

Некоторые механизмы формирования эндогенной интоксикации у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом

Г.Н. Кузьменко, В.В. Чемоданов, С.Б. Назаров

Some mechanisms of endogenous intoxication formation in preterm neonates with respiratory distress syndrome

G.N. Kuzmenko, V.V. Chemodanov, S.B. Nazarov

Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова

Приводятся данные об особенностях формирования признаков эндогенной интоксикации у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом, определяемым по уровню молекул средней массы. Продemonстрирована связь коагуляционных нарушений при дисбалансе нитритов и церулоплазмينا, цитокинов на фоне иммуновоспалительных реакций с развитием признаков эндотоксикоза и тяжестью респираторного дистресс-синдрома. Установлена связь изучаемых показателей с параметрами искусственной вентиляции легких и роль циркуляторной гипернитритемии в нарушениях коагуляции при респираторном дистресс-синдроме.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, эндогенная интоксикация, коагуляция, респираторный дистресс-синдром.

The paper gives data on the specific features of development of the signs of endogenous intoxication in preterm neonates with respiratory distress syndrome detectable from the level of average mass molecules. It shows an association of coagulative disorders in the imbalance of nitrites and ceruloplasmin, cytokines in the presence of immunoinflammatory reactions with the development of signs of endotoxikosis and with the severity of the respiratory distress syndrome. A relationship of the study parameters to those of artificial ventilation and a role of circulatory hypernitritemia in coagulative disorders have been established in the respiratory distress syndrome.

Key words: preterm neonates, endogenous intoxication, coagulation, respiratory distress syndrome.

Респираторный дистресс-синдром до сих пор занимает одно из первых мест в структуре смертности недоношенных, а также в структуре управляемой неонатальной патологии [1]. Основой патогенеза синдрома является первичная недостаточность сурфактанта в сочетании с повышенным уровнем деградации фосфолипидов вследствие наличия сопутствующих факторов (гипоксия, гиперкапния, инфекция), что приводит к нарушению вентиляционно-перфузионных отношений в легких с развитием дыхательной недостаточности.

Частота развития респираторного дистресс-синдрома зависит от степени недоношенности. Наблюдения за больными показали, что помимо недостаточности сурфактанта данный синдром включает также комплекс метаболических, иммунных и разнообразных гемостазиологических изменений, а клиническое течение тяжелых форм имеет черты, характерные для полиорганных нарушений [2].

Одним из интегральных показателей метаболических нарушений в организме являются молекулы

средней массы. Известно, что у больных нарушение детоксикационной функции легких сопровождается повышением концентрации в крови биологически активных веществ, входящих в пул молекул средней массы [3] и изменяющих коагуляционный потенциал [4]. Между тем многие механизмы этих процессов у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом остаются нерасшифрованными.

Основными субстратами эндогенной интоксикации являются продукты клеточной дезорганизации, неполного распада и неферментного протеолиза белков крови и тканей, а также другие компоненты. Неполному протеолизу могут подвергаться фибриноген, тромбин, факторы свертывания. Продукты эндогенной интоксикации — молекулы средней массы, подобно регуляторным пептидам способны блокировать клеточные рецепторы и неадекватно влиять на метаболизм и функции клеток, нарушая процессы тканевого дыхания, транспорт ионов через мембраны [5]. Установлено повышение уровня молекул средней массы у новорожденных с гипоксией [6]. Однако особенности метаболизма у недоношенных новорожденных определяют невысокие показатели молекул средней массы по сравнению с нормативными данными здоровых доношенных новорожденных [7].

© Коллектив авторов, 2009

Ros Vestn Perinatol Pediat 2009; 2:18-24

Адрес для корреспонденции: 153045 Иваново, ул. Победы, д. 20

В связи с вышесказанным большой практический интерес представляет анализ взаимосвязи нарушений свободнорадикального окисления и особенностей формирования пула молекул средней массы у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.

Характеристика детей и методы исследования

Клинические проявления респираторного дистресс-синдрома изучены у 550 недоношенных новорожденных. Для суждения о тяжести заболевания использовали критерии И.И. Рюминой (1996), шкалу Даунса с учетом показателей кислотно-основного состояния и данных рентгенологического обследования. В зависимости от этого выделены три группы наблюдения: 1-ю группу составили 159 (28,9%) недоношенных новорожденных с легкой степенью респираторного дистресс-синдрома; 2-ю группу — 284 (51,6%) ребенка со среднетяжелой степенью; 3-ю группу — 107 (19,5%) детей с тяжелой степенью синдрома. Средние показатели массы тела у новорожденных 1-й группы соответствовали $2310,9 \pm 39,46$ г (срок гестации $34,9 \pm 0,12$ нед), у детей 2-й группы — $1827,1 \pm 31,6$ г (срок гестации $32,5 \pm 0,14$ нед), а у детей 3-й группы — $1611,8 \pm 62,50$ г (срок гестации $30,6 \pm 0,31$ нед). Контрольную группу представляли 89 недоношенных новорожденных (срок гестации $35,6 \pm 0,42$ нед) со средней массой тела $2493,0 \pm 29,1$ г, ранний неонатальный период у которых протекал без осложнений.

Клинические и лабораторные исследования осуществлены в 1—3-й и на 5—8-й дни жизни детей. Определена балльная оценка нарушений дыхательной системы, учитывались следующие данные: наличие цианоза, признаков ригидности грудной клетки, изменение характера, частоты и ритма дыхания, кислородозависимость, втяжение уступчивых мест грудной клетки и участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, результаты физикальных исследований, а также распространенность ателектазов. Суммарная оценка неврологического статуса в баллах включала учет таких признаков, как состояние сознания, двигательная активность, мышечный тонус, выраженность безусловных рефлексов, симптомы поражения черепно-мозговых нервов, наличие судорог и признаков внутричерепной гипертензии. При суммарной оценке выраженности геморрагического синдрома фиксировали наличие петехий, экхимозов, гематом, легочных, желудочно-кишечных кровотечений и других висцеральных геморрагий, кровотечений из мест инъекций.

Для оценки степени эндогенной интоксикации использовали метод С.В. Оболенского, М.Я. Малаховой (1991), основанный на регистрации пула молекул, имеющих максимум поглощения при длинах волн 280 и 254 нм, с оценкой спектрограмм супернатанта

при шаге волны 0,5 нм спектрофотометра СФ-16 (единицы измерения — усл. ед.). Метаболиты оксида азота (NO) определяли с использованием реактива Грисса, сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF*) — методом иммуноферментного анализа с помощью наборов фирмы «Cytimmune sciences inc.» с измерением свободных фракции VEGF на автоматическом ридере EL 808, фирмы BIO-ТЕК (США). Интерлейкин-6 (ИЛ-6) исследовали методом хемилюминесцентного анализа на автоматической системе IMMULITE (фирма DPC), интерлейкин-8 (ИЛ-8) — методом иммуноферментного анализа при помощи поликлональных антител реактивами фирмы «Cytimmune sciences inc.» на автоматическом ридере EL 808, фирмы BIO-ТЕК (США).

Коагуляционный гемостаз оценивали по хронометрическим показателям свертывания крови, определяемым на мультитестовом анализаторе STA Compact (Франция) с объемом пипетирования от 5 до 200 мкл с использованием реактивов фирмы «Diagnostika Stago». Определяли показатели: протромбинового и тромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, фибриногена, содержания антитромбина III и протеина С. Иммунотурбодиметрическим методом определяли α_1 -антитрипсин на приборе Cobas Mira Plus с использованием реактивов Unimat 3 AAT фирмы «Roche Diagnostics GmbH». Количественное иммунотурбодиметрическое определение α_1 -кислого гликопротеина проводилось на биохимическом анализаторе Cobas Mira Plus (наборы «Unimat 3AAGP» и «Roch Diagnostics»). Уровень α_2 -макроглобулина определяли иммунотурбодиметрическим методом с использованием реактивов фирмы «Sentinel CH» (Италия) на биохимическом анализаторе Merc Vitalab при длине волны 340 нм (микрометод). Уровень церулоплазмينا определяли с использованием реактивов фирмы «Sentinel CH» (Италия) на биохимическом анализаторе Merc Vitalab при длине волны 340 нм (микрометод).

Полученные данные обработаны методами вариационного и корреляционного анализа с использованием *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты наших исследований (табл. 1) свидетельствуют о 4—5-кратном увеличении уровня молекул средней массы у детей с тяжелой формой респираторного дистресс-синдрома. В этой связи можно полагать, что выраженность эндогенной интоксикации (по уровню молекул средней массы) является одним из признаков тяжести респираторного дистресс-синдрома.

* Vascular endothelial growth factor

Таблица 1. Показатели молекул средней массы (в усл.ед.) у недоношенных новорожденных в зависимости от тяжести респираторного дистресс-синдрома ($M \pm m$)

Группа	Общая площадь молекул средней массы	Уровень молекул средней массы	
		при 254 нм	при 280 нм
Контрольная	$10,2 \pm 0,84$ $n=18$	$0,13 \pm 0,01$ $n=26$	$0,10 \pm 0,01$ $n=26$
1-я	$26,0 \pm 4,59$ $n=30$	$0,21 \pm 0,02$ $n=40$	$0,19 \pm 0,02$ $n=39$
p	$<0,02$	$<0,01$	$<0,01$
2-я	$22,9 \pm 1,79$ $n=19$	$0,27 \pm 0,01^*$ $n=46$	$0,25 \pm 0,02^*$ $n=45$
p	$<0,00001$	$<0,00001$	$<0,00001$
3-я	$56,4 \pm 11,7^*$ $n=24$	$0,57 \pm 0,07^*$ $n=42$	$0,55 \pm 0,07^*$ $n=42$
p	$<0,01$	$<0,00001$	$<0,00001$

Примечание. p — различие достоверно по сравнению с контрольной группой. * — Различия достоверны ($p < 0,05$) по сравнению с предыдущей группой.

При проведении рангового корреляционного анализа были выявлены достоверные взаимосвязи показателей эндогенной интоксикации с клиническими данными. В большей степени содержание молекул средней массы коррелировало с тяжестью респираторного дистресс-синдрома и его исходом, недоношенностью, тяжестью внутрижелудочковых кровоизлияний и церебральной ишемии. Корреляции общей площади спектрограммы молекул средней массы с балльной оценкой неврологических расстройств составили $r=0,40$, респираторных нарушений — $r=0,43$, с балльной оценкой выраженности нарушений гемостаза — $r=0,46$, нарушений сердечно-сосудистой системы — $r=0,43$. Корреляции уровня молекул средней массы при длине волны 254 нм с аналогичными показателями составили соответственно $r=0,46$, $r=0,47$, $r=0,57$, $r=0,46$, при 280 нм — соответственно $r=0,49$, $r=0,52$, $r=0,59$, $r=0,47$. Как видно, более тесные корреляции показателя эндогенной интоксикации установлены с выраженностью гемостатических и респираторных нарушений и менее выраженные — с тяжестью неврологических и сердечно-сосудистых нарушений. Содержание молекул средней массы повышалось при снижении индекса оксигенации, характеризующего газообменную функцию легких ($r=-0,29$ с молекулами средней массы при длине волны 254 нм и $r=-0,33$ — при длине волны 280 нм), и при повышении фракции кислорода во вдыхаемом воздухе — FiO_2 ($r=0,39$ и $r=0,42$ соответственно), указывая на участие дыхательных наруше-

ний в развитии эндогенной интоксикации у детей.

Определенный интерес вызывают показатели уровня молекул средней массы у новорожденных с манифестными проявлениями синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, которые почти в 1,5 раза превышали значения у детей без таковых проявлений (табл. 2).

Как известно, резкое повышение содержания активных радикалов кислорода приводит к вторичному повреждению сурфактанта легких [8—12]. Наши исследования показали, что нарастание эндогенной интоксикации и тяжести респираторного дистресс-синдрома сопровождается повышением уровня нитритов (рис. 1), что соответствует данным, приведенным П.Г. Мадоновым (1993). Уровень нитритов в циркуляторном русле повышался при нарушении газообменной функции легких, коррелируя с индексом оксигенации ($r=-0,37$) и с балльной оценкой состояния детей по шкале Даунса ($r=0,47$).

Нами установлено усиление процессов свободнорадикального окисления в крови у недоношенных соответственно тяжести респираторного дистресс-синдрома, которые при легких формах заболевания имеют, по-видимому, эндотелиальное происхождение. При присоединении иммуновоспалительных реакций с активацией цитокинов (ИЛ-6 и ИЛ-8) и развитии тяжелого респираторного дистресс-синдрома происходило прогрессивное повышение показателей за счет активации индуцибельной NO-синтазы. Чем выше уровень нитритов в крови, тем выше уро-

Таблица 2. Показатели молекул средней массы (в усл. ед.) у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом в зависимости от выраженности коагуляционных и респираторных расстройств и клинических проявлений геморрагического синдрома ($M \pm m$)

Группа детей	Уровень молекул средней массы	
	при 254 нм	при 280 нм
С нормальной коагуляцией	$0,325 \pm 0,07$ $n=30$	$0,333 \pm 0,07$ $n=29$
С гиперкоагуляцией	$0,279 \pm 0,04$ $n=38$	$0,295 \pm 0,05$ $n=38$
С гипокоагуляцией	$0,529 \pm 0,14^*$ $n=11$	$0,415 \pm 0,146$ $n=11$
С манифестными проявлениями ДВС-синдрома	$0,65 \pm 0,10^*$ $n=24$	$0,61 \pm 0,09^*$ $n=24$
Без манифестных проявлений ДВС-синдрома	$0,33 \pm 0,03^*$ $n=64$	$0,31 \pm 0,03^*$ $n=63$
Без ВЧК	$0,26 \pm 0,01$	$0,25 \pm 0,03$ $n=21$
С ВЧК	$0,44 \pm 0,05^*$ $n=59$	$0,42 \pm 0,05^*$ $n=58$
С перивентрикулярной лейкомаляцией	$0,66 \pm 0,16^*$ $n=8$	$0,61 \pm 0,14^*$ $n=8$

Примечание. ВЧК — внутричерепные кровоизлияния; ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание.

* — Различия достоверны по сравнению с предшествующей группой ($p < 0,05$).

вень эндогенной интоксикации, определяемый по содержанию молекул средней массы. При легких респираторных нарушениях и компенсированных гемостатических изменениях у новорожденных оксиду азота принадлежит стабилизирующая роль, поскольку он является ингибитором свертывания, регулирует сосудистый тонус и проницаемость. Эндогенная гипернитритемия, являясь признаком усиления свободнорадикального окисления, приводит к декомпенсированным расстройствам гемостаза, нарушениям регуляторных механизмов коагуляции через развитие ангиопатии, инициируя манифестацию геморрагий у детей с тяжелым течением респираторного дистресс-синдрома. По-видимому, NO-индуцируемые оксиданты могут связывать в единое целое процессы свободнорадикального окисления и коагуляции. Достоверность изменения выраженности гемостатических нарушений, корреляции показателей нитритов с тяжестью респираторного дистресс-синдрома ($r=0,44$) и выраженностью геморрагических проявлений ($r=0,58$) подтверждают ведущую роль циркуляторной гипернитритемии в механизмах раз-

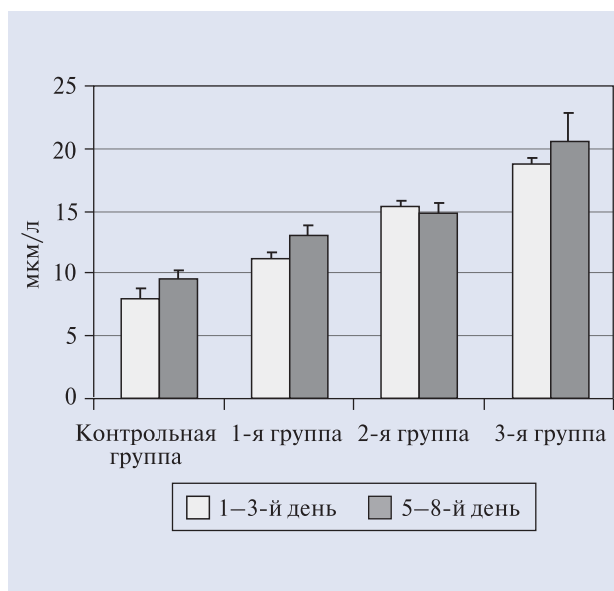


Рис. 1. Уровень нитритов сыворотки крови у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом различной тяжести в зависимости от периода заболевания.

вития расстройств коагуляции при респираторном дистресс-синдроме.

Как известно, церулоплазмин синтезируется гепатоцитами и в меньшей степени эпителиоцитами легких, а также моноцитами [13–15], проявляя антиоксидантные свойства экстрацеллюлярно. Помимо регуляции обмена железа и меди церулоплазмин участвует в регуляции воспаления [13]. В последние годы доказано его модулирующее действие на адгезивные свойства тромбоцитов [16], а в экспериментальных исследованиях продемонстрировано антигипоксическое действие [15]. Уровень церулоплазмина у детей различался в зависимости от тяжести респираторного дистресс-синдрома (рис. 2). В первые 3 дня жизни уровень церулоплазмина у детей с легкой степенью респираторного дистресс-синдрома был компенсаторно повышен по сравнению со здоровыми детьми. У новорожденных со среднетяжелым респираторным дистресс-синдромом выявлено достоверно значимое по сравнению с детьми предыдущей группы снижение уровня антиоксиданта, но показатели были выше, чем у детей с тяжелой степенью респираторного дистресс-синдрома. У последних роста значений церулоплазмина при усилении процессов свободнорадикального окисления не отмечалось, что является отражением нарушения функционального равновесия системы «свободнорадикальное окисление — антиоксиданты». В динамике раннего неонатального периода изменения показателей у новорожденных были аналогичными.

Уровень церулоплазмина находился в обратной связи с уровнем молекул средней массы при 254 и 280 нм (соответственно $r = -0,45$ и $r = -0,45$), что указывает на снижение антиоксидантной защиты при усилении

эндогенной интоксикации и на регуляторную роль церулоплазмина в механизмах детоксикации. Корреляции клинических признаков нарушений гемостаза с уровнем церулоплазмина ($r = -0,30$) подтверждают роль антиоксидантной системы в их развитии. Уровень церулоплазмина коррелировал также с показателем газообменной функции легких — индексом оксигенации ($r = 0,49$), с FiO_2 , характеризующим степень кислородозависимости ($r = -0,58$), а также с уровнем эндогенных нитритов ($r = -0,58$). Иными словами, снижение уровня церулоплазмина при нарушении газообмена в легких и гипероксии было связано с нарушением процессов детоксикации, в которых легким принадлежит основная регуляторная роль.

Показателем зрелости сурфактантной системы является уровень VEGF, поскольку этот фактор участвует в процессах роста и развития сурфактантно-альвеолярного комплекса и стимулирует созревание сурфактантных белков [17, 18]. VEGF и его рецепторы усиленно экспрессируются в легких, обеспечивая пролиферацию и дифференцировку легочной ткани, аутокринно регулируя синтез сурфактанта [19]. Содержание цитокина в легочной ткани значительно выше, чем в крови, поскольку он в основном синтезируется в тканях легкого, макрофагах, альвеолоцитах II типа [20]. По нашим данным, его уровень в крови снижался соответственно утяжелению респираторного дистресс-синдрома в большей мере, чем другие показатели, коррелируя с содержанием молекул средней массы (рис. 3), а также с оценкой по шкале Даунса ($r = -0,34$). Иными словами, нарушения иммунной и метаболической функций легких продемонстрировали взаимосвязь.

Нарастание признаков эндогенной интоксикации и снижение антиоксидантной защиты у детей с респираторным дистресс-синдромом определялось на фоне высокого уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 (рис. 4). Являясь признаком повреждения легких, ИЛ-8 прямо коррелировал с оценкой состояния новорожденных по шкале Даунса ($r = 0,40$), с уровнем молекул средней массы по общей площади спектрограммы ($r = 0,36$) и обратно коррелировал с уровнем VEGF ($r = -0,46$). Уровень ИЛ-6 коррелировал с показателями молекул средней массы ($r = 0,35$ при длине волны 254 нм, $r = 0,41$ при длине волны 280 нм, $r = 0,36$ с площадью спектрограмм). Уровень ИЛ-6 был повышен у всех детей ($p < 0,05$) вне зависимости от тяжести респираторного дистресс-синдрома, а уровень ИЛ-8 — только у детей с более тяжелыми вариантами заболевания ($p < 0,05$). Сходные данные приводят и другими исследователями [21].

При высоком уровне протеолиза начинают функционировать антипротеазные механизмы защиты, которые у детей с респираторным дистресс-синдромом были стабильно выше, чем в контрольной

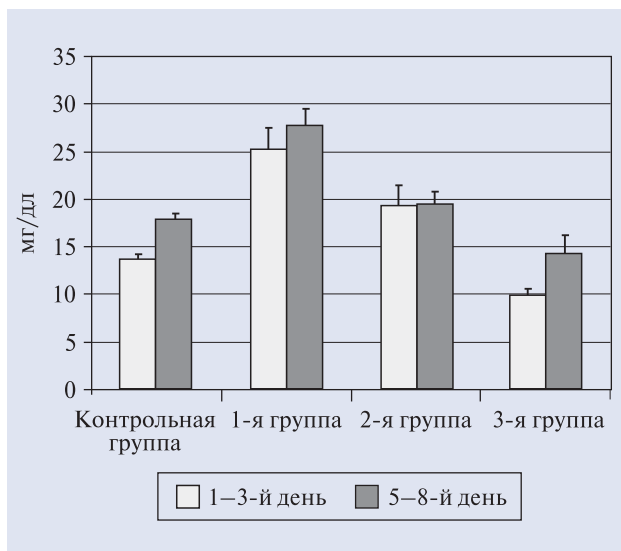


Рис. 2. Уровень церулоплазмина у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом различной тяжести.

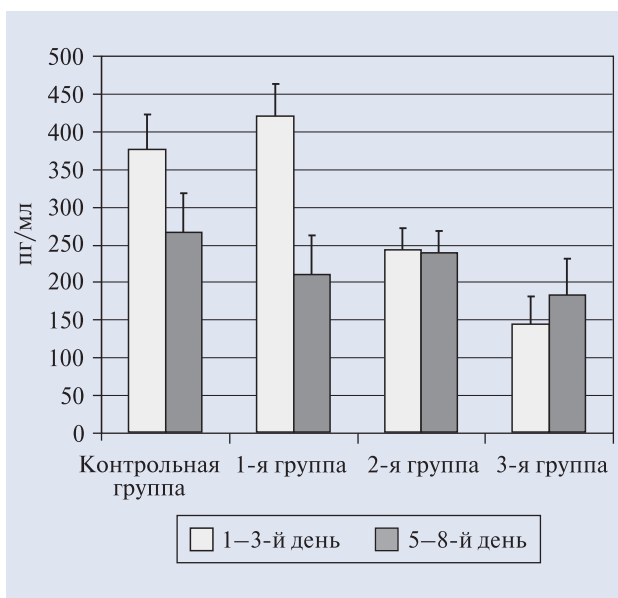


Рис. 3. Уровень VEGF (vascular endothelial growth factor) у недоношенных новорожденных в зависимости от тяжести респираторного дистресс-синдрома в динамике заболевания.

группе. Известно, что α_1 -антитрипсин угнетает активность трипсина, химотрипсина, калликреина, ренина, урокиназы, плазмина, коллагеназы и эластазы, тромбина, участвует в физиологическом регулировании свертывания крови, лизиса сгустка и каскада комплемента, является ингибитором всех известных эндопептидаз (серин-, цистеин-, аспарат-, металлопротеиназ). При исследовании показателей α_1 -антитрипсина у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом выявлялось повышение его уровня у детей со среднетяжелой и тяжелой степенью заболевания ($p < 0,05$) в течение всего периода наблюдения. Этот белок имеет полифункциональное значение как ингибитор протеолитических лейкоцитарных реакций в легких и как ингибитор свертывания в случае недостаточности других антикоагулянтов, коррелируя с показателями молекул средней массы.

Стабильно повышенный уровень α_2 -макроглобулина у детей с респираторным дистресс-синдромом при отсутствии достоверных различий в зависимости от степени тяжести заболевания также коррелировал с показателями эндогенной интоксикации. Этот ингибитор протеаз играет важную роль при воспалительных процессах в легких [22], которые являются местом его синтеза [23]. Можно полагать, что α_2 -макроглобулин является резервным механизмом защиты при нарушениях гемостаза и функции легких при респираторном дистресс-синдроме.

При исследовании уровня белков острой фазы, в частности, α_1 -кислого гликопротеина, показано, что его значения у здоровых недоношенных новорожденных составляли 50–70 мг/дл, а при развитии

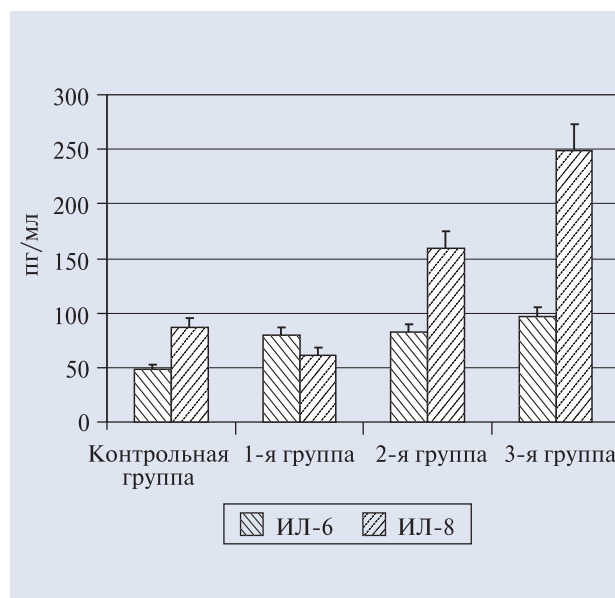


Рис. 4. Уровень интерлейкинов (ИЛ-6 и ИЛ-8) у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом в первые дни жизни.

респираторного дистресс-синдрома повышались до 83–103 мг/дл (95% конфиденциальный интервал). Содержание молекул средней массы коррелировало с уровнем α_1 -кислого гликопротеина, α_2 -макроглобулина, цитокинов и нитритов, что свидетельствует о взаимосвязи иммунновоспалительных реакций с усилением свободнорадикального окисления.

Степень изменения содержания молекул средней массы коррелировала с показателями зрелости сурфактанта и функции эндотелия VEGF, нарушениями гемостаза и показателями системы «свободнорадикальное окисление—антиоксиданты». При анализе более сильные корреляции содержания молекул средней массы выявлены с уровнем VEGF и церулоплазмينا и режимами оксигенотерапии, одинаковые по силе — с нитритами, показателями коагуляции, уровнем цитокинов, ингибиторов протеолиза.

В заключение следует подчеркнуть, что эндогенная интоксикация у недоношенных новорожденных является признаком тяжести респираторного дистресс-синдрома и сопряжена с респираторными и гемостатическими нарушениями. Развитие эндогенной интоксикации у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом сопровождается активацией протеолиза и коагуляционными расстройствами, дисбалансом в системе свободнорадикального окисления при дефиците антиоксидантов, а также усилением иммунновоспалительных реакций при дисбалансе цитокинов — снижении уровня VEGF и повышении уровня ИЛ-6 и ИЛ-8. Существует связь изучаемых показателей у недоношенных новорожденных с параметрами искусственной вентиляции легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дементьева Г.М., Рюмина И.И., Фролова М.И. Выхаживание глубококондоношенных детей: Современное состояние проблемы. Педиатрия 2004; 3: 60—66.
2. Маданов П.Г., Верещагин Е.И., Ефремов А.В. Роль системной воспалительной реакции в патогенезе респираторного дистресс-синдрома новорожденных. Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного. Екатеринбург 1993; 337—339.
3. Костюченко А.Л., Белоцерковский М.В., Соколов А.А. Острый эндотоксикоз. Мед лаб диагн М 1997; 246—264.
4. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких. Ленинград 1987; 164.
5. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (Обзор литературы). Клин лаб диагн 2004; 3: 3—8.
6. Бурмистров С.О., Габелова К.А., Андреева А.А. и др. Значение определения средних молекул при нормальной и осложненной беременности и у новорожденных с гипоксией. Клин лаб диагн 2001; 6: 10—12.
7. Байбородов Б.Д., Малахова М.Я. Определение уровня веществ низкой и средней молекулярной массы у здоровых новорожденных в раннем неонатальном периоде. Эндогенные интоксикации. Материалы 1994; 64.
8. Рюмина И.И., Кешишян Е.С. Особенности течения синдрома дыхательных расстройств новорожденных при длительно проводимой искусственной вентиляции легких. Рос вестн перинатол и педиат 1997; 3: 20—24.
9. Schock B.C., Sweet D.G., Ennis M. et al. Oxidative stress and increased type-IV collagenase levels in bronchoalveolar lavage fluid from newborn babies. Pediat Res 2001; 50: 29—33.
10. Gitto E., Reiter R.J., Cordaro S.P. et al. Oxidative and inflammatory parameters in respiratory distress syndrome of preterm newborns: beneficial effects of melatonin. Am J Perinatol 2004; 21: 4: 209—216.
11. Sehgal A., Saili A., Gupta R.P. Free oxygen radicals and immune profile in newborns with lung diseases. J Trop Pediat 2000; 46: 6: 335—337.
12. Andersson S., Kheiter A., Merritt T.A. Oxidative inactivation of surfactants. Lung 1999; 177: 3: 179—189.
13. Мазаев В.П., Шевченко А.О. Белки острой фазы и риск рестеноза коронарных артерий у больных ИБС. Лаборатория 2001; 4: 3—5.
14. Шевченко О.П., Орлова О.В. Клинико-диагностическое значение определения церулоплазмينا. Клин лаб диагн 2006; 7: 23—33.
15. Ким Л.Б., Калмыкова Е.Ю. Диагностическое и прогностическое значение сывороточного церулоплазмينا. Клин лаб диагн 2006; 5: 13—18.
16. Osikov M.V., Makarov E.V., Krivokhizhina L.V. Ceruloplasmin prevents hemostatic disorders during experimental hyperammonemia. Bull Exp Biol Med 2006; 142: 4: 416—418.
17. Lassus P., Turanlahti M., Heikkila P. et al. Pulmonary vascular endothelial growth factor and Flt-1 in fetuses, in acute and chronic lung disease, and in persistent pulmonary hypertension of the newborn. Acta Paediatr Suppl 2004; 93: 444: 29—32.
18. Acarregui M.J., Ramirez K., Brown K.R., Mallampalli R.K. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces airway epithelial cell proliferation and surfactant protein gene expression in human fetal lung in vitro (abstract). Pediat Res 1998; 43: 44A.
19. Carmeliet P., Ferreira V., Breier G. et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. Nature 1996; 380: 435—439.
20. Berse B.L., Brown F., Van de Water L. et al. Vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) gene is expressed differentially in normal tissues, macrophages, and tumors. Mol Biol Cell 1992; 3: 211—220.
21. Erdei G., Toth P., Vasarhelyi B. New clinical entity in perinatology: fetal inflammatory response syndrome. Orv Hetil 2003; 144: 31: 515—519.
22. Kurdowska A., Miller E.J., Krupa A. et al. Monoclonal antibodies to rabbit alpha-2-macroglobulin and their use in a sensitive ELISA assay. J Immunol Methods 2002; 270: 2: 147—153.
23. Ratjen F., Hartog C.M., Paul K. et al. Matrix metalloproteases in BAL fluid of patients with cystic fibrosis and their modulation by treatment with dornase alpha. Thorax 2002; 57: 11: 930—934.

Поступила 25.05.08