственно. Окрашивание гематоксилин-эозином.

гемотампонадой, прорывом крови в мозжечково-луковичную цистерну, субдуральное пространство и канал спинного мозга; способствует ишемическому повреждению незрелых легких, формированию очаговых дистелектазов, буллезной эмфиземы легких и напряженному пневмотораксу, а также появлению распространенных ГМ.

Структура осложнений представлена на рис. 1, *b*. Врожденную пневмонию, как осложнение основного заболевания, регистрировали в 18% случаев, что было обусловлено объективными сложностями дифференциальной диагностики ВП с другими заболеваниями легких.

Неблагоприятным фоном для развития пневмонии и РДСН является неонатальная аспирация околоплодных вод, которую отмечали у 26% детей. Это осложнение является гистологической находкой и характеризуется наличием в просвете альвеол фрагментов чешуек околоплодных вод, мекониальных телец. Наличие микроаспирации усугубляет течение врожденной пневмонии и РДСН.

Напряженный пневмоторакс и ДВС-синдром (легочное, желудочное кровотечение) являются наиболее частыми осложнениями ВП и РДСН. Их развитие обусловлено сохраняющейся гипоксемией. Сроки их появления различны и зависят от длительности и выраженности гипоксемии.

Известно, что наступление преждевременных родов наиболее часто обусловлено внутриматочным воспалительным процессом и развитием внутриутробной инфекции у плода [8, 9, 20], однако, основная современная стратегия ведения недоношенных новорожденных направлена на профилактику РДСН с помощью заместительной терапии курсурфом без учета высокого риска развития ВП. Практически всем новорожденным при рождении вводили курсурф, однако, показатели газообмена и метаболизма оставались неудовлетворительными, сохранялись метаболический лактат-ацидоз, высокая кислородная зависимость и гипоксемия, что, по мнению педиатров, было показанием для повторного введения курсурфа. Как показали результаты морфологического исследования, у 93,5% детей сформировались ГМ, т. е. введение препарата в первые минуты жизни на фоне глубоких перинатальных нарушений кислотно-основного состояния и гипоксии является неэффективным. Таким образом, наиболее часто у глубоко недоношенных новорожденных в легких на фоне течения острого периода ВП, формируются ГМ различной локализации, несмотря на профилактическое введение курсурфа.

Преждевременные роды ассоциированы с различными воспалительными изменениями в плаценте и развитием, в первую очередь, внутриутробной инфекции у недоношенных новорожденных [8, 9, 20]. Характерным проявлением врожденных инфекций у новорожденных с ЭНМТ и очень низкой массой тела в первые 72 часа постнаталь-

brain and spinal cord: IV degree IVH with hemotamponade, breakthrough of blood in the cerebellar-bulbous cistern, the subdural space and the canal of the spinal cord; contributes to ischemic damage of the immature lungs, formation of focal dystelektases, bullous emphysema of the lungs and pressure pneumothorax, as well as the development of expanded HM.

The structure of the complications is shown in fig. 1, *b*. Congenital pneumonia as a complication of the underlying disease was registered in 18% of cases, which was due to objective difficulties of differential diagnosis of CP with other lung diseases.

Neonatal aspiration of amniotic fluid, which was observed in 26% of infants, is an unfavorable background for the development of pneumonia and RDS. This complication is a histological finding and is characterized by the presence of fragments of amniotic fluid lamellae and meconium corpuscles in the lumen of the alveoli. The presence of microaspiration worsens the course of congenital pneumonia and RDS.

Pressure pneumothorax and DIC syndrome (pulmonary, gastric bleeding) are the most common complications of CP and RDS. Their development is due to the persistent hypoxemia. The time of their differs and depends on the duration and severity of hypoxemia.

It is known that the onset of preterm labor is most often caused by the intrauterine inflammation and the development of intrauterine infection in the fetus [8, 9, 20]; however, the main modern strategy for the management of premature infants is aimed at preventing RDS by means of replacement therapy with curosurf without taking into account the high risk of CP. Almost all newborns administered curosurf at birth, however; the indicators of gas exchange and metabolism remained unsatisfactory; metabolic lactate acidosis, high oxygen dependence and hypoxemia persisted, which, according to clinicians, was an indication for the re-administration of curosurf. Morphological study findings demonstrated that 93.5% of the children presented HM, i.e. administration of the drug in the first minutes of life with underlying severe perinatal disorders of the acid-base status and hypoxia is ineffective. Therefore, most often, in the lungs of small premature newborns, on the background of acute CP, HM of various location are formed despite prophylactic administration of Curosurf.

Premature birth is associated with various inflammatory changes in the placenta and the development, primarily, of an intrauterine infection in premature infants [8, 9, 20]. RF with a rapid development of multiple organ failure, hemodynamic disorders accompanied by persistent changes in the acid-base state and hyperglycemia is a characteristic manifestation of congenital infections in newborns with ELBW and very low body weight within the first 72 hours of postnatal life [18, 21, 22.] Clinically, severe RF, hypoxemia and severe disorders of the acid-base state of the blood, are hyperlactatemia are determined

ной жизни является ДН с быстрым развитием полиорганной недостаточности, гемодинамическими нарушениями, сопровождающиеся стойкими изменениями кислотно-основного состояния и гипергликемией [18, 21, 22.]. Клинически при рождении у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией определяется тяжелая ДН, гипоксемия и глубокие нарушения кислотно-основного состояния крови, гиперлактатемия. Патофизиология инфекционных заболеваний легких у недоношенных новорожденных является сложным процессом, и может включать влияние перинатального воспаления в плаценте на морфогенез легких [8, 10]. Асфиксия плода в сочетании с врожденными инфекционными заболеваниями легких принципиально изменяет физиологию перехода к постнатальной жизни и требует индивидуального подхода к решению проблем новорожденного [23].

При рождении глубоко недоношенного ребенка необходимо понимать механизм наступления преждевременных родов, учитывать, в первую очередь, наличие антенатальной пневмонии при соответствующей клинической картине и лабораторных показателях газового состава и кислотно-основного состояния крови. Своевременная нормализация жизненно важных показателей у глубоко недоношенного ребенка с врожденной пневмонией является основополагающей и приводит к снижению neonatalных осложнений и летальности [24].

### Заключение

Очень ранние преждевременные роды ассоциированы с развитием внутриутробной пневмонии и генерализованной инфекции у глубоко недоношенных новорожденных. Ранними клинико-лабораторными признаками внутриутробного повреждения легких инфекционного характера являются тяжелая перинатальная гипоксия, очень низкая оценка по шкале Апгар и лабораторные критерии (гипоксемия и декомпенсированный метаболический лактат-ацидоз), резистентные к стандартным реанимационным мероприятиям. Сохраняющиеся в первые часы постнатальной жизни гипоксемия и декомпенсированный метаболический ацидоз свидетельствуют о тяжести внутриутробного повреждения легких и требуют быстрой смены лечения, направленного на нормализацию функции легких,

in premature infants with congenital pneumonia at birth. The pathophysiology of infectious pulmonary diseases in premature infants is a complex process and may include the effect of perinatal inflammation in the placenta on lung morphogenesis [8, 10]. Asphyxia of the fetus in combination with congenital infectious diseases of the lungs fundamentally changes the physiology of the transition to postnatal life and requires an individual approach to solving the problems of the newborn [23].

At the birth of a small premature infant, it is necessary to understand the mechanism of premature birth, take into account, first of all, the presence of antenatal pneumonia with a corresponding clinical presentation and laboratory parameters of the gas composition and acid-base blood status. Timely normalization of vital signs in a small premature infant with congenital pneumonia is essential and leads to a decrease in neonatal complications and mortality rates [24].

### Conclusion

Very early preterm delivery is associated with intrauterine pneumonia and systemic infection in extremely premature infants. Early clinical and laboratory signs of intrauterine infectious lung include severe perinatal hypoxia, very low Apgar score and laboratory test findings (hypoxaemia and decompensated metabolic lactate acidosis) that are resistant to standard resuscitation measures. Hypoxemia and decompensated metabolic acidosis persisting during the first hours of postnatal life indicate the severity of intrauterine lung damage and require a rapid change of treatment aimed at normalization of lung function, prevention of complications in the respiratory system, hemostasis and central nervous system. Clinicians should know about the features of early postnatal adaptation of extremely premature infants with congenital pneumonia and provide appropriate treatment.

профилактику осложнений со стороны дыхательных путей, гемостаза и центральной нервной системы. Клиницисты должны знать об особенностях ранней постнатальной адаптации глубоко недоношенного ребенка с врожденной пневмонией и обеспечить соответствующее лечение.

### Литература

1. Vogel E.R., Britt R.D., Trinidad M.C., Faksh A., Martin R.J., MacFarlane P.M., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Perinatal oxygen in the developing lung. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015; 93 (2): 119–127. DOI: 10.1139/cjpp-2014-0387. PMID: 25594569
2. Liu L., Johnson H.L., Cousens S., Perin J., Scott S., Lawn J.E., Rudan I., Campbell H., Cibulskis R., Li M., Mathers C., Black R.E.; *Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF*. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet.* 2012; 379 (9832): 2151–2161. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60560-1. PMID: 22579125
3. World Health Statistics: 2010. Geneva: World Health Organization; 2010: 177.
4. Liu L., Oza S., Hogan D., Chu Y., Perin J., Zhu J., Lawn J.E., Cousens S., Mathers C., Black R.E. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications

### References

1. Vogel E.R., Britt R.D., Trinidad M.C., Faksh A., Martin R.J., MacFarlane P.M., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Perinatal oxygen in the developing lung. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015; 93 (2): 119–127. DOI: 10.1139/cjpp-2014-0387. PMID: 25594569
2. Liu L., Johnson H.L., Cousens S., Perin J., Scott S., Lawn J.E., Rudan I., Campbell H., Cibulskis R., Li M., Mathers C., Black R.E.; *Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF*. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet.* 2012; 379 (9832): 2151–2161. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60560-1. PMID: 22579125
3. World Health Statistics: 2010. Geneva: World Health Organization; 2010: 177.
4. Liu L., Oza S., Hogan D., Chu Y., Perin J., Zhu J., Lawn J.E., Cousens S., Mathers C., Black R.E. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications

- for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016; 388 (10063): 3027-3035. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8. PMID: 27839855
5. Lawn J.E., Blencowe H., Oza S., You D., Lee A.C., Waiswa P., Lalli M., Bhutta Z., Barros A.J., Christian P., Mathers C., Couzens S.N.; *Lancet Every Newborn Study Group*. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014; 384 (9938): 189-205. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60496-7. PMID: 24853593
  6. Zaidi A.K., Ganatra H.A., Syed S., Couzens S., Lee A.C., Black R., Bhutta Z.A., Lawn J.E. Effect of case management on neonatal mortality due to sepsis and pneumonia. *BMC Public Health*. 2011; 11 (Suppl 3): S13. DOI: 10.1186/1471-2458-11-S3-S13. PMID: 21501430
  7. Kyojuka H., Yasuda S., Hiraïwa T., Ishibashi M., Kato K., Fujimori K. Histological chorioamnionitis as a risk factor for preterm birth without disturbing fetal heart rate: a case-control study. *Tohoku J. Exp. Med*. 2017; 243 (4): 289-295. DOI: 10.1620/tjem.243.289. PMID: 29249732
  8. Britt R.D.Jr., Faksh A., Vogel E., Martin R.J., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Perinatal factors in neonatal and pediatric lung diseases. *Expert. Rev. Respir. Med*. 2013; 7 (5): 515-531. DOI: 10.1586/17476348.2013.838020. PMID: 24090092
  9. Ericson J.E., Laughon M.M. Chorioamnionitis: implications for the neonate. *Clin. Perinatol*. 2015; 42 (1): 155-165. DOI: 10.1016/j.clp.2014.10.011. PMID: 25678002
  10. Jobe A.H., Kallapur S.G. Long term consequences of oxygen therapy in the neonatal period. *Semin. Fetal. Neonatal. Med*. 2010; 15 (4): 230-235. DOI: 10.1016/j.siny.2010.03.007. PMID: 20452844
  11. Gebb S.A., Jones P.L. Hypoxia and lung branching morphogenesis. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2003; 543: 117-125. DOI: 10.1007/978-1-4419-8997-0\_8. PMID: 14713117
  12. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Восходящее инфицирование фетоплацентарной системы. М.: МЕДпресс-информ; 2006: 240. ISBN 5-98322-141-8
  13. van Tuyl M., Liu J., Wang J., Kuliszewski M., Tibboel D., Post M. Role of oxygen and vascular development in epithelial branching morphogenesis of the developing mouse lung. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2005; 288 (1): L167-L178. DOI: 10.1152/ajplung.00185.2004. PMID: 15377493
  14. Hartman W.R., Smelter D.F., Sathish V., Karass M., Kim S., Aravamudan B., Thompson M.A., Amrani Y., Pandya H.C., Martin R.J., Prakash Y.S., Pabelick C.M. Oxygen dose responsiveness of human fetal airway smooth muscle cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2012; 303 (8): L711-L719. DOI: 10.1152/ajplung.00037.2012. PMID: 22923637
  15. Kęglowicz L., Baraket M., Tamm M., Borger P. Hypoxia exerts dualistic effects on inflammatory and proliferative responses of healthy and asthmatic primary human bronchial smooth muscle cells. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e89875. DOI: 10.1371/journal.pone.0089875. PMID: 24587090
  16. Baek K.J., Cho J.Y., Rosenthal P., Alexander L.E., Nizet V., Broide D.H. Hypoxia potentiates allergen induction of HIF-1, chemokines, airway inflammation, TGF-1, and airway remodeling in a mouse model. *Clin. Immunol*. 2013; 147 (1): 27-37. DOI: 10.1016/j.clim.2013.02.004. PMID: 23499929
  17. Tan C.D., Smolenski R.T., Harhun M.I., Patel H.K., Ahmed S.G., Wanisch K., Yáñez-Muñoz R.J., Baines D.L. AMP-activated protein kinase (AMPK)-dependent and -independent pathways regulate hypoxic inhibition of transepithelial Na<sup>+</sup> transport across human airway epithelial cells. *Br. J. Pharmacol*. 2012; 167 (2): 368-382. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01993.x. PMID: 22509822
  18. Wójkowska-Mach J., Borszewska-Kornacka M., Domańska J., Gadzinowski J., Gulczyńska E., Helwich E., Kordek A., Pawlik D., Szczapa J., Klamka J., Heczko P.B. Early-onset infections of very-low-birthweight infants in Polish neonatal intensive care units. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2012; 31 (7): 691-695. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182567b74. PMID: 22466319
  19. Machado J.R., Soave D.F., da Silva M., de Menezes L.B., Etchebehere R., Monteiro M., dos Reis M., Corrêa R., Celes M. Neonatal sepsis and inflammatory mediators. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: 269681. DOI: 10.1155/2014/269681. PMID: 25614712
  20. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В., Алексеева С.В., Мельниченко В.А. Воспалительные изменения в плаценте и бактериальная инфекция у новорождённых с дыхательной недостаточностью. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (3): 18-24. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-3-18
  21. Милая О.В., Ионов О.В., Дегтярева А.В., Левадная А.В., Дегтярев Д.Н. Клинико-лабораторные проявления врожденных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. *Акуш. и гинекол*. 2014; 10: 66-71.
  22. Shah B.A., Padbury J.F. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence*. 2014; 5 (1): 170-178. DOI: 10.4161/viru.26906. PMID: 24185532
  23. Morton S.U., Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life. *Clin. Perinatol*. 2016; 43 (3): 395-407. DOI: 10.1016/j.clp.2016.04.001. PMID: 27524443
  24. Sharma D., Sharma P., Shastri S. Golden 60 minutes of newborn's life. Part 2: term neonate. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. 2017; 30 (22): 2728-2733. DOI: 10.1080/14767058.2016.1261399. PMID: 27844484
  5. Lawn J.E., Blencowe H., Oza S., You D., Lee A.C., Waiswa P., Lalli M., Bhutta Z., Barros A.J., Christian P., Mathers C., Couzens S.N.; *Lancet Every Newborn Study Group*. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet*. 2014; 384 (9938): 189-205. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60496-7. PMID: 24853593
  6. Zaidi A.K., Ganatra H.A., Syed S., Couzens S., Lee A.C., Black R., Bhutta Z.A., Lawn J.E. Effect of case management on neonatal mortality due to sepsis and pneumonia. *BMC Public Health*. 2011; 11 (Suppl 3): S13. DOI: 10.1186/1471-2458-11-S3-S13. PMID: 21501430
  7. Kyojuka H., Yasuda S., Hiraïwa T., Ishibashi M., Kato K., Fujimori K. Histological chorioamnionitis as a risk factor for preterm birth without disturbing fetal heart rate: a case-control study. *Tohoku J. Exp. Med*. 2017; 243 (4): 289-295. DOI: 10.1620/tjem.243.289. PMID: 29249732
  8. Britt R.D.Jr., Faksh A., Vogel E., Martin R.J., Pabelick C.M., Prakash Y.S. Perinatal factors in neonatal and pediatric lung diseases. *Expert. Rev. Respir. Med*. 2013; 7 (5): 515-531. DOI: 10.1586/17476348.2013.838020. PMID: 24090092
  9. Ericson J.E., Laughon M.M. Chorioamnionitis: implications for the neonate. *Clin. Perinatol*. 2015; 42 (1): 155-165. DOI: 10.1016/j.clp.2014.10.011. PMID: 25678002
  10. Jobe A.H., Kallapur S.G. Long term consequences of oxygen therapy in the neonatal period. *Semin. Fetal. Neonatal. Med*. 2010; 15 (4): 230-235. DOI: 10.1016/j.siny.2010.03.007. PMID: 20452844
  11. Gebb S.A., Jones P.L. Hypoxia and lung branching morphogenesis. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2003; 543: 117-125. DOI: 10.1007/978-1-4419-8997-0\_8. PMID: 14713117
  12. Glukhovets B.I., Glukhovets N.G. Ascending infection of the fetoplacental system. Moscow: MEDpress-inform; 2006: 240. ISBN 5-98322-141-8. [In Russ.]
  13. van Tuyl M., Liu J., Wang J., Kuliszewski M., Tibboel D., Post M. Role of oxygen and vascular development in epithelial branching morphogenesis of the developing mouse lung. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2005; 288 (1): L167-L178. DOI: 10.1152/ajplung.00185.2004. PMID: 15377493
  14. Hartman W.R., Smelter D.F., Sathish V., Karass M., Kim S., Aravamudan B., Thompson M.A., Amrani Y., Pandya H.C., Martin R.J., Prakash Y.S., Pabelick C.M. Oxygen dose responsiveness of human fetal airway smooth muscle cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2012; 303 (8): L711-L719. DOI: 10.1152/ajplung.00037.2012. PMID: 22923637
  15. Kęglowicz L., Baraket M., Tamm M., Borger P. Hypoxia exerts dualistic effects on inflammatory and proliferative responses of healthy and asthmatic primary human bronchial smooth muscle cells. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e89875. DOI: 10.1371/journal.pone.0089875. PMID: 24587090
  16. Baek K.J., Cho J.Y., Rosenthal P., Alexander L.E., Nizet V., Broide D.H. Hypoxia potentiates allergen induction of HIF-1, chemokines, airway inflammation, TGF-1, and airway remodeling in a mouse model. *Clin. Immunol*. 2013; 147 (1): 27-37. DOI: 10.1016/j.clim.2013.02.004. PMID: 23499929
  17. Tan C.D., Smolenski R.T., Harhun M.I., Patel H.K., Ahmed S.G., Wanisch K., Yáñez-Muñoz R.J., Baines D.L. AMP-activated protein kinase (AMPK)-dependent and -independent pathways regulate hypoxic inhibition of transepithelial Na<sup>+</sup> transport across human airway epithelial cells. *Br. J. Pharmacol*. 2012; 167 (2): 368-382. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01993.x. PMID: 22509822
  18. Wójkowska-Mach J., Borszewska-Kornacka M., Domańska J., Gadzinowski J., Gulczyńska E., Helwich E., Kordek A., Pawlik D., Szczapa J., Klamka J., Heczko P.B. Early-onset infections of very-low-birthweight infants in Polish neonatal intensive care units. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2012; 31 (7): 691-695. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182567b74. PMID: 22466319
  19. Machado J.R., Soave D.F., da Silva M., de Menezes L.B., Etchebehere R., Monteiro M., dos Reis M., Corrêa R., Celes M. Neonatal sepsis and inflammatory mediators. *Mediators Inflamm*. 2014; 2014: 269681. DOI: 10.1155/2014/269681. PMID: 25614712
  20. Перепелица С.А., Голубев А.М., Мороз В.В., Алексеева С.В., Мельниченко В.А. Плацентарные воспалительные изменения и бактериальная инфекция в пре- и перинатальном периоде. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (3): 18-24. DOI: 10.15360/1813-9779-2012-3-18. [In Russ., In Engl.]
  21. Милая О.В., Ионов О.В., Дегтярева А.В., Левадная А.В., Дегтярев Д.Н. Клинико-лабораторные проявления врожденных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. *Акушерство и гинекология*. 2014; 10: 66-71. [In Russ.]
  22. Shah B.A., Padbury J.F. Neonatal sepsis: an old problem with new insights. *Virulence*. 2014; 5 (1): 170-178. DOI: 10.4161/viru.26906. PMID: 24185532
  23. Morton S.U., Brodsky D. Fetal physiology and the transition to extrauterine life. *Clin. Perinatol*. 2016; 43 (3): 395-407. DOI: 10.1016/j.clp.2016.04.001. PMID: 27524443
  24. Sharma D., Sharma P., Shastri S. Golden 60 minutes of newborn's life. Part 2: term neonate. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. 2017; 30 (22): 2728-2733. DOI: 10.1080/14767058.2016.1261399. PMID: 27844484

Поступила 08.05.18

Received 08.05.18