

Клиническая характеристика и особенности моноцитарного звена врожденного иммунитета детей с экстремально низкой массой тела, у которых сформировалась тяжелая бронхолегочная дисплазия

Л.С. Устьянцева, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, В.Е. Рюмин

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Clinical characteristics and features of the monocytic link of innate immunity in children with extremely low body weight and severe bronchopulmonary dysplasia

L.S. Ustyantseva, G.N. Chistyakova, I.I. Remizova, V.E. Ryumin

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Welfare, Ekaterinburg, Russia

С целью оценки показателей иммунитета детей, рожденных в сроке сверхранних преждевременных родов (22–27 нед), проведено динамическое обследование 24 новорожденных: 11 с бронхолегочной дисплазией тяжелой степени (1-я группа) и 13 без бронхолегочной дисплазии (2-я группа). Методом проточной цитометрии определяли количество моноцитов (CD14+CD64+, CD14+HLA-DR+, CD11b+CD14+).

Выявлены особенности иммунного статуса детей с бронхолегочной дисплазией тяжелой степени. Установлено, что спектр моноцитарно-макрофагальных факторов защиты детей с экстремально низкой массой тела оказался существенно ограничен за счет снижения адгезии и миграции клеток (CD14+CD64+) в очаг воспаления, а также презентации антигенов инфекционных патогенов – вирусов или бактерий (CD14+HLA-DR+). Это может быть причиной развития бактериальных осложнений и длительного течения воспалительного процесса, служащего одним из основных факторов формирования тяжелой бронхолегочной дисплазии. Выявленные особенности иммунного статуса у новорожденных с бронхолегочной дисплазией могут быть использованы для оценки эффективности проводимой терапии, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: дети, недоношенность, экстремально низкая масса тела, бронхолегочная дисплазия, врожденный иммунитет.

Для цитирования: Устьянцева Л.С., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Рюмин В.Е. Клиническая характеристика и особенности моноцитарного звена врожденного иммунитета детей с экстремально низкой массой тела, у которых сформировалась тяжелая бронхолегочная дисплазия. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(2): 56–61. DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–56–61

In order to assess the immunity indicators of early premature children born in the period from 22 to 27 weeks the researchers conducted a dynamic examination of 24 newborns: 11 children with severe bronchopulmonary dysplasia (Group 1) and 13 children without bronchopulmonary dysplasia (Group 2). They used flow cytometry to determine monocyte counts (CD14+CD64+, CD14+HLA-DR+, CD11b+CD14+).

The authors determined the peculiarities of the immune status of children with severe bronchopulmonary dysplasia. They found that the spectrum of monocyte-macrophage protection factors of the children with extremely low body weight was significantly reduced due to a decrease in cell adhesion and migration of the (CD14+CD64+) cells to the inflammation site, as well as the presentation of infectious pathogens – viruses or bacteria (CD14+HLA-DR+), which may be the reason for the development of bacterial complications and prolonged course of the inflammatory process, one of the main factors in the development of severe bronchopulmonary dysplasia.

The revealed features of the immune status in infants with bronchopulmonary dysplasia can be used to evaluate the effectiveness of the therapy, which dictates the need for further studies.

Key words: children, prematurity, extremely low body weight, bronchopulmonary dysplasia, innate immunity.

For citation: Ustyantseva L.S., Chistyakova G.N., Remizova I.I., Ryumin V.E. Clinical characteristics and features of the monocytic link of innate immunity in children with extremely low body weight and severe bronchopulmonary dysplasia. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(2): 56–61 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2021–66–2–56–61

Колоссальное развитие перинатальных технологий в лечении и реабилитации глубоко недоношенных детей в последние десятилетия привело к существенному изменению распространенности, клинического течения и структуры исходов бронхолегочной дисплазии [1]. С улучшением исходов

реабилитации детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, возросла роль бронхолегочной дисплазии в структуре заболеваемости детей раннего возраста, что играет ключевую роль в ухудшении состояния их здоровья и снижении качества жизни.

© Коллектив авторов, 2021

Адрес для корреспонденции: Устьянцева Людмила Станиславовна – ст. науч. сотр. отделения репродуктивных функций Уральского научно-исследовательского института материнства и младенчества, ORCID: 0000-0003-2636-4673
e-mail: liudmilaangolt@rambler.ru

Чистякова Гузель Нуховна – д.м.н., проф., рук. научного отделения иммунологии и микробиологии Уральского научно-исследовательского института материнства и младенчества, ORCID: 0000-0002-0852-6766

Ремизова Ирина Ивановна – к.б.н., ст. науч. сотр. научного отделения иммунологии и микробиологии Уральского научно-исследовательского института материнства и младенчества, ORCID: 0000-0002-4238-4642

Рюмин Владислав Евгеньевич – врач-неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии Уральского научно-исследовательского института материнства и младенчества, ORCID: 0000-0002-3572-678X
620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

Распространенность бронхолегочной дисплазии значительно различается в разных странах мира. По данным О.В. Лебедевой [2], частота развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой массой тела, достигает 46,6%. По данным зарубежных авторов, частота этого заболевания у недоношенных с гестационным возрастом менее 32 нед варьирует от 29 до 49%, а с гестационным возрастом при рождении менее 28 нед возрастает до 67% [3]. Несмотря на мультифакторную этиологию, в основе патогенеза бронхолегочной дисплазии лежит воспаление, прогрессирующее в последующем, что связано с прямым воздействием медиаторов воспаления на мембрану альвеолярных капилляров, вызывающим повышение их проницаемости, утечку альбумина в альвеолярное пространство, развитие отека легких, инактивацию сурфактанта и изменение сосудистой перфузии в зоне воспаления [4]. Однако источников, содержащих информацию о факторах врожденного иммунитета, а именно моноцитарного звена, влияющих на тяжесть течения и исход заболевания, крайне мало, что и послужило целью настоящего исследования. Эти данные в последующем позволят создать алгоритм обследования и наблюдения на стационарном и амбулаторном этапе, тем самым снизив процент инвалидности и улучшив качество жизни глубоко недоношенных детей.

Цель исследования: клиническая характеристика и оценка показателей врожденного иммунитета пуповинной и периферической крови у детей с бронхолегочной дисплазией тяжелой степени, родившихся с экстремально низкой массой тела.

Характеристика детей и методы исследования

Выполнен проспективный анализ 24 обменных карт (форма 113/у) беременных женщин и историй родов, а также 24 историй развития и болезни новорожденных (форма 027/у). Всем новорожденным проводилась оценка антропометрических показателей при рождении в сопоставлении с гестационным возрастом с использованием центильных таблиц (Т.Р. Fenton, 2013), анализ структуры заболеваемости в периоде постнатальной адаптации до достижения постконцептуального возраста 38–40 нед.

Проспективное исследование включало оценку иммунологических показателей пуповинной и периферической крови 24 детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов (22–27 нед): 11 детей, у которых сформировалась бронхолегочная дисплазия тяжелой степени к постконцептуальному возрасту 38–40 нед (1-я группа); группу сравнения (2-я группа) составили 13 детей без бронхолегочной дисплазии.

Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» Минздрава России. От всех матерей получены

информированные добровольные согласия на обработку персональных данных, лечение, обследование и забор биологического материала у детей.

Иммунофенотипирование моноцитов осуществляли методом проточной лазерной цитофлуориметрии на анализаторе FACS Calibur («Becton Dickinson», США) с использованием наборов моноклональных антител того же производителя. Определяли количество субпопуляций активированных моноцитов (CD14+CD64+, CD14+HLA-DR+, CD11b+CD14+).

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием пакетов прикладных программ Excel и Statistica 6. Проверку на нормальность распределения статистических показателей проводили 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 устанавливали при помощи критерия χ^2 (качественные), критерия Стьюдента (количественные). При отклонении распределения от нормального данные представляли в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей ($Me [Q_{0,25}; Q_{0,75}]$). Сравнение количественных признаков проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни. Уровень значимости межгрупповых различий принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Глубоко недоношенные дети родились с низкими оценками по шкале Апгар, что отражает тяжесть перенесенной асфиксии и внутриутробного страдания. Асфиксия тяжелой степени тяжести была диагностирована в 18,2 и 30,8% случаев в обеих группах. Дети от сверхранних преждевременных родов, у которых впоследствии сформировалась бронхолегочная дисплазия тяжелой степени, имели меньший гестационный возраст ($25,73 \pm 0,9$ нед против $26,69 \pm 0,48$ нед; $p=0,0015$) и массу тела при рождении ($770,18 \pm 99,05$ г против $922,31 \pm 108,26$ г; $p=0,0009$). Синдром задержки развития плода в 1-й группе детей регистрировался в 4,7 раза чаще, чем у детей 2-й группы (36,4% случаев против 7,7%; $p=0,04$), что связано с нарушением маточно-плацентарного кровотока и клиническими проявлениями хронической плацентарной недостаточности у их матерей.

Из операционно-родового блока все глубоко недоношенные дети с экстремально низкой массой тела переводились в отделение реанимации и интенсивной терапии для создания оптимальных условий выхаживания. В указанном отделении с первых суток жизни большинство находились на искусственной вентиляции легких – 81,8 и 84,6%, которая продолжалась наиболее длительно у детей 1-й группы ($18,64 \pm 12,72$ сут против $7,23 \pm 6,14$ сут; $p=0,0045$),

что было обусловлено тяжестью состояния и большей незрелостью альвеол, и соответственно привело к более поздней стабилизации жизненно важных функций. Для продолжения выхаживания и лечения эти дети были позднее переведены в отделение патологии новорожденных ($30,91 \pm 15,95$ сут у 1-й группы против $12,08 \pm 5,56$ сут у 2-й группы; $p=0,0003$). Отмечены отрицательная корреляция частоты развития бронхолегочной дисплазии тяжелой степени с массой тела при рождении ($r=-0,64$; $p=0,003$) и положительная корреляция с необходимостью проведения искусственной вентиляции легких ($r=0,76$; $p=0,002$), что подтверждается данными литературы [2]. Среди причинно-значимых факторов развития бронхолегочной дисплазии недоношенных также выделяют незрелость анатомических структур легких, системы сурфактанта, избыточное растяжение дыхательных путей – факторы, предрасполагающие к баротравме и повреждению кислородом при получении респираторной поддержки [5].

В структуре заболеваемости глубоконедоношенных детей с экстремально низкой массой тела отмечалась сочетанная патология. Все недоношенные дети перенесли различной степени тяжести респираторный дистресс-синдром и гипоксическо-ишемическое поражение ЦНС тяжелой степени. Перинатальная гипоксия, сопряженная с морфофункциональной незрелостью, анатомо-физиологическими и адаптационными возможностями организма оказывает выраженное влияние на течение неонатального периода и отдаленный прогноз у глубоконедоношенного новорожденного ребенка [6]. В связи с глубокой незрелостью головного мозга и механизмов компенсации, способных обеспечить его защиту, перинатальные повреждающие факторы и срыв адаптации ребенка к внеутробной жизни могут нарушить генетически детерминированное нормальное развитие и дифференцировку нейронов и стать субстратом для реализации патологического процесса, особенно в перивентрикулярных зонах [7]. По результатам нейросонографии более чем у 50% обследованных детей диагностированы внутрижелудочковые кровоизлияния различной степени тяжести ($54,5\%$ против $38,5\%$; $p>0,05$). Тяжелая степень геморрагического поражения ЦНС была диагностирована только у детей 2-й группы ($15,4\%$ случаев). Высокая частота внутрижелудочковых кровоизлияний обусловлена прежде всего хорошим кровоснабжением герминативного матрикса, сосуды которого имеют широкие просветы без мышечных волокон и базальной мембраны, что способствует высокой ранимости.

В связи с повышенной восприимчивостью недоношенных детей к возбудителям инфекций отмечалась высокая частота развития инфекционно-воспалительной патологии, более характерная для детей 1-й группы. Так, пневмония и сепсис диагностиро-

вались соответственно в $90,9$ и $36,3\%$ случаев против $38,5\%$ ($p=0,02$) и $15,4\%$ ($p>0,05$) у детей 2-й группы. Неонатальный сепсис служит фактором риска развития отсроченных неврологических осложнений и ведущей причиной летальности, составляя по данным разных авторов от 25 до 45% [8–10]. По частоте развития цитомегаловирусной инфекции ($36,5\%$ против $7,7\%$; $p=0,045$) и менингита ($18,1\%$ против 0; $p>0,05$) достоверных различий не выявлено. Врожденная цитомегаловирусная инфекция диагностировалась только в 9% случаев у детей 1-й группы. Предрасположенность детей с экстремально низкой массой тела к генерализованному инфекционному процессу обусловлена несостоятельностью иммунной системы, незрелостью кожных и эпителиальных барьеров, высокой частотой инвазивных манипуляций.

К причинам, ухудшающим качество жизни детей с экстремально низкой массой тела, относится анемия недоношенных, которая развивается на фоне быстрого роста ребенка в связи с увеличением объема циркулирующей крови, несоизмеримой со скоростью эритропоэза, короткой продолжительностью жизни фетальных эритроцитов, низкой продукцией эритропоэтина. Поэтому неоднократные гемотрансфузии являются сопутствующим компонентом терапии [11]. Анемии развиваются тем чаще, чем меньше срок гестации и масса тела ребенка при рождении. Анемия тяжелой степени чаще диагностировалась нами у детей 1-й группы ($54,6\%$ против $38,5\%$ случаев; $p>0,05$), что связано с факторами незавершенного онтогенеза, а также может быть одним из проявлений инфекции и потенцироваться ее постнатальным развитием, частота гемотрансфузий у детей этой группы в 1,4 раза превышала показатели 2-й группы ($1,13 \pm 0,64$ и $0,83 \pm 0,41$ раза; $p>0,05$).

Наиболее распространенная патология у детей с экстремально низкой массой тела – ретинопатия недоношенных, причиной развития которой служит комбинация различных факторов риска, приводящих к нарушению полноценного васкулогенеза сетчатки. По данным литературы, дети с меньшей массой тела и сроком гестации имеют большую вероятность формирования более тяжелой ретинопатии. Достоверные различия выявлены по частоте развития ретинопатии, характерной исключительно для недоношенных детей, тяжесть которой обратно пропорциональна сроку гестации ребенка [12]. Частота развития ретинопатии II стадии была достоверно выше во 2-й группе ($18,2\%$ против $61,5\%$; $p_{1-2}=0,0014$), тогда как ретинопатия III стадии определялась в 2,11 раза чаще у детей с тяжелой бронхолегочной дисплазией ($81,8\%$ против $38,5\%$; $p_{1-2}=0,039$), по поводу которой детям проводилась лазерная коагуляция аваскулярных зон сетчатки. Ретинопатия недоношенных V стадии не выявлена ни у одного ребенка.

Паховые грыжи у детей обеих групп встречались чаще, чем пупочные. Отмечены достоверные разли-

чия по частоте формирования паховых грыж: 54,5% в 1-й группе против 7,7% во 2-й группе ($p=0,015$).

В течение периода выхаживания все недоношенные дети получали антибактериальную терапию, продолжительность которой была больше у 1-й группы детей ($56,4\pm 13,83$ дня против $34,29\pm 10,29$ дня; $p=0,005$). Это связано с более высокой частотой развития инфекционно-воспалительной патологии и длительным пребыванием в условиях стационара.

Перспективы полноценной реабилитации глубоко недоношенных детей во многом определяются состоянием иммунной системы [13]. Доказано, что иммунная система ребенка играет ведущую роль в патогенезе, клиническом течении и исходе гипоксических и инфекционных заболеваний. Незрелость иммунной системы в условиях повышенной антигенной нагрузки в перинатальном периоде предвращает избыточное реагирование. В то же время механизмы врожденного иммунитета предупреждают развитие инфекционного процесса на самых ранних этапах в результате быстрого выведения патогенов, когда механизмы адаптивного иммунитета еще не функционируют [14].

Моноциты и макрофаги, происходящие от общего миелоидного предшественника, играют важную роль в иммунной системе [15]. В ответ на дифференцировочные факторы некоторые моноциты мигрируют и заполняют ткани организма, тем самым уходя от апоптоза. Моноциты и их предшественники могут активировать или ингибировать иммунный ответ в зависимости от местных и системных сигналов.

Активация позитивных нейтрофилов CD64 считается ранним признаком иммунного ответа на бактериальную инфекцию, что происходит примерно через 1 ч после инфекционной инвазии. Обнаружено, что экспрессия CD64 усиливается в образцах крови новорожденных, подверженных сепсису, однако в пуповинной крови детей обеих групп статистически значимых различий не выявлено, что, возможно, связано с меньшей активностью моноцитов по сравнению с нейтрофилами [16]. Рецептор трансферрина (CD71+) служит маркером ранней активации моноцитов, и повышение уровня его экспрессии отмечалось на пролиферирующих моноцитах у детей 1-й группы с тяжелой бронхолегочной дисплазией по сравнению со 2-й группой ($p=0,012$) (см. таблицу).

Маркер CD11b опосредует воспаление путем регулирования адгезии и миграции лейкоцитов. В случае развития инфекционного процесса экспрессия CD11b увеличивается на нейтрофилах и моноцитах, что чаще диагностировалось у детей 1-й группы.

Белок HLA-DR служит рецептором класса II главного комплекса гистосовместимости, образующего лиганд Т-клеточного рецептора Т-хелперов. По данным F. Kanakoudi-Tsakalidou (2001) [17], экспрессия HLA-DR на моноцитах может быть повышена также при респираторном дистресс-синдроме. Вместе

с тем уменьшение экспрессии HLA-DR на циркулирующих моноцитах отмечалось у новорожденных с сепсисом [18]. При корреляционном анализе нами отмечена сильная положительная связь между количеством CD14+HLA-DR+ в пуповинной крови с развитием сепсиса у детей, родившихся в сроке ранних преждевременных родов ($r=0,73$; $p_{1-2}=0,004$) и формированием тяжелой формы бронхолегочной дисплазии ($r=0,52$; $p_{1-2}=0,018$).

При сравнении показателей врожденного иммунитета новорожденных от сверхранних преждевременных родов в возрасте 1 мес жизни выявлено достоверное уменьшение абсолютного и относительного количества CD14+HLA-DR+. Численность клеток CD14+CD64+ была снижена только у детей с тяжелой формой бронхолегочной дисплазии ($p_{1-2}=0,07$), что обусловлено высоким процентом случаев инфекционно-воспалительных заболеваний в этой группе.

При исследовании маркеров активации моноцитов периферической крови у новорожденных от сверхранних преждевременных родов, у которых сформировалась впоследствии бронхолегочная дисплазия тяжелой степени, к постконцептуальному возрасту 38–40 нед отмечалось уменьшение количества клеток CD64+CD14+ ($p_{1-2}=0,007$) по сравнению с показателями детей без бронхолегочной дисплазии того же гестационного возраста. Абсолютное и относительное количество моноцитов CD14+HLA-DR+ у всех детей с тяжелой бронхолегочной дисплазией было значительно снижено ($p_{1-2}=0,06$; $p_{1-2}=0,01$ соответственно).

Заключение

Таким образом, постнатальный период у глубоко недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела характеризуется тяжелой сочетанной патологией. Исследования показали, что все дети, у которых впоследствии развилась тяжелая бронхолегочная дисплазия, имели более низкую массу тела и гестационный возраст, у них чаще формировались ишемически-геморрагическое поражение ЦНС, инфекционно-воспалительная патология, тяжелая анемия, они переносили большее число гемотрансфузий. Спектр моноцитарно-макрофагальных факторов защиты детей с экстремально низкой массой тела оказался существенно ограничен за счет снижения адгезии и миграции клеток в очаг воспаления (CD14+CD64+), а также презентации антигенов инфекционных патогенов – вирусов или бактерий (CD14+HLA-DR+). Это может служить причиной бактериальных осложнений и длительного течения воспалительного процесса, служащего одним из основных факторов развития тяжелой бронхолегочной дисплазии. Вместе с тем необходимо детальнее изучить взаимосвязи врожденного и адаптивного иммунитета у детей с экстремально низкой массой

Таблица. Маркеры активации моноцитов пуповинной и периферической крови недоношенных детей, у которых сформировалась бронхолегочная дисплазия, Me [Q_{0,25}; Q_{0,75}]

Table. Markers of activation of monocytes of umbilical cord and peripheral blood of premature babies that formed bronchopulmonary dysplasia, Me [Q_{0,25}; Q_{0,75}]

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
Пуповинная кровь			
CD11b+CD14+, %	20,0 [15; 36]	21,5 [10,5; 45,25]	>0,05
CD11b+CD14+, ·10 ⁹ /л	0,13 [0,07; 0,16]	0,08 [0,03; 0,13]	>0,05
CD64+CD14+, %	17,5 [7,75; 38,25]	28,5 [20,25; 36,75]	>0,05
CD64+CD14+, ·10 ⁹ /л	0,09 [0,04; 0,22]	0,29 [0,16; 0,41]	>0,05
CD14+HLA-DR+, %	23,0 [14,25; 29,0]	11 [7; 22]	>0,05
CD14+HLA-DR+, 10 ⁹ /л	0,10 [0,09; 0,31]	0,06 [0,04; 0,19]	>0,05
CD71+CD14+, %	18 [16,5; 20,5]	10,0 [8,75; 14,0]	0,012
CD71+CD14+, ·10 ⁹ /л	0,15 [0,05; 0,22]	0,02 [0,02; 0,09]	0,012
Периферическая кровь в возрасте 1 мес			
CD11b+CD14+, %	65 [59; 67]	71 [66,25; 76,25]	>0,05
CD11b+CD14+, абс.	0,85 [0,76; 1,07]	0,74 [0,58; 0,87]	>0,05
CD64+CD14+, %	17,5 [13,8; 22,5]	41 [22; 60]	0,007
CD64+CD14+, ·10 ⁹ /л	0,15 [0,05; 0,24]	0,53 [0,28; 0,79]	0,07
CD14+HLA-DR+, %	64 [59; 69]	84 [76,5; 87,5]	0,01
CD14+HLA-DR+, 10 ⁹ /л	0,88 [0,79; 0,92]	1,45 [1,05; 1,56]	0,06
CD71+CD14+, %	8 [7; 16]	12 [8; 49,5]	>0,05
CD71+CD14+, ·10 ⁹ /л	0,13 [0,10; 0,22]	0,11 [0,09; 0,85]	>0,05
Периферическая кровь в ПКВ 38–40 нед			
CD11b+CD14+, %	65 [59; 67]	71 [66,25; 76,25]	>0,05
CD11b+CD14+, ·10 ⁹ /л	0,85 [0,76; 1,07]	0,74 [0,58; 0,87]	>0,05
CD64+CD14+, %	17,5 [13,8; 22,5]	41 [22; 60]	0,007
CD64+CD14+, ·10 ⁹ /л	0,15 [0,05; 0,24]	0,53 [0,28; 0,79]	0,07
CD14+HLA-DR+, %	64 [59; 69]	84 [76,5; 87,5]	0,01
CD14+HLA-DR+, ·10 ⁹ /л	0,88 [0,79; 0,92]	1,45 [1,05; 1,56]	0,06
CD71+CD14+, %	8 [7; 16]	12 [8; 49,5]	>0,05
CD71+CD14+, ·10 ⁹ /л	0,13 [0,10; 0,22]	0,11 [0,09; 0,85]	>0,05

Примечание. p – для различий между группами детей. ПКВ – постконцептуальный возраст.

тела в динамике постнатального периода, что позволяет углубленно оценить слаженность иммунных процессов и составить представление по различным

механизмам иммунологического реагирования глуконедоношенных детей в формировании бронхолегочной дисплазии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Keller R.L., Feng R., DeMauro S.B., Ferkol T., Hardie W., Rogers E.E. et al. Bronchopulmonary dysplasia and perinatal characteristics predict 1-year respiratory outcomes in newborns born at extremely low gestational age: a prospective cohort study. *Pediatr* 2017; 187: 89–97. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.04.026
- Лебедева О.В. Факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. *Педиатрическая фармакология* 2014; 14(3): 37–41. [Lebedeva O.V. Risk factors for the formation of bronchopulmonary dysplasia in newborns with very low and extremely low birth weight. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2014; 14(3): 37–41. (In Russ.)]
- Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева Н.О., Шокин А.А. Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией: факторы риска, диагностика, возможности терапии и профилактики. *Педиатрия* 2013; 5: 32–39. [Degtyareva E.A., Ovsjannikov D.Yu.,

- Zaitceva N.O., Shokin A.A. Pulmonary hypertension and pulmonary heart at children with bronchopulmonary dysplasia: risk factors, diagnostics, possibilities of therapy and prophylaxis. *Pediatrics* 2013; 5: 32–39. (In Russ.)]
4. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Огородова Л.М. Молекулярно-генетические механизмы развития бронхолегочной дисплазии. Неонатология: новости, мнения, обучение 2015; 3: 50–68. [Beljashova M.A., Ovsjannikov D.Yu., Ogorodova L.M. Molecular genetic mechanisms of development of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye* 2015; 3: 50–68. (in Russ.)]
 5. Cerro M.J., Abman S., Diaz G., Freudenthal A.H., Freudenthal F., Harikrishnan S. et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ* 2011; 1(2): 286–298. DOI: 10.4103/2045-8932.83456
 6. Klinger G., Levy I., Sirota L. Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics* 2010; 125(4): 736–740. DOI: 10.1542/peds.2009-2017
 7. Hintz S.R., Kendrick D.E., Wilson-Costello D.E., Das A., Bell E.F., Vohr B.R. et al. Early-Childhood neurodevelopmental outcomes are not improving for infants born at <25 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2011; 127(1): 62–70. DOI: 10.1542/peds.2010-1150
 8. Суханова Л.П., Бушмелева Н.Н., Сорокина З.Х. Младенческая смертность в России с позиций достоверности ее регистрации. Социальные аспекты здоровья населения [Электронный ресурс] 2012; 6. Электронный журнал – Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/441/30/lang.ru/>. [Suhanova L.P., Bushmeleva N.N., Sorokina Z.H. Mladencheskaja smertnost' v Rossii s pozicij dostovernosti ee registracii. *Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija* [Jelektronnyj resurs]. 2012; 6. Jelektronnyj zhurnal – Rezhim dostupa: <http://vestnik.mednet.ru/>. (in Russ.)]
 9. Hammoud M.S., Al-Taiar A., Thalib L., Al-Sweih N., Pathan S., Isaacs D. Incidence, etiology and resistance of late-onset neonatal sepsis: A five-year prospective study. *J Paediatr Child Health* 2012; 23: 1–6. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2012.02432.x
 10. Mularoni A., Madrid M., Azpeitia A., Soler A.V. The role of coagulase-negative staphylococci in early onset sepsis in a large European cohort of very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33(5): 121–125. DOI: 10.1097/INF.000000000000175
 11. Иванов Д.О., Капустина О.Г., Мавропуло Т.К. Особенности оказания медицинской помощи детям, родившимся в сроках гестации 22–27 недель. СПб.: Информ-Навигатор, 2013; 132. [Ivanov D.O., Kapustina O.G., Mavropulo T.K. Features of the provision of medical slop to children born at a gestational age of 22–27 weeks. SPb.: Inform-Navigator, 2013; 132. (in Russ.)]
 12. Виноградова И.В., Краснов М.В., Ногтева Л.Г. Катамнестическое наблюдение за детьми с экстремально низкой массой тела при рождении. Практическая медицина 2008; 7: 67–69. [Vinogradova I.V., Krasnov M.V., Nogteva L.G. Follow-up observation of children with extremely low birth weight. *Prakticheskaya meditsina* 2008; 7: 67–69. (in Russ.)]
 13. Воробьев А.А., Быков А.С., Караулов А.В. Иммунология и аллергология. М.: Практическая медицина, 2006; 72–74. [Vorob'ev A.A., Bykov A.S., Karaulov A.V. Immunology and Allergology. Moscow: Prakticheskaja meditsina 2006; 72–74. (in Russ.)]
 14. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Симбирцева А.С., Котов А.Ю., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. и др. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей. *International Journal on Immunorehabilitation* 2000; 2(1): 175–185. [Volodin N.N., Degtyareva M.V., Simbirceva A.S., Kotov A.Yu., Kovalchuk L.V., Gankovskaya A.V. et al. The role of pro- and anti-inflammatory cytokines in the immune adaptation of newborns. *International Journal on Immuno rehabilitation* 2000; 2(1): 175–185. (in Russ.)]
 15. Auffray C., Sieweke M.H., Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Ann Rev Immunol* 2009; 27: 669–692. DOI: 10.1146/annurev.immunol.021908.132557
 16. Du J., Li L., Dou Y., Pelpel L., Chen R., Liu H. Diagnostic utility of neutrophil CD64 as a marker for early-onset sepsis in preterm neonates. *PLoS One* 2014; 9(7): 1026–1047. DOI: 10.1371/journal.pone.0102647
 17. Kanakoudi-Tsakalidou F., Debonera F., Drossou-Agacidou V., Sarafidis K., Tzimouli V., Taparkou A. Flow cytometric measurement of HLA-DR expression on circulating monocytes in healthy and sick neonates using monocyte negative selection. *Clin Exp Immunol* 2001; 123(3): 402–407. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2001.01471.x
 18. Genel F., Atlihan F., Ozsu E., Ozbek E. Monocyte HLADR expression as predictor of poor outcome in neonates with late onset neonatal sepsis. *J Infect* 2010; 60(3): 224–228. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.12.004

Поступила: 26.05.20

Received on: 2020.05.26

Источник финансирования:

Исследование проведено при финансовой поддержке Минобрнауки, грант Президента Российской Федерации № МК-1140.2020.7.

Source of financing:

The study was carried with financial support from the Ministry of Education and Science, grant of the President of the Russian Federation No. MK-1140.2020.7.

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest, which should be reported.