

На правах рукописи



Шилова Наталия Александровна

**ВРОЖДЕННАЯ ПНЕВМОНИЯ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ
НОВОРОЖДЕННЫХ: МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ,
ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ**

3.1.21. – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022 г.

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач РФ

Чаша Татьяна Валентиновна

Официальные оппоненты:

Кешишян Елена Соломоновна – доктор медицинских наук, профессор, Обособленное структурное подразделение «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Центр коррекции развития детей раннего возраста и научный отдел неонатологии и патологии детей раннего возраста, руководитель

Романюк Федор Петрович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и неонатологии, заведующий кафедрой

Рюмина Ирина Ивановна - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение патологии новорожденных и недоношенных детей №1, руководитель отделения

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «10» октября 2022 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.02 (Д 208.087.05) на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>

Автореферат разослан « » 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Тыртова Людмила Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Врожденная пневмония до настоящего времени является актуальной проблемой неонатологии, привлекая пристальное внимание разных специалистов (неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, пульмонологов и др.). Частота данной патологии варьирует и зависит от гестационного возраста: диагностируется приблизительно у 1% доношенных и 10% - недоношенных новорожденных, а также, является причиной летальных исходов в 10-38% случаев [Шабалов Н.П., 2016; Щеголев А.И., 2016; Иванов Д.О., 2017].

Особенно актуальна врожденная пневмония (ВП) у глубоко недоношенных детей, поскольку развитие этой патологии происходит в условиях выраженной моррофункциональной незрелости бронхолегочной системы и дефицита сурфактанта. Часто заболевание требует более длительной инвазивной респираторной терапии с высокими концентрациями О₂ и, следовательно, увеличивает риск развития БЛД и других осложнений, приводящих к инвалидности и нарушению качества жизни, сопровождается высоким риском летальности [Овсянников Д.Ю. с соавт. 2020].

Учитывая, что ВП у глубоко недоношенных детей не имеет специфических симптомов, выявляемых при клинико-лабораторных и инструментальных исследованиях, сопровождается тяжелой патологией других органов и систем, необходим поиск новых методов прогнозирования, диагностики и дифференциальной диагностики данного заболевания и его исходов [Зубков В.В. с соавт. 2012; Дегтярев Д.Н., 2014; Oherle K, 2020].

Актуальным направлением является научный поиск молекулярно-генетических маркеров, определяющих развитие ВП и ее исходов у новорожденных детей [Никитина И.В., 2019; Bhattacharya S., 2021]. Популяционные исследования показали, изучение как на клеточно-молекулярном уровне, так и на уровне генома могут явиться ключом для решения проблемы диагностики, лечения и профилактики неблагоприятных исходов ВП у недоношенных пациентов.

У преждевременно родившихся детей в связи с моррофункциональной незрелостью всех органов и систем, их поражением в перинатальном периоде, имеется повышенный риск формирования инвалидности, что требует длительного наблюдения и лечебно-абилитационных мероприятий [Кешишян Е.С., 2017; Пальчик А.Б., 2021].

Степень разработанности темы

Результаты исследования патогенеза ВП у новорожденных отражены в Российской и иностранной научной литературе [Антонов А.Г. с соавт. 2017; Самсыгина Г.А., 2018; Hooven T., 2017].

Предметом специального изучения является вклад различных биохимических маркеров в развитии дыхательных нарушений у глубоко недоношенных новорожденных. Выявлено участие сурфактантного протеина D, белка клеток Клара, кателицидина LL 37 и секреторной фосфолипазы A2 в развитии дыхательных нарушений у новорожденных. Однако, результаты исследований оказались противоречивыми [Beresford M.W., 2003; J. Arias-Martínez, 2012; M. Golec, 2012; D. De Luca, 2020].

Известна роль наследственных факторов в развитии дыхательных нарушений у новорожденных и их исходов. Большое количество исследований посвящено генетической предрасположенности формирования БЛД [Хамидуллина Л.И., 2012; Беляшова М.А., 2015; Rocha G, 2012]. Установлены полиморфизмы генов системы детоксикации и HLA II класса причастные к развитию БЛД, а также протективные гены и аллели при этой патологии [Панов П.В., 2014]. Однако отсутствует информация об ассоциации генов HLA II класса (а именно локусов *DRB1*, *DQA1*, *DQB1*) и генов детоксикации с развитием ВП и ее исходов.

Существующая система катамnestического наблюдения глубоко недоношенных детей направлена на контроль нервно-психического, физического развития и исхода перенесенной перинатальной патологии [Сахарова Е.С. и др., 2020; Пальчик А.Б. и др., 2021; Glass H. C., 2015]. При этом, в доступной

литературе отсутствуют сведения о комплексной оценке состояния здоровья детей в отдаленные периоды жизни, родившихся глубоко недоношенными.

Все вышеизложенное определяет актуальность темы изучения особенностей факторов врожденного иммунитета, молекулярно-генетических предикторов развития ВП и ее исходов у глубоко недоношенных детей до 3-летнего возраста для усовершенствования системы наблюдения за данной категорией пациентов.

Цель исследования

установить новые патогенетические механизмы развития врожденной пневмонии у глубоко недоношенных новорожденных и разработать алгоритм диагностики врожденной пневмонии и прогнозирования исходов перинатальной патологии у данной категории детей для улучшения их состояния здоровья в раннем возрасте.

Задачи

1. Дать клиническую характеристику глубоко недоношенных детей с врожденной пневмонией в неонатальном периоде и до выписки из стационара, провести анализ акушерско-гинекологического и соматического анамнеза их матерей и патоморфологического исследования плацент.
2. Провести комплексную оценку состояния здоровья глубоко недоношенных детей, перенесших врожденную пневмонию, в возрасте трех лет.
3. Определить концентрацию пневмопротеинов (сурфактантного протеина D и белка клеток Клара) в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и сыворотке крови; кателицидина LL 37 и секреторной фосфолипазы A2 в фарингеальном аспирате и сыворотке крови и определить их значение в формировании врожденной пневмонии, диагностики и прогнозировании ее исходов.
4. Выявить молекулярно-генетические факторы риска развития врожденной пневмонии и неблагоприятных исходов перинатальной патологии у глубоко недоношенных новорожденных.
5. Разработать автоматизированную программу прогнозирования неблагоприятного исхода перинатальной патологии у глубоко недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500г.

6. Разработать алгоритм диагностики врожденной пневмонии и прогнозирования исходов перинатальной патологии у глубоко недоношенных детей.

Научная новизна

Предложена концепция, раскрывающая значение содержания пневмопротеинов (сурфактантного протеина D и белка клеток Клара), а также кателицидина LL37 и секреторной фосфолипазы А2 в формировании врожденной пневмонии. Выявлено увеличение концентрации сурфактантного протеина D и белка клеток Клара в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и сыворотке крови, кателицидина LL37 в фарингеальном аспирате у глубоко недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией в раннем неонатальном периоде, что является защитным механизмом. У детей, сформировавших бронхолегочную дисплазию в исходе врожденной пневмонии, установлено отсутствие включения этих защитных механизмов: выявлено не достаточное содержание сурфактантного протеина D и белка клеток Клара в бронхоальвеолярной лаважной жидкости. Летальный исход при врожденной пневмонии сопряжен с низкой концентрацией кателицидина LL 37 в фарингеальном аспирате, что обосновывает определение данного белка у глубоко недоношенных новорожденных для прогнозирования исходов врожденной пневмонии.

Обосновано значение определения содержания пневмопротеинов для дифференциальной диагностики инфекционных и неинфекционных дыхательных расстройств и прогнозирования исходов врожденной пневмонии у глубоко недоношенных детей.

Впервые определены молекулярно-генетические факторы риска развития врожденной пневмонии и неблагоприятных исходов перинатальной патологии у глубоко недоношенных детей. Установлено, что присутствие в генотипе аллелей *DRB1*04* и *DRB1*15*, а также генотипа *DQB1*0302/0602* ассоциируется с высоким риском развития врожденной пневмонии; присутствие в генотипе аллелей *DRB1*13*, *DQA1*0103*, *DQB1*0501*, генотипов *DRB1*13/13*; *DQA1*0101/0103*; *DQB1*0501/0602*; *GSTM1* +/- *GSTT1* +/- *DRB1*13 DQA1*0501*

*DQBI*0301* снижает риск развития данной патологии. Выявлены маркеры предрасположенности к формированию БЛД в исходе дыхательных нарушений у глубоко недоношенных новорожденных: делеционные варианты в генах глутатион-S-трансфераз *GSTM1* 0/0 и *GSTT1* 0/0, а также их сочетанное присутствие. Впервые установлены молекулярно-генетические предикторы летального исхода и инвалидности со стойким нарушением здоровья у глубоко недоношенных детей: наличие аллеля *DQA1*0301* и генотипа *GSTM1+/+ GSTT1+/+ DRB1*13 DQA1*0301 DQBI*0602*. Наличие аллеля *DQA1*0401* и генотипов *GSTM1 - GSTT1 +/+ DRB1*11 DQA1*0501 DQBI*0301* и *GSTM1 - GSTT1+/+ DRB1*15 DQA1*0102 DQBI*0602* ассоциировано с наступлением летального исхода у обследованных детей.

Впервые проведена комплексная оценка состояния здоровья детей, родившихся глубоко недоношенными. К 3-летнему возрасту более 75% обследованных детей имеют нормальное физическое развитие; более 55% - не имеют отклонений в нервно-психическом развитии; более 55% детей имеют II группу здоровья. Дети, перенесшие врожденную пневмонию, чаще имеют III группу здоровья и более высокие показатели инвалидности в сравнении с детьми, не имевшими инфекционной патологии легких при рождении.

Впервые разработана автоматизированная программа прогнозирования исходов перинатальной патологии у глубоко недоношенных детей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Существенно дополнены и расширены представления о патогенезе врожденной пневмонии:

- выявлены особенности содержания пневмопротеинов у глубоко недоношенных детей с ВП;
- установлены особенности механизмов регуляции воспаления на местном и системном уровне у глубоко недоношенных детей с ВП;
- установлена роль молекулярно-генетических факторов в развитии ВП и неблагоприятных исходов перинатальной патологии у глубоко недоношенных детей.

Проведена комплексная оценка состояния здоровья детей в возрасте 3-х лет, родившихся глубоко недоношенными.

Неонатологической практике предложены:

- «Способ прогнозирования бронхолегочной дисплазии у детей с врожденной пневмонией» (патент на изобретение № 2439569 от 12.11.2010г);
- «Способ прогнозирования исходов врожденной пневмонии у глубоко недоношенных новорожденных» (патент на изобретение № 2543343 от 27.01.2015г);
- автоматизированная программа прогнозирования неблагоприятного исхода перинатальной патологии у глубоко недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500г.
- алгоритм диагностики врожденной пневмонии и прогнозирования исходов перинатальной патологии у глубоко недоношенных детей.

Методология и методы исследования

Методологической основой для проведения диссертационной работы послужили работы отечественных и зарубежных авторов по теме исследования, а также результаты анализа данных, полученных при обследовании 274 новорожденных, сроком гестации менее 32 недель, массой тела при рождении менее 1500г, находившихся на лечении в ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Россия (директор – д.м.н., профессор А. И. Малышкина). Дети были разделены на 2 группы: 1 группа (основная) – 157 детей с врожденной пневмонией (Р23); 2 группа (сравнения) – 117 детей без врожденной пневмонии, но имевших РДС (Р22.0).

Оценка социально-биологического анамнеза, соматической и гинекологической патологии матерей, обследованных детей, течения беременности и родов проводилась путем выкопировки данных из обменной карты беременной (форма №113/у), истории родов (форма №096/у). Наблюдение за детьми проводилось ежедневно, обследование и лечение детей осуществлялось согласно клиническим рекомендациям. После выписки из стационара пациентов наблюдали в кабинете катамнеза до возраста 3-х лет.

Использовались следующие методы исследования:

- определение концентрации сурфактантного протеина D и белка клеток Клара осуществляли в БАЛЖ (на 3 д.ж.) и сыворотке крови (на 3 д.ж. и в 1 месяц) методом ИФА с использованием набора реактивов фирмы «BioVendor» (Чехия).

- определение концентрации кателицидина LL37 осуществляли в фарингеальном аспирате (на 1-2 д.ж.), а также в сыворотке крови (на 1 д.ж. и в 1 месяц) методом ИФА с использованием набора реактивов фирмы «Hycult Biotech» (Нидерланды).

- определение концентрации секреторной фосфолипазы А2 (человека, тип ПА) осуществляли в фарингеальном аспирате и сыворотке крови (на 1-2 д.ж.) методом ИФА с использованием набора реактивов фирмы «Cayman chemical» (США).

Исследование белков проводили на автоматическом ридере «EL 808» фирмы «BIO-TEK INSTRUMENTS» (США) согласно методикам к наборам.

Молекулярно – генетическое тестирование генов системы детоксикации проводили в соответствии с методическими рекомендациями МР 4.2.0075-13 «Перечень маркеров генного полиморфизма, отвечающих за особенности мутагенной активности техногенных химических факторов». Тестирование генов HLA II класса проводилось методом амплификации ДНК согласно рекомендациям фирмы «ДНК-технология» (Россия), приложенным к набору реагентов.

Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных лицензионных программ Statistica, версия 13,0 (Statsoft Ink, США), Microsoft Office 2007, GenStat, MedCalc и OpenEpi.

Все стадии исследования соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, одобренены этическим комитетом ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России (протокол № 4 от 14 октября 2015 года).

Положения, выносимые на защиту

Врожденная пневмония у глубоко недоношенных новорожденных является негативным фактором формирования как ранних (БЛД, ретинопатия, ВЖК, ПВЛ) так и отдаленных последствий (стойкие нарушения состояния здоровья).

Развитие врожденной пневмонии у глубоко недоношенных новорожденных ассоциировано с повышенным содержанием пневмопротеинов в БАЛЖ и сыворотке крови, кателицидина LL37 и секреторной фосфолипазы А2 в фарингеальном аспирате.

Недостаточное содержание пневмопротеинов в БАЛЖ является предиктором формирования БЛД, кателицидина LL 37 в фарингеальном аспирате – летального исхода при врожденной пневмонии.

Наличие в генотипе глубоко недоношенных новорожденных полиморфизмов генов системы детоксикации (глутатион-S-трансфераз) и главного комплекса гистосовместимости HLA II класса (локусов *DRB1*, *DQA1*, *DQB1*) определяет повышенный риск развития у них врожденной пневмонии и неблагоприятных исходов перинатальной патологии.

Разработанный алгоритм диагностики врожденной пневмонии и прогнозирования исходов перинатальной патологии у глубоко недоношенных детей позволяет повысить качество оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов исследования определяется репрезентативным числом наблюдений и выполненных исследований, использованием современных методов статистической обработки данных, что подтверждается актом проверки первичной документации от 01.09.2021 года.

Основные результаты работы представлены на многочисленных научно-практических конференциях, в том числе с международным участием.

Теоретические положения и практические рекомендации научного исследования используются в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ив НИИ

МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Результаты исследования внедрены в работу ОРИТН, ОПННД, кабинета катамнеза ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н.Городкова» Минздрава России.

По материалам диссертации опубликовано 53 печатные работы, из них 16 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, в том числе 9 статей в международных журналах.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 259 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственного исследования, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и условных обозначений, списка литературы, включающего 140 отечественных и 246 иностранных источника. Диссертация иллюстрирована 53 таблицами, 14 рисунками и 2 схемами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика обследованных детей

Анализ соматической и гинекологической патологии, течения беременности и родов не выявил значимых различий между группами, за исключением возраста матерей и числа беременностей в анамнезе. В 1 группе возраст беременных был 29 [25; 33] лет, во 2 группе - 27 [23; 31] лет, $p=0,01$. Повторнобеременных в 1 группе было 132 (84,1%) пациентки, во 2 группе – 77 (65,8%), $p=0,0003$. Отягощенный инфекционный анамнез имелся как в 1, так и во 2 группе матерей обследованных детей.

Наличие инфекционного фактора при беременности отразилось на функционировании маточно-плодово-плацентарного комплекса у обследованных

женщин. При исследовании плацент обеих групп был выявлен ряд патоморфологических изменений, ведущее место среди которых занимали воспаление и нарушения маточно-плацентарного кровообращения. Среди воспалительных изменений преобладал лимфоцитарный базальный децидуит – в 45,2% и 44,4% случаев, $p=0,87$; париетальный децидуит - в 24,8% и 30,8% случаев в 1 и 2 группах, $p=0,27$. Виллузит промежуточных и терминальных ворсин - в 25,5% и 30,8% случаев в 1 и 2 группах ($p=0,27$), что можно расценить как проявление хронического воспаления на гематогенную циркуляцию вирусов и бактериальных компонентов. Ваккулит стволовых ворсин диагностирован в 8,3% и 11,9% случаев в 1 и 2 группах, $p=0,26$.

Острый хориоамнионит выявлен в 17,8% случаев 1 группы и в 16,2% во 2, $p=0,66$. Фетальный воспалительный ответ в виде сосудисто-стромального фуникулита определялся в плацентах 1 и 2 группы в 5,7% и 5,1% случаев, $p=0,83$. Виллузит диагностирован в 22,5% случаев 1 группы и 30,7% - 2 группы ($p=0,27$), при этом поражались дистальные отделы ворсинчатого дерева с развитием облитерирующей фетальной васкулопатии, которая сочеталась с задержкой роста плода.

Наличие инфекционного фактора в анамнезе при беременности у женщин, родивших глубоко недоношенных детей, а также частая и разнообразная воспалительная патология плацент, не во всех случаях приводила к развитию ВП. Следовательно, это подтверждает определяющую роль инфекционного процесса в патогенезе преждевременных родов, но не развития ВП.

Анализ гестационного возраста детей показал, что дети с ВП имели меньший ГВ – 28 [27; 30] недель против 30 [27; 30] недель во 2 группе, $p=0,0003$. Количество детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, с задержкой внутриутробного развития в группах не различалось.

Дети 1 группы при рождении чаще демонстрировали крайне тяжелое состояние и требовали больше усилий для их стабилизации в родильном зале. В состоянии тяжелой асфиксии родилось 48,4% пациентов 1 группы, во 2 группе – только 28,2%, $p=0,009$. В 1 группе было больше детей, у которых на фоне

проводимых реанимационных мероприятий сохранялась оценка по шкале Апгар менее 3 баллов к 5 минуте жизни (14,0% детей 1 группы против 4,3% - 2 группы, $p=0,006$). Оценка дыхательных нарушений по шкале Сильверман составила 5 [4; 6] баллов в 1 группе и 4 [4; 5] балла – во 2 группе ($p=0,01$), что свидетельствует о более выраженной ДН у детей с ВП. Для стабилизации состояния в родильном зале у трети детей с ВП применялись масочная и эндотрахеальная ИВЛ, в то время как детям без ВП более, чем в 50% случаев - методика СРАР ($p=0,0005$). В 1 группе 68,2% детей потребовали дополнительный O_2 в родильном зале для достижения целевой сатурации, во 2 группе - 46,2%, $p=0,0003$. Введение сурфактанта в родильном зале проводилось чаще детям 1 группы – 32,5% детей против 12,8% во 2 группе, $p=0,001$. Повторное введение препарата экзогенного сурфактанта применяли также чаще у детей 1 группы (34,1% и 16,4% от детей, получивших сурфактант, в группах соответственно, $p=0,008$). Синдром утечки воздуха, был диагностирован только у пациентов с ВП – у 4,5% детей, $p=0,02$. Легочное кровотечение было диагностировано у детей обеих групп, однако чаще регистрировалось у пациентов 1 группы (10,2% и 2,6% в группах соответственно, $p=0,01$).

В результате проведенного обследования в ОРИТН было выявлено, что дети обеих групп имели другую инфекционную патологию: бактериальный менингит диагностирован у 8,3% детей 1 группы против 2,6% 2 группы ($p=0,03$), неонатальная инфекция мочевых путей - 20,4% и 14,5% ($p=0,24$), неонатальный гепатит – у 3,8% и 1,7% ($p=0,30$), некротизирующий энтероколит - 27,4% и 31,6% ($p=0,45$), ранний неонатальный сепсис в 5,1% и 1,7% случаев в группах соответственно ($p=0,13$).

С целью детекции возбудителя у детей с ВП проводилось исследование мокроты микробиологическим методом и методом ПЦР. Исследование проводили в течение первых часов после рождения. Положительные результаты были получены при использовании метода ПЦР у 57,9%, микробиологическим методом – у 64,3% детей, при этом определялись одни и те же виды микроорганизмов. Микробный пейзаж был представлен преимущественно Грам «+» бактериями:

Staphylococcus spp., *Staphylococcus aureus*, *Staphyloccocus saprophyticus*, *Streptococcus* spp., *Streptococcus anhaemolyticus*, *Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus viridians*. В трех случаях был обнаружен *Enterococcus faecalis*, при этом аналогичная флора была выявлена из цервикального канала их матерей при поступлении в стационар с излившимися околоплодными водами. Грам «-» флора была представлена: *Enterobacteriaceae* spp., *Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp. В единичных случаях была идентифицирована *Ureaplasma urealyticum*.

На рестриктивные характеристики легочной ткани большое влияние оказывает состояние артериального протока. Более половины детей обеих групп имели ФАП - 53,5% и 61,5% детей в группах соответственно, $p=0,18$. Однако ГЗ ФАП с лево-правым шунтированием чаще был диагностирован у пациентов 1 группы – у 20,2% детей, во 2 группе – лишь у 0,9% детей, $p=0,000$. Следовательно, ВП увеличивает риск функционирования ГЗ ФАП ($OR=13,0$, 95%-й ДИ 1,66-12,04), наличие которого в свою очередь усугубляет тяжесть респираторной патологии.

При анализе ПП ЦНС установлено, что у детей с ВП чаще регистрировали ЦИ III степени (в 31,2% случаев в 1 группе и 8,5% во 2, $p=0,000$) и ВЖК (91,7% и 66,6% случаев в группах, $p=0,000$). Среди ВЖК преобладали ВЖК I степени (у 46,5% детей 1 группы и 58,9% детей во 2 группе, $p>0,05$); ВЖК II степени чаще диагностировали у детей с ВП - 34,0% против 9,0% во 2-ой группе, $p=0,000$. В единичных случаях диагностировали ВЖК III степени - у 6,3% и 2,6% детей в группах соответственно, $p>0,05$. Двусторонние ВЖК (чаще I степени) диагностировали у 13,3% детей 1 группы и у 29,5% детей 2 группы, $p=0,001$. САК развивались чаще у детей с ВП - в 12,7% случаев против 3,4% во 2 группе, $p=0,008$. Интерес представляет частота ПВЛ, поскольку именно эта патология ЦНС играет ведущую роль в формировании инвалидизирующих и дезадаптирующих состояний нервной системы [Юсупова Э.Ф., 2010]. Проведенный анализ показал, что ПВЛ развилась у 6,4% пациентов 1 группы и только у 0,9% во 2 группе ($p=0,03$), что объясняется вкладом эндотоксинов и медиаторов воспаления в генез ПВЛ [Юсупова, Э. Ф., 2010].

Расчёт отношения шансов показал, что наличие ВП у глубоко недоношенных детей увеличивает риск развития ЦИ III степени ($OR=4,85$, 95%-й ДИ 2,34–10,08), ВЖК ($OR=5,55$, 95%-й ДИ 2,79–10,99), ВЖК II степени ($OR=5,23$, 95%-й ДИ 2,24–12,23), САК ($OR=4,12$, 95%-й ДИ 1,37–12,47), ПВЛ ($OR=7,89$, 95%-й ДИ 1,0–62,54).

В исходе дыхательных нарушений различной этиологии у глубоко недоношенных детей может формироваться БЛД. Наше исследование показало, что у детей с ВП БЛД формируется чаще, чем у детей без ВП (29,9% и 7,7% детей в группах соответственно, $p=0,000$). Расчет отношения шансов показал, что наличие ВП увеличивает риск развития БЛД ($OR=5,13$, 95%-й ДИ 2,4–10,97), что подтверждает данные Овсянникова Д.Ю. (2009г) о факторах риска формирования БЛД, в том числе роли вентилятор-ассоциированных повреждений легких при «жестких» параметрах ИВЛ у недоношенных детей с ВП. Проведенный корреляционный анализ также подтвердил взаимосвязь между сроком гестации и формированием БЛД ($r= -0,25$, $p=0,000$), а также влияние местного инфекционного процесса на формирование БЛД ($r=0,2$, $p=0,001$).

Обследование детей в динамике неонатального периода показало, что тяжелую анемию, потребовавшую гемотрансфузии, чаще диагностировали у детей с ВП (45,2%) в сравнении с детьми без ВП (30,8%), $p=0,016$. Ретинопатия недоношенных чаще также была диагностирована у детей с ВП – у 23,6% пациентов и лишь у 11,9% 2 группы ($p=0,02$), что объясняется наличием таких факторов риска РН как более низкий ГВ, тяжелая асфиксия при рождении, проводимая традиционная ИВЛ. При этом, в обеих группах преобладала РН 1 стадии, а 2 стадия РН у детей с ВП встречалась чаще (24,3% и 14,3% пациентов в группах соответственно, $p=0,04$). Нарушения слуха были выявлены у 11,3% детей в обеих группах.

При анализе летальности и её структуры установлено, что в 1 группе умерло 27 (17,1%) детей, в то время как во 2 – 8 (6,8%), $p=0,01$. Расчет отношения шансов показал, что наличие ВП увеличивает риск наступления летального исхода ($OR=3,26$, 95%-й ДИ 1,37–7,78). В 1 группе большинство детей (13 –

48,1%) умерло в раннем неонатальном периоде, 7 (25,9%) детей – в позднем неонатальном периоде, 5 (18,5%) – в постнеонатальном периоде и 2 (7,4%) ребенка в возрасте старше года. Во 2 группе по 2 (25,0%) ребенка умерло в раннем и позднем неонатальном периоде, 3 (37,5%) в постнеонатальном периоде, 1 (12,5%) ребенок в возрасте старше года.

Значительные различия в частоте патологии и летальных исходов, по-видимому, объясняется комплексом непосредственных и опосредованных эффектов инфекционного процесса при ВП [Hooven, T., 2017]. Непосредственное воздействие связано как с прямым действием возбудителя, так и его токсинов, в первую очередь, на клетки респираторного тракта у детей, повреждая их [Massler A., 2011, Whidbey C., 2015]. Опосредованные эффекты, по нашему мнению, могут быть связаны с запуском цитокинового механизма в результате инфекционного процесса и оксидативного стресса в результате использования более высоких концентраций O_2 при проведении респираторной поддержки детям 1 группы, что негативно влияет на все органы и ткани новорожденного. При этом в механизме формирования ЦИ и РН, некротизирующего энтероколита, персистенции артериального протока и других патологических процессов значимую роль играет увеличение выработки провоспалительных цитокинов и нарушение регуляции эндотелиального сосудистого фактора роста [Perez M., 2019].

Катамнестическое наблюдение до достижения возраста 3 лет проведено за 115 детьми: 62 ребенка из 1 группы и 53 ребенка – из 2 группы. В возрасте 3 лет им была проведена комплексная оценка состояния здоровья.

Физическое развитие у большинства обследованных детей (75,8% детей 1 группы и 83,0% детей 2 группы, $p>0,05$) соответствовало биологическому возрасту. Однако, имелись различия в массе тела: у детей, родившихся с ВП, масса тела составила 12300 [11400; 13300] грамм, против 13000 [11900; 14000] грамм у детей без ВП, $p=0,029$. Различные варианты отклонений от нормального физического развития встречались в группах с одинаковой частотой – у 24,2% и 16,9% детей соответственно, $p>0,05$.

При оценке НПР было установлено, что у 56,4% детей 1 группы и 64,2% детей 2 группы ($p=0,38$) НПР соответствовало биологическому возрасту - I группа НПР. II группа НПР (отставание на 1 эпикризный срок), зарегистрирована у 19,4% детей из 1 группы и у 22,6% из 2 ($p=0,59$). При этом чаще выявлялась задержка речевого развития. III группа НПР (задержка на 2 эпикризных срока) имела место у 12,9% детей 1 группы и у 9,4% – из 2, $p=0,49$. IV группа НПР (задержка на 3 эпикризных срока) диагностирована у 8,1% детей в 1 группе и 3,8% во 2, $p=0,37$. Только 2 (3,2%) ребенка 1 группы имели задержку НПР более чем на 3 эпикризных срока, эти пациенты имели ДЦП. Оценка их моторных функций по шкале GMFCS соответствовала 5 уровню.

Клинические проявления БЛД регressируют по мере созревания легочной ткани и роста ребенка, поэтому в возрасте 3 лет у детей с БЛД устанавливают ее исход [Овсянников Д.Ю. с соавт, 2020]. Среди детей 1 группы у 3 пациентов в исходе БЛД сформировался рецидивирующий бронхит, у остальных детей было отмечено клиническое выздоровление. Во 2 группе у всех пациентов с БЛД к 3-летнему возрасту было отмечено клиническое выздоровление от данного заболевания.

Катамнестическое наблюдение также показало, что у большинства детей, включенных в исследование, произошел регресс РН. Только у двух пациентов развилась слепота: у одного пациента - одного глаза, у второго – обоих глаз. Регресс нейросенсорной тугоухости также был отмечен у большинства детей с данной патологией. Только у 2 детей из 1 группы выявлено прогрессирование нейросенсорной тугоухости до III-IV степени, в связи с чем им была проведена операция кохлеарной имплантации.

Частота инвалидности в возрасте 3-х лет составила 15,6%. Но у детей, перенесших ВП, инвалидность была установлена чаще – 22,6% случаев против 7,5% без ВП, $p=0,027$. В 1 группе в структуре инвалидности на первом месте были болезни нервной системы – 9 детей, на втором – заболевания глаз (3 ребенка), на третьем – тугоухость (2 ребенка). Во 2 группе инвалидность была представлена болезнями нервной системы.

Уровень функционального состояния основных систем организма у 88,7% и 94,3% детей в группах соответственно ($p>0,05$) был нормальным. В остальных случаях функциональное состояние у детей было ухудшенным. Причиной этого, чаще всего было снижение уровня гемоглобина ниже нормальных значений.

Степень сопротивляемости организма определялась путем подсчета частоты острых заболеваний у детей на протяжении одного года жизни. Среди обследованных детей чаще всего отмечали среднюю степень сопротивляемости (2–3 острых заболевания в год): 51,6% и 47,2% детей в группах соответственно, $p>0,05$. Высокая степень сопротивляемости была выявлена в 16,1% и 24,5% случаев в группах соответственно, $p>0,05$. Сниженная сопротивляемость – у 16 (25,8%) детей из 1-ой группы и 15 (28,3%) – из 2-ой, $p>0,05$. Только 4 (6,5%) ребенка 1-ой группы имели резко сниженную сопротивляемость.

Результаты комплексного обследования детей с распределением детей по группам здоровья представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение детей, родившихся глубоко недоношенными с дыхательными нарушениями, по группам здоровья в трехлетнем возрасте

Группа здоровья	Группы обследованных детей		Достоверность различий, р
	1 группа n (%)	2 группа n (%)	
I группа	2 (3,2%)	3 (5,7%)	0,513
II группа	35 (56,5%)	41 (77,3%)	0,020
III группа	13 (20,9%)	4 (7,5%)	0,045
IV группа	4 (6,5%)	2 (3,8%)	0,519
V группа	8 (12,9%)	3 (5,7%)	0,193

Таким образом, в возрасте 3 лет, более чем в 75% случаев обследованные дети имели нормальное физическое развитие, более 55% – I группу нервно-психического развития и более 55% – II группу здоровья. Перенесенная ВП является негативным фактором в формировании отдаленных последствий: дети к возрасту 3 лет чаще имеют III группу здоровья, а также более высокие показатели

инвалидности.

При анализе анамнестических и клинических параметров нами были выявлены и ранжированы факторы риска развития неблагоприятного исхода, к которым относили летальный исход, формирование инвалидности со стойким нарушением здоровья (таблица 2). Среди всех детей, включенных в исследование, 35 пациентов умерло, 9 детей к 3-летнему возрасту имели инвалидность со стойким нарушением здоровья.

Значимыми факторами развития неблагоприятного исхода у детей, родившимися глубоко недоношенными, к 3-летнему возрасту, по результатам нашего исследования, являются: гестационный возраст, ГЗ ФАП, ДН III степени, длительный безводный период, ЭНМТ, врожденная пневмония, тяжелая асфиксия при рождении.

Таблица 2 – Факторы риска развития неблагоприятного исхода у детей к 3-летнему возрасту

Фактор риска	Отношение шансов OR (95% ДИ)	Достоверность различий, р
ГЗ ФАП	4,39 (1,27–15,12)	0,01
ДН III ст	4,26 (2,06–8,83)	0,000
Длительный безводный период	3,45 (1,43–8,29)	0,004
ЭНМТ	3,24 (1,54–6,82)	0,001
Врожденная пневмония	3,11 (1,44–6,72)	0,003
Тяжелая асфиксия при рождении	2,44 (1,2–4,96)	0,01

На основании полученных данных разработана автоматизированная интеллектуальная программа «Прогнозирование развития неблагоприятного исхода у глубоконедоношенных новорожденных (нейронная сеть)», получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021663180 от 12.08.2021. Действие системы основано на принципах работы нейросетевых обучаемых технологий. Программа анализирует клинико-анамнестические данные: срок гестации, оценку по шкале Апгар в конце 1 и 5 минуты жизни и по шкале Сильверман, параметры физического развития при

рождении, длительность ИВЛ в часах, наличие/отсутствие врожденной пневмонии, длительного безводного периода, ЭНМТ, ГЗ ФАП. Программа предназначена для использования врачами ОРИТН, ОПННД, педиатрами кабинетов катамнеза и поликлиник для определения вероятности развития неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных детей для индивидуального подхода к ведению этих пациентов.

Таким образом, врожденная пневмония влияет на показатели здоровья, ухудшая их и увеличивая летальность не только в неонатальном и в постнатальном периоде, но и в течение первых трех лет жизни.

Патогенетическое значение пневмопротеинов, кателицидина LL37, секреторной фосфолипазы А2 в развитии врожденной пневмонии и ее исходов у глубоко недоношенных новорожденных

Нами была изучена причастность пневмопротеинов как к формированию ВП, так и к ее исходам. Пневмопротеины - специфические белки, вырабатываемые преимущественно эпителиальными клетками легких. Представителями пневмопротеинов являются сурфактантный протеин D и белок клеток Клара [Janssen R., 2003].

Концентрация этих протеинов была исследована у 65 детей с ВП (1 группа) и у 41 - без ВП (2 группа) (таблица 3).

Таблица 3 – Концентрация сурфактантного протеина D у обследованных новорожденных

Биологическая жидкость	Группы обследованных детей		Достоверность различий, р
	1 группа, нг/мл	2 группа, нг/мл	
БАЛЖ	617,84 [279,26; 842,02]	204,5 [160,2; 248,93]	0,01
Сыворотка крови, 3-й д. ж.	242,98 [180,4; 518,87]	146,74 [123,45; 83,92]	0,000
Сыворотка крови, 1 месяц жизни	187,61 [160,0; 236,32]	129,02 [123,6; 133,2]	0,055

Нами было установлено, что у детей с ВП концентрация исследуемого белка в БАЛЖ была больше. Поскольку одна из основных функций СП-Д - участие в противоинфекционной защите, более высокое его содержание в очаге воспаления у детей с ВП закономерно и имеет защитное действие. В физиологических условиях СП-Д за пределами легочной ткани практически не определяется. Появление его в крови в значительных количествах связано с нарушением целостности альвеолярно-капиллярной мембранны, которое возможно, как при ВП, так и при РДС, при которых происходит увеличение порозности альвеолярно-капиллярной мембранны, за счет чего и происходит «вымывание» СП-Д из альвеол в сосудистое русло. Увеличение порозности альвеолярно-капиллярной мембранны происходит и за счет механического повреждения, которое возникает при проведении респираторной терапии. Мы предполагаем, что у детей с ВП имелось сочетанное повреждение альвеолярно-капиллярной мембранны за счет инфекционного компонента, а также механического в результате ИВЛ, что объясняет большую концентрацию СП-Д в сыворотке крови у детей 1 группы. Полученная корреляционная связь между содержанием СП-Д на 3-й д.ж. в сыворотке крови у детей с ВП и индексом оксигенации ($r=0,73$, $p=0,02$), который является индикатором тяжести заболевания легких и агрессивности респираторной поддержки, также подтверждает наше мнение о более выраженным повреждении альвеолярно-капиллярного барьера у детей с ВП.

В динамике 1 месяца жизни у детей обеих групп происходило снижение концентрации этого белка в сыворотке крови и его концентрация в группах уже не различалась. Данный факт можно объяснить постепенным восстановлением альвеолярно-капиллярной мембранны в результате лечения. Индивидуальный анализ динамики содержания СП-Д у детей с ВП в сыворотке крови показал, что снижение концентрации СП-Д к 1 месяцу жизни зависело от исхода заболевания. У детей с выздоровлением от ВП происходило снижение содержания данного белка, чего не отмечалось у детей с формирующейся БЛД, что свидетельствует о сохраняющихся нарушениях в альвеолярно-капиллярной мембране.

Поскольку СП-Д начинает синтезироваться у плода, начиная с первого триместра беременности, и его концентрация повышается с увеличением гестационного возраста, мы предположили, что содержание СП-Д в БАЛЖ будет зависеть и от массы тела при рождении. Наши предположения подтвердились лишь в группе детей с ВП: у детей с ЭНМТ содержание СП-Д в лаважной жидкости было меньше 287,08 [214,74; 716,81] нг/мл, чем у детей с ОНМТ 829,4 [620,85; 1011,49] нг/мл, $p=0,01$. В сыворотке крови содержание СП-Д у детей с ЭНМТ также было меньше 194,86 [165,75; 406,23] нг/мл, чем у детей с ОНМТ 469,16 [180,5; 680,0] нг/мл, $p=0,02$, но к концу первого месяца жизни разница уже отсутствовала. Более низкая концентрация СП-Д в раннем неонатальном периоде у детей с ЭНМТ связана с более выраженной незрелостью легочной ткани, т.к. у этих пациентов гестационный возраст был меньше и составил 27 [26; 28] недель, чем у детей с ОНМТ, чей гестационный возраст составил 30 [29; 31] недель, $p=0,000$. Проведенный корреляционный анализ подтвердил полученные данные и выявил положительную корреляционную связь между гестационным возрастом ребенка и содержанием СП-Д в БАЛЖ ($r=0,49$, $p=0,02$).

Также у детей 1 группы меньший гестационный возраст был сопряжен с меньшим содержанием СП-Д в лаважной жидкости и сыворотки крови на 3 д. ж., мы предположили связь содержания СП-Д с исходом ВП, а именно формированием БЛД, поскольку общеизвестен факт об увеличении частоты БЛД у детей с более низким гестационным возрастом [Овсянников, Д. Ю., 2009]. В результате исследования были получены данные, что содержание этого белка как в БАЛЖ, так и в сыворотке крови на 3 д.ж. у детей, впоследствии сформировавших БЛД, было меньше, чем у пациентов, без БЛД. В БАЛЖ концентрация СП-Д у детей, сформировавших БЛД, составила 278,17 [213,73; 432,0] нг/мл против 777,39 [667,89; 950,49] нг/мл у детей, не сформировавших БЛД в исходе ВП ($p=0,004$); в сыворотке крови на 3 д.ж. у детей, сформировавших в последующем БЛД, составила 180,4 [141,6; 242,98] нг/мл против 468,16 [190,19; 457,8] нг/мл у детей, не сформировавших БЛД в исходе ВП ($p=0,019$). Проведенный корреляционный анализ подтвердил полученные результаты и выявил отрицательные взаимосвязи

между концентрацией СП-Д в БАЛЖ и формированием БЛД ($r=-0,66$, $p=0,001$), а также концентрацией СП-Д в крови на 3 д.ж. и формированием БЛД ($r=-0,48$, $p=0,026$). При этом степень зависимости формирования БЛД от уровня СП-Д в лаважной жидкости и сыворотке крови не различалась. Таким образом, уровень СП-Д как в БАЛЖ, так и в сыворотке крови в раннем неонатальном периоде могут быть использованы в качестве потенциального предиктора прогнозирования формирования БЛД у глубоко недоношенных детей с ВП.

Проведенный ROC-анализ значимости СП-Д в прогнозировании исходов ВП у глубоко недоношенных новорожденных показал, что пороговое значение СП-Д в лаважной жидкости составило 570,8 нг/мл, при снижении которого прогноз неблагоприятного исхода ВП у глубоко недоношенных новорожденных осуществлялся с диагностической чувствительностью 100,0% и специфичностью 76,9%. При этом прогностическая значимость была определена как отличная, согласно шкале экспертной оценки AUC.

Таким образом, у детей с ВП высокая концентрация СП-Д в лаважной жидкости играет защитную роль в плане формирования БЛД. Защитное действие реализуется за счет прямого антиинфекционного действия этого белка (в результате способности СП-Д связываться с поверхностью микробной стенки и, тем самым, облегчать процесс опсонизации и последующего фагоцитоза патогенов), а также ингибирования высвобождения провоспалительных цитокинов, роль которых известна в патогенезе БЛД и участии в альвеоляризации [Ашерова И. К. и др., 2020, Пожарищенская В. К., 2017].

Белок клеток Клара (БКК) выполняет противовоспалительную, иммуномодулирующую и восстанавливающую функции дыхательных путей. Наше исследование показало, что концентрация БКК как в БАЛЖ, так и в сыворотке крови на 3-й д.ж. было больше у детей с ВП (таблица 4).

Таблица 4 - Концентрация белка клеток Клара у обследованных новорожденных

Биологическая жидкость	Группы обследованных детей		Достоверность различий, р
	1 группа, нг/мл	2 группа, нг/мл	
БАЛЖ	117,95 [70,8; 130,7]	70,25 [69,26; 80,29]	0,041
Сыворотка крови, 3-й д.ж.	2,72 [1,45; 4,35]	1,98 [0,9; 2,33]	0,018
Сыворотка крови, 1 месяц жизни	0,87 [0,38; 1,32]	0,62 [0,23; 0,79]	0,38

Учитывая функции изучаемого белка, увеличение синтеза БКК у детей с ВП происходило в ответ на воспаление легочной ткани и имело защитное действие. Противовоспалительное действие БКК реализуется путем ингибирования активности различных провоспалительных факторов [Lesur O., 1995]. Поскольку БКК свободно проходит через альвеолярно-капиллярную мембрану и элиминируется почками, более высокое содержание этого протеина в сыворотке крови у детей с ВП, в сравнении с детьми без ВП, закономерно.

Анализ динамики концентрации БКК в сыворотке крови к концу 1 месяца жизни выявил, что у детей с ВП происходило снижение уровня этого белка, по сравнению с исходным как в группе детей с ВП ($p=0,004$), что, возможно, связано с устранением инфекционных патогенов, так и в группе детей с РДС ($p=0,01$).

Мы провели анализ содержания БКК в БАЛЖ, а также сыворотке крови в раннем неонатальном периоде в группе детей с ВП в зависимости от исхода заболевания и выявили, что концентрация этого протеина у детей, которые в последующем сформировали БЛД, была меньше, чем у детей, выздоровевших от пневмонии. Так, в БАЛЖ, концентрация БКК у детей с БЛД составила 35,18 [28,2; 67,0] нг/мл против 129,8 [101,8; 130,8] нг/мл у детей без БЛД, $p=0,035$; в сыворотке крови на 3 д.ж. - 1,45 [1,35; 2,12] нг/мл и 3,75 [2,98; 4,35] нг/мл с БЛД и без БЛД соответственно, $p=0,01$. Однако к концу 1 месяца жизни различий в содержании этого белка в сыворотке крови в группах не было: 0,41 [0,38; 0,97] нг/мл в 1 группе и 1,01 [0,036; 2,59] во 2 группе, $p=0,42$, что может быть

объяснено тем, что наибольший вклад в повреждение легких, приводящее к формированию БЛД, имеет именно перинатальное воздействие инфекции, отражением которой является высокий уровень БКК, которое совместно с инвазивной механической вентиляцией легких, воздействием гипероксии, генетическими факторами является пусковым фактором, инициируя сигнальные пути иммунного каскада и вызывая иммунную дисрегуляцию, приводя к стойким структурным и функциональным изменениям в легких [Balany J., 2015].

Полученные результаты подтверждают, что высокая концентрация БКК у детей с ВП имеет протективное значение. Его низкое содержание у детей этой группы способствует формированию БЛД. Вероятно, защитное действие БКК реализуется за счет антипротеазной активности этого белка в отношении эластазы полиморфноядерных лейкоцитов человека [Lesur O., 1995], поскольку избыточная продукция эластазы нейтрофилами является одним из важных факторов формирования фиброза легких, что лежит в основе БЛД [Аверьянов, А. В., 2006]. Другой механизм, который может приводить к развитию БЛД в исходе врожденной пневмонии при низком содержании БКК – избыточный синтез секреторной фосфолипазы А2, поскольку БКК блокирует этот фермент.

Учитывая функции секреторной фосфолипазы А2, ее высокая концентрация в фарингеальном аспирате может отражать интенсивность воспалительных процессов в легких, что может иметь негативный эффект за счет разрушения липидного компонента мембран клеток легочной ткани и непосредственного разрушения сурфактанта и способствовать формированию БЛД. Мы провели исследование содержания секреторной фосфолипазы А2 у новорожденных в фарингеальном аспирате и сыворотке крови и установили, что при ВП ее содержание в фарингеальном аспирате больше, чем у детей без таковой: 76,66 [64,0;89,9] пг/мл и 55,34 [48,8;77,7] пг/мл в группах соответственно, $p=0,000$. При этом в сыворотке крови содержание этого фермента в исследуемых группах статистически значимо не различалось.

По результатам исследования был разработан способ прогнозирования БЛД у новорожденных с ВП (патент №2439569). При концентрации БКК в БАЛЖ

менее 53 нг/мл прогнозируют формирование БЛД у детей с ВП. Чувствительность способа составила 80,6%, специфичность 80,0%, точность - 80,4%. Внедрение данного способа в практику является перспективным, поскольку в настоящее время проводятся исследования по синтезу рекомбинантного белка клеток Клара, и полученные нами данные могут быть критериями для применения синтетического БКК у глубоко недоношенных детей с целью профилактики формирования БЛД.

С учетом роста в последнее время резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, все большую значимость приобретает использование альтернативных препаратов с антибактериальным эффектом. В этом плане перспективными являются антимикробные пептиды, которые вырабатываются в организме человека, и в настоящее время ведутся активные разработки их синтетических аналогов. Одним из представителей антимикробных пептидов является кателицидин LL37. Мы изучили его концентрацию у 61 ребенка с ВП (1 группа) и у 43 детей без ВП (2 группа) (таблица 5).

Таблица 5 - Концентрация кателицидина LL37 у обследованных новорожденных

Биологическая жидкость	Группы обследованных детей		Достоверность различий, р
	1 группа, нг/мл	2 группа, нг/мл	
Фарингеальный аспират	10,55 [8,11; 21,24]	6,63 [3,32; 9,52]	0,008
Сыворотка крови, 1 д.ж.	1,52 [0,31;4,38]	1,68 [0,53;4,88]	0,61
Сыворотка крови 1 месяц жизни	6,87 [4,05;14,55]	7,17 [4,56;11,85]	0,87

Повышение концентрации кателицидина LL 37 в фарингеальном аспирате при ВП, по нашему мнению, связано с активацией локального иммунитета в ответ на воспаление и имело защитный характер. Реализация противовоспалительного действия этого пептида связана с прямым его воздействием на фосфолипиды мембран инфекционных агентов с образование трансмембранных пор и лизисом патогенов [Yin L. M., 2012] и различными модулирующими свойствами в

отношении иммунной системы [Chen X., 2013].

Оценка концентрации КЦ LL37 на 1 д.ж. в сыворотке крови не показала статистически значимых различий у обследованных новорожденных. В динамике неонатального периода отмечалось увеличение этого показателя в сыворотке крови в обеих группах без значимого различия между группами. Это обстоятельство может быть связано с тем, что у преждевременно родившихся детей функциональная активность нейтрофилов, которые также вырабатывают антимикробные пептиды, снижена [Мухин В. Е., 2020], а после рождения на фоне воздействия различных факторов внешней среды (в т.ч. антигенных), происходит усиление выработки антимикробных пептидов. Таким образом, полученные нами данные об увеличении содержания в крови КЦ LL37 к концу неонатального периода у преждевременно родившихся детей могут свидетельствовать, в том числе, об увеличении, сниженной при рождении, функциональной активности нейтрофилов к концу неонатального периода.

Концентрация КЦ LL37 как в фарингеальном аспирате, так и в сыворотке крови у детей с ВП зависела от исходов заболевания (таблица 6): наименьшее содержание изучаемого пептида было у умерших детей, наибольшее – у детей, сформировавших БЛД, средние значения - у детей, выздоровевших от ВП.

Таблица 6 – Содержание КЦ LL37 в зависимости от исхода врожденной пневмонии

Биологическая жидкость	Дети, выздоровевшие от ВП	Дети, сформировавшие БЛД	Дети, умершие от ВП
Фарингеальный аспират, нг/мл	10,98 [8,3; 19,02]*	28,25 [22,85; 36,04]**	10,98 [8,3; 19,02]
Сыворотка крови, нг/мл	1,43 [0,37; 6,26]*	11,52 [3,71; 13,95]**	1,43 [0,37; 6,26]

*- p<0,05 между детьми, выздоровевшими от ВП и детьми, умершими от ВП

**- p<0,05 между детьми, сформировавшими БЛД и детьми, умершими от ВП

Учитывая, что концентрация КЦ LL37 сопряжена с ответом иммунной системы на воспаление, вероятно, что при летальном исходе выработка этого пептида была недостаточной, при формировании БЛД – чрезмерной. Наши

выводы базируются на патофизиологических механизмах действия данного пептида, поскольку направленность иммунного ответа (провоспалительный или противовоспалительный) при воздействии КЦ LL37 зависит от окружающего клеточного контекста, а также дозы самого пептида. Научные исследования показали, что эпителий дыхательных путей более чувствителен к умеренным дозам КЦ LL37 [J. Säll, 2013], что подтвердилось и в нашем исследовании. При этом избыточная экспрессия КЦ LL37 может оказывать провоспалительные эффекты [Kahlenberg, J. M., 2013], что имеет значение в формировании БЛД.

Проведенный ROC-анализ также подтвердил, что концентрация КЦ LL37 сопряжена с исходом ВП. Расчет отношения шансов выявил увеличение риска наступления летального исхода у детей с ВП при содержании КЦ LL 37 в фарингеальном аспирате менее 10,2 нг/мл ($OR=13,5$, 95%-й ДИ 1,9–96,5). Разработан способ прогнозирования исходов ВП у глубоко недоношенных детей (патент №2543343): при концентрации КЦ LL 37 в фарингеальном аспирате меньше 10,2 нг/мл прогнозируют летальный исход. Специфичность способа составила 90%, точность - 80%, чувствительность – 77%.

Исследование полиморфизма генов системы детоксикации и главного комплекса гистосовместимости у глубоко недоношенных новорожденных

С целью выявления причастности полиморфизма генов системы детоксикации глутатион-S-трансфераз и главного комплекса гистосовместимости HLA II класса к формированию врожденной пневмонии и ее исходов проведено молекулярно-генетическое исследование у 103 детей: у 61 ребенка в группе детей с ВП, у 42 детей в группе без ВП.

Встречаемость низкофункциональных аллелей *GSTT1*, *GSTM1* и генотипа, гомозиготного по негативным аллелям в генах *GSTM1* и *GSTT1* системы детоксикации глутатион-S-трансфераз у глубоко недоношенных детей независимо от наличия/отсутствия ВП была одинаковой.

Анализ частоты аллелей и генотипов в локусах *DRB1*, *DQA1* и *DQB1* главного комплекса гистосовместимости HLA II класса выявил между

обследованными контингентами статистически значимые различия: установлено, что у детей с ВП чаще, чем у детей без таковой, в генотипе присутствуют аллели *DRB1*04* (15,8% в 1 группе и 6,0% во 2 группе, $p=0,04$, $OR=2,77$, 95%-й ДИ (1,09–7,03) и *DRB1*15* (18,3% в 1 группе и 8,3% во 2 группе, $p=0,04$, $OR=2,36$, 95%-й ДИ (1,02–5,44)).

Анализ генотипических частот показал, что генотип *DQB1*0302/0602* был выявлен только у детей с ВП (в 11,5% случаев, $p=0,023$, $OR=11,69$, 95%-й ДИ (1,40–97,42)). Вероятно, это может говорить об ассоциации между данным генотипом и повышенным риском развития данной патологии.

У детей без ВП чаще, чем у детей с ВП, в генотипе определялись аллели *DRB1*13* (12,5% случаев в 1 группе и в 27,4% случаев во 2 группе, $p=0,007$, $OR=0,38$, 95%-й ДИ (0,19–0,77)); *DQA1*0103* (28,8 и 15,3% соответственно, $p=0,021$, $OR=0,45$, 95%-й ДИ (0,23–0,89)) и *DQB1*0501* (19,0 и 8,2% соответственно, $p=0,02$, $OR=0,39$, 95%-й ДИ (0,17–0,87)). Это допускает рассматривать данные особенности генотипа ребенка в качестве протективного фактора относительно риска развития ВП. У детей 2 группы, также, чаще были выявлены генотипы *DRB1*13/13* ($p=0,013$); *DQA1*0101/0103* ($p=0,027$) и *DQB1*0501/0602* ($p=0,022$), а также сочетанное присутствие в генотипе аллелей *GSTM1 + GSTT1 + DRB1*13 DQA1*0501 DQB1*0301* ($p=0,032$), что позволяет рассматривать эти данные как наследственный протективный фактор в отношении риска развития ВП.

Проведенный анализ результатов исследования полиморфизма генов семейства глутатион-S-трансфераз у 50 глубоко недоношенных детей, сформировавших БЛД, выявил аллельные варианты, ассоциированные с повышенным риском развития данной патологии. Так, у детей с БЛД статистически значимо чаще, чем у детей без БЛД, встречались «нулевые» варианты генов *GSTM1* и *GSTT1*, при этом сочетанное присутствие делеционных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* было отмечено только у детей с БЛД. Напротив, наличие аллелей *GSTM1 +* и *GSTT1 +* и их сочетанное присутствие в генотипе статистически значимо чаще было диагностировано у детей без БЛД, что может

предположительно указывать на их протективное значение в плане формирования хронических заболеваний бронхолегочной системы.

Проведенное нами генетическое исследование показало причастность полиморфизма генов системы детоксикации и HLA II класса к формированию неблагоприятного исхода, к которым мы относили летальный исход или формирование инвалидности со стойким нарушением здоровья. Так, у детей с неблагоприятным исходом чаще в генотипе присутствовала аллель *DQA1*0301* (28,6 и 14,9% соответственно, $p=0,041$, $OR=2,29$, 95%-й ДИ (1,035-5,080)). Генотип *GSTM1+/+ GSTT1+/+ DRB1*13 DQA1*0301 DQB1*0602* определялся только у пациентов с неблагоприятным исходом (0 и 10,0% соответственно, $p=0,041$, $OR=20,95$, 95%-й ДИ (2,49-175,6)).

Были выявлены особенности генотипа у умерших детей: наличие аллеля *DQA1*0401* было отмечено чаще у детей с летальным исходом ($p=0,014$), а наличие генотипов *GSTM1 - GSTT1 +/+ DRB1*11 DQA1*0501 DQB1* 0301* и *GSTM1 - GSTT1+/+ DRB1*15 DQA1*0102 DQB1*0602* в 17 раз увеличивало риск наступления летального исхода.

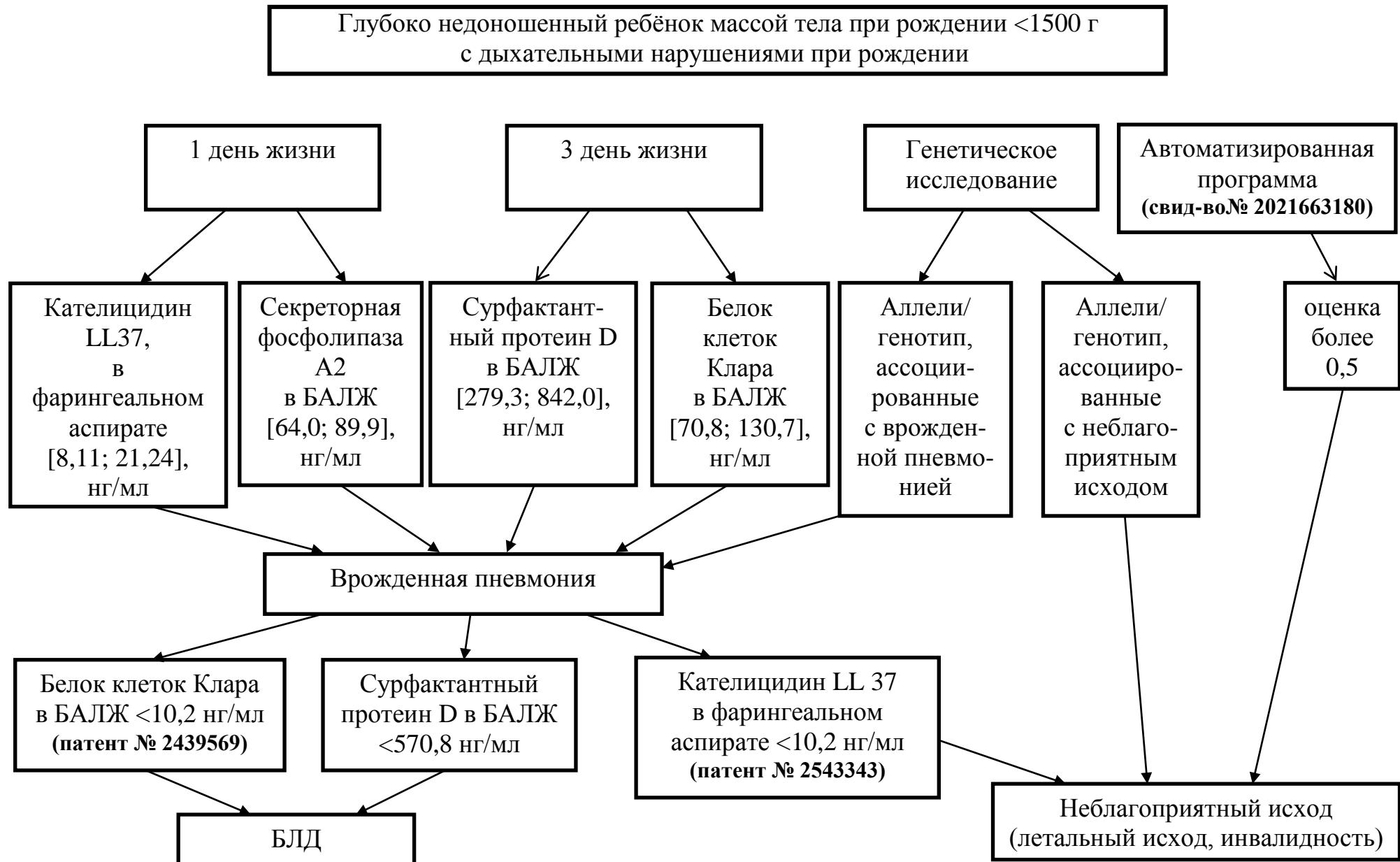
Таким образом, установлено, что развитие ВП и её исходов, в том числе неблагоприятных, у детей с респираторной патологией ассоциировано с определенными полиморфными вариантами генов системы детоксикации (семейства глутатион-S-трансфераз) и HLA II класса. Для подтверждения предиктивности выявленных полиморфизмов перспективно продолжить исследования для определения таргетных белков и возможностей воздействия на продукты измененных генов для разработки схем индивидуального лечения.

Проведенное исследование выявило новые биохимические и молекулярно – генетические механизмы развития врожденной пневмонии и ее исходов у глубоко недоношенных детей. На основании полученных данных, а также уточненных клинических факторов риска, разработаны алгоритм прогнозирования и диагностики врожденной пневмонии и ее исходов у глубоко недоношенных детей и автоматизированная программа прогнозирования неблагоприятного исхода перинатальной патологии у данной категории пациентов (схемы 1,2).

Схема 1. НОВЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ И ЕЕ ИСХОДОВ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ



Схема 2. АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДОВ
ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ



Выводы

1. Дети с врожденной пневмонией чаще, в отличие от детей без врожденной пневмонии, рождаются на более ранних сроках гестации, в состоянии тяжелой асфиксии, имеют более низкую оценку по шкале Апгар к концу 1-й и 5-й минуты жизни, требуют повторного введения сурфактанта. У них чаще диагностируют церебральную ишемию 3-й степени и внутрижелудочковые кровоизлияния (в том числе ВЖК II степени, САК), тяжелую анемию, гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток, ретинопатию недоношенных, бронхолегочную дисплазию и летальный исход.

При патоморфологическом исследовании плацент ведущими изменениями в обеих группах были острое и хроническое воспаление в сочетании с нарушениями маточно-плацентарного кровообращения на фоне слабо выраженных компенсаторных процессов в ней.

2. К трехлетнему возрасту 59,7% детей с врожденной пневмонией и 83,0% детей без врожденной пневмонии являются практически здоровыми. Дети, перенесшие врожденную пневмонию, в возрасте 3 лет чаще, чем дети без врожденной пневмонии, имеют III группу здоровья и более высокие показатели инвалидности.

3. При врожденной пневмонии в раннем неонатальном периоде имеет место более высокая концентрация сурфактантного протеина D и белка клеток Клара в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, по сравнению с детьми без врожденной пневмонии. У детей с врожденной пневмонией низкая концентрация этих протеинов как в БАЛЖ, так и в сыворотке крови сопряжена с развитием у них БЛД. У пациентов, перенесших врожденную пневмонию, в возрасте 1 месяц отмечается значительное снижение концентрации пневмопротеинов в сыворотке крови.

Низкое содержание сурфактантного протеина D и белка клеток Клара в БАЛЖ у глубоко недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией

имеет прогностическое значение и ассоциировано с формированием бронхолегочной дисплазии.

4. У глубоко недоношенных детей с врожденной пневмонией в раннем неонатальном периоде содержание кателицидина LL37 и секреторной фосфолипазы А2 в фарингеальном аспирате выше, чем у детей без врожденной пневмонии. В динамике неонатального периода отмечается увеличение содержания кателицидина LL37 в сыворотке крови в обеих группах.

Низкая концентрация кателицидина LL 37 в фарингеальном аспирате в 13,5 раз увеличивает риск летального исхода от врожденной пневмонии у глубоко недоношенных новорожденных.

5. Молекулярно-генетическими факторами риска развития врожденной пневмонии являются: присутствие в генотипе аллелей *DRB1*04* и *DRB1*15*, а также генотипа *DQB1*0302/0602*.

Наличие в генотипе аллелей *DRB1*13*, *DQA1*0103*, *DQB1*0501*, генотипов *DRB1*13/13*; *DQA1*0101/0103*; *DQB1*0501/0602*; *GSTM1 +/+ GSTT1 +/+ DRB1*13 DQA1*0501 DQB1*0301* имеет протективный характер в плане развития данной патологии.

Наличие в генотипе ребенка вариантов генов *GSTM1 0/0* и *GSTT1 0/0*, а также их сочетанное присутствие является маркером предрасположенности к формированию БЛД в исходе дыхательных нарушений у глубоко недоношенных новорожденных.

6. Наличие аллеля *DQA1*0301* и генотипа *GSTM1+/+ GSTT1+/+ DRB1*13 DQA1*0301 DQB1*0602* увеличивает риск летального исхода и инвалидности со стойким нарушением здоровья у обследованных детей. Наличие аллеля *DQA1*0401* и генотипов *GSTM1 - GSTT1 +/+ DRB1*11 DQA1*0501 DQB1* 0301* и *GSTM1 - GSTT1+/+ DRB1*15 DQA1*0102 DQB1*0602* ассоциировано с наступлением летального исхода у глубоко недоношенных детей.

7. На основании установленных факторов риска (врожденная пневмония, длительный безводный период, оценка по шкале Апгар в конце 1-ой и 5-ой минуты жизни, оценка по шкале Сильверман, ЭНМТ, длительность ИВЛ в часах,

ГЗ ФАП), а также гестационного возраста, массы и длины тела при рождении с использованием технологий искусственного интеллекта разработана прогностическая модель (автоматизированная программа) летального исхода и инвалидности со стойким нарушением здоровья у недоношенных новорожденных гестационным возрастом менее 32 недель, массой тела при рождении менее 1500 г., с дыхательными нарушениями при рождении.

8. Разработан алгоритм диагностики врожденной пневмонии и прогнозирования исходов перинатальной патологии у глубоко недоношенных новорожденных, включающий определение содержания сурфактантного протеина D и белка клеток Клара в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и сыворотке крови; кателицидина LL 37 и секреторной фосфолипазы А2 в фарингеальном аспирате и сыворотке крови, исследование полиморфизма генов системы детоксикации и HLA II класса и автоматизированную программу.

Практические рекомендации

1. В качестве дополнительного критерия диагностики врожденной пневмонии у детей, родившихся сроком гестации менее 32 недель и массой тела при рождении менее 1500г. целесообразно проводить оценку концентрации сурфактантного протеина D и белка клеток Клара в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и сыворотке крови, а также кателицидина LL 37 и секреторной фосфолипазы А2 в фарингеальном аспирате и сыворотке крови в раннем неонатальном периоде.
2. С целью прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии у новорожденных, родившихся сроком гестации менее 32 недель и массой тела при рождении менее 1500г рекомендуется исследовать концентрацию белка клеток Клара на 3-й день жизни в бронхоальвеолярной лаважной жидкости. При концентрации этого белка менее 53 нг/мл прогнозируют возникновение бронхолегочной дисплазии.
3. С целью прогнозирования исходов врожденной пневмонии у новорожденных, родившихся сроком гестации менее 32 недель и массой тела при рождении менее 1500г, рекомендуется определение в 1-е сутки жизни в

фарингеальном аспирате концентрации кателицидина LL 37. При его концентрации менее 10,2 нг/мл прогнозируют летальный исход.

4. Целесообразно новорожденным, родившимся гестационным возрастом менее 32 недель и массой тела при рождении менее 1500г, проводить молекулярно-генетическое тестирование генов системы детоксикации *GSTM1* и *GSTT1* и главного комплекса гистосовместимости HLA II класса (*DRB1*, *DQA1* и *DQB1*) для определения особенностей генотипа в указанных локусах с целью персонификации тактики лечебно-диагностических мероприятий и предупреждения неблагоприятных исходов заболеваний.

5. Разработанную автоматизированную программу рекомендуется использовать для прогнозирования неблагоприятных исходов у глубоко недоношенных детей с респираторной патологией с целью разработки схем персонифицированного лечения.

6. Разработанный алгоритм диагностики врожденной пневмонии и прогнозирования исходов перинатальной патологии у глубоко недоношенных детей рекомендуется к применению в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Частота бронхолегочной дисплазии у глубоконедоношенных новорожденных в Ивановской области / Т.В. Чаша, М.Э. Беликова, **Н.А. Шилова**, А.Г. Хорошилова // Вопросы практической педиатрии. – 2009. – Т. 4, Приложение № 1. – С. 72–73.
2. Содержание сурфактантного протеина Д в бронхоальвеолярной лаважной жидкости и плазме крови у глубоконедоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями / А.Г. Хорошилова, **Н.А. Шилова**, Т.В. Чаша и др. // Врач-аспирант. – 2010. – № 4.1(41). – С. 216–220.
3. Хорошилова А.Г. Содержание сурфактантного протеина Д в плазме крови и бронхоальвеолярной лаважной жидкости у глубоко недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями / А.Г. Хорошилова, **Н.А. Шилова** // Неделя науки-2010: материалы научно-практической конференции студентов и молодых ученых ИвГМА. – Иваново, 2010. – С. 166.
4. Содержание сурфактантного протеина Д и белка клеток Клара в плазме крови у глубоконедоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями / **Н.А. Шилова**, Т.В. Чаша, А.Г. Хорошилова и др. // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т. 13, № 4(52). – С. 222–224.
5. **Шилова, Н.А.** Особенности содержания сурфактантного протеина Д в плазме крови у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой телда при рождении / Н.А. Шилова, Т.В. Чаша, А.Г. Хорошилова // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы 9-го конгресса. – Москва, 2010. – С. 219.

6. **Шилова, Н.А.** Содержание белка клеток Клара в плазме крови у недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями / Н.А. Шилова, А.Г. Хорошилова // Репродуктивное здоровье нового поколения: сборник научных трудов. – Иваново: ОАО «Издательство «Иваново», 2010. – С. 381–382.
7. **Шилова, Н.А.** Содержание пневмопротеинов у детей с дыхательными расстройствами, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела / Н.А. Шилова, Т.В. Чаша, А.Г. Хорошилова // Современная перинатология: организация, технологии и качество: материалы V Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5, Приложение № 1. – С. 94.
8. **Шилова, Н.А.** Бронхолегочная дисплазия: факторы риска, прогнозирование, профилактика / Н.А. Шилова, Т.В. Чаша, М.А. Родина // Материалы I съезда детских врачей Ивановской области. – Иваново, 2011. – С. 26–27.
9. Исследование сурфактантного протеина Д у глубоко недоношенных новорожденных с дыхательными расстройствами / **Н.А. Шилова**, Т.В. Чаша, Г.Н. Кузьменко, И.Г. Попова // Актуальные вопросы педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2011. – № 2(8). – С. 65–67.
10. Хорошилова, А.Г. Пневмопротеины при различных формах дыхательных расстройств у глубоконедоношенных детей / А.Г. Хорошилова, **Н.А. Шилова**, Т.В. Чаша // Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии: материалы IV Всероссийского образовательного конгресса. – Москва, 2011. – С. 201–203.
11. Клиническая характеристика детей с бронхолегочной дисплазией / С.С. Межинский, **Н.А. Шилова**, Т.В. Чаша и др. // Материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине. – Москва, 2011. – С. 113.
12. Прогнозирование риска развития бронхолегочной дисплазии у новорожденных на основе исследования белка клеток Клара / **Н.А. Шилова**, Т.В. Чаша, А.Г. Хорошилова, И.Г. Попова // Здоровая женщина-здоровый новорожденный: материалы VI Междисциплинарной конференции по акушерству, перинатологии, неонатологии // Бюллетень ФЦСКЭ им. В.А. Алмазова. – 2011. – Приложение № 4. – С. 127–128.
13. Содержание белка клеток Клара у глубоконедоношенных новорожденных с дыхательными расстройствами / **Н.А. Шилова**, Т.В. Чаша, Г.Н. Кузьменко и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 7. – С. 15–17.
14. **Шилова, Н.А.** Содержание сурфактантного протеина Д в бронхоальвеолярной жидкости у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / Н.А. Шилова, Т.В. Чаша, А.Г. Хорошилова // Российский иммунологический журнал. – 2012. – Т. 6(14), № 2(1). – С. 193–194.
15. **Шилова, Н.А.** Способ прогнозирования бронхолегочной дисплазии у новорожденных / Н.А. Шилова, Т.В. Чаша, И.Г. Попова // Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы XI Конгресса // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 57, № 5(2). – С. 197.
16. **Шилова, Н.А.** Содержание сурфактантного протеина Д у глубоконедоношенных детей в неонатальном периоде / Н.А. Шилова, Т.В. Чаша, Г.Н. Кузьменко // Актуальные проблемы педиатрии: материалы XVI Конгресса педиатров России. – Москва, 2012. – С. 865.
17. Клиническое значение исследования пневмопротеинов у глубоконедоношенных детей / **Н.А. Шилова**, Т.В. Чаша, И.Г. Попова, А.Г. Хорошилова // Российский педиатрический журнал. – 2013. – № 1. – С. 28–31.
18. Родина, М.А. Динамика содержания кателицидина LL37 у глубоконедоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями в неонатальном периоде / М.А. Родина, **Н.А. Шилова** // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7(16), № 2-3. – С. 317–318.
19. **Шилова, Н.А.** Уровень белка клеток Клара у глубоконедоношенных детей с врожденной пневмонией в динамике неонатального периода / Н.А. Шилова, Т.В. Чаша, Н.В. Харламова // Российский иммунологический журнал. – 2013. – Т. 7(16), № 2-3. – С. 321.

20. Содержание кателицидина LL 37 у новорожденных с респираторными нарушениями / **Н.А. Шилова**, Т.В. Чаша, М.А. Родина, И.Г. Попова // Мать и дитя: материалы XIV Всероссийского научного форума. – Москва, 2013. – С. 466.
21. Особенности полиморфизма генов HLA II класса у глубоконедоношенных новорожденных с респираторной патологией / С.С. Межинский, Т.В. Чаша, И.Н. Фетисова, С.Ю. Ратникова, **Н.А. Шилова**, Н.С. Фетисов // Сборник материалов 2-го съезда детских врачей Ивановской области. – Иваново, 2013. – С. 56–57.
22. Родина, М.А. Содержание антимикробных пептидов (кателицидина LL37) у глубоконедоношенных новорожденных с различными формами дыхательных расстройств / М.А. Родина, **Н.А. Шилова**, Т.В. Чаша // Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии: материалы VI Всероссийского образовательного конгресса. – Москва, 2013. – С. 100–101.
23. Особенности содержания кателицидина LL37 в фарингеальном аспирате у глубоконедоношенных новорожденных с различными исходами внутриутробной пневмонии / **Н.А. Шилова**, М.А. Родина, Т.В. Чаша, И.Г. Попова // XXIII национальный конгресс по болезням органов дыхания: сборник трудов конгресса. – Казань, 2013. – С. 108–109.
24. Содержание антимикробного пептида кателицидина LL37 у глубоконедоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и врожденной пневмонией / **Н.А. Шилова**, Т.В. Чаша, А.И. Малышкина и др. // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского**. – 2014. – Т. 93, № 1. – С. 7–10.
25. Содержание антимикробного пептида кателицидина у глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией / **Н.А. Шилова**, Т.В. Чаша, А.И. Малышкина и др. // **Российский педиатрический журнал**. – 2014. – № 2. – С. 15–17.
26. Содержание антимикробного пептида в динамике неонатального периода у недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями / **Н.А. Шилова**, Т.В. Чаша, М.А. Родина, Г.Н. Кузьменко // Современные проблемы иммунофармакологии, биотехнологии и цитокиновой регуляции: материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 40-летию ФГУП «ГОС. НИИ ОЧБ» ФМБА России // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 133.
27. Роль генов HLA II класса у глубоконедоношенных новорожденных с дыхательной патологией / С.С. Межинский, **Н.А. Шилова**, Т.В. Чаша и др. // Актуальные проблемы педиатрии: сборник материалов XII конгресса педиатров России с международным участием. – Москва, 2014. – С. 212.
28. Генетические факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у глубоконедоношенных новорожденных / И.Н. Фетисова, С.С. Межинский, **Н.А. Шилова** и др. // Молекулярная диагностика 2014: сборник трудов VIII всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Т. 2. Раздел 8. – Москва, 2014. – С. 197.
29. Перспективы исследования кателицидина у глубоконедоношенных новорожденных / **Н.А. Шилова**, М.А. Родина, Т.В. Чаша, И.Г. Попова // Дни иммунологии в Санкт-Петербурге: материалы XV Всероссийского научного форума с международным участием имени академика В.И. Иоффе // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № S. – С. 241.
30. Полиморфизм генов HLA II класса у недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями / С.С. Межинский, **Н.А. Шилова**, Т.В. Чаша и др. // Тезисы VII Ежегодной научной конференции молодых ученых и специалистов // Трансляционная медицина. – 2015. – № 2. – С. 59.
31. Пневмопротеины при врожденной пневмонии и РДС / **Н.А. Шилова**, Т.В. Чаша, Г.Н. Кузьменко, А.Г. Хорошилова // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т. 9(18), № 2 (1). – С. 439–440.
32. Протекция респираторной системы у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / **Н.А. Шилова**, Н.В. Харламова, Т.В. Чаша и др. // **Медицинский совет**. – 2015. – № 9. – С. 110–111.
33. Анализ прогностической значимости антимикробного пептида кателицидина LL37 у

- глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией / М.А. Ананьева, Т.В. Чаша, **Н.А. Шилова** и др. // Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии: сборник научных трудов / под ред. А.И. Малышкиной, С.Б. Назарова. – Иваново: «Издательство МИК», 2015. – С. 124–128.
34. Динамика физического развития детей, родившихся на 22-27-ой неделе беременности / **Н.А. Шилова**, Н.В. Харламова, Т.В. Чаша и др. // Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству: материалы II Общероссийской конференции с международным участием. – СПб., 2016. – С. 42–43.
35. Особенности анамнеза матерей глубоконедоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями инфекционной и неинфекционной этиологии / М.А. Ананьева, **Н.А. Шилова**, Т.В. Чаша и др. // **Российский вестник акушера-гинеколога**. – 2016. – Т. 16, № 5. – С. 71–75.
36. Гены системы детоксикации у глубоконедоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией / С.С. Межинский, И.Н. Фетисова, Т.В. Чаша, **Н.А. Шилова** и др. // Актуальные проблемы педиатрии: сборник тезисов XVIII Съезда педиатров России. – Москва, 2017. – С. 185.
37. Полиморфизм генов системы детоксикации у глубоко недоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией / С.С. Межинский, И.Н. Фетисова, Т.В. Чаша, **Н.А. Шилова** и др. // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. – Иваново, 2017. – С. 70–71.
38. Особенности физического развития детей с бронхолегочной дисплазией / **Н.А. Шилова**, С.С. Межинский, Н.В. Харламова, Т.В. Чаша // Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии: тезисы докладов X Всероссийского образовательного конгресса. – Москва, 2017. – С. 67–69.
39. **Шилова, Н.А.** Секреторная активность стволовых клеток бронхолегочной системы у глубоконедоношенных новорожденных / Н.А. Шилова, Т.В. Чаша, Г.Н. Кузьменко // Материалы III национального конгресса по регенеративной медицине // Гены & Клетки. – 2017. – Т. XII, № 3. – С. 269–270.
40. **Шилова, Н.А.** Физическое развитие глубоконедоношенных детей с различной респираторной патологией в динамике неонатального периода / Н.А. Шилова, С.С. Межинский, М.А. Родина // Детская медицина Северо-Запада. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 358–359.
41. Частота и исходы ретинопатии у глубоконедоношенных новорожденных в условиях оказания специализированной медицинской помощи / **Н.А. Шилова**, Н.В. Харламова, Ю.А. Фисюк и др. // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 51–54.
42. Полиморфизм генов системы детоксикации у глубоко недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией / С.С. Межинский, **Н.А. Шилова**, Т.В. Чаша и др. // **Клиническая лабораторная диагностика**. – 2018. – Т. 63, № 10. – С. 658–660.
43. Роль агрессивных факторов респираторной поддержки в формировании бронхолегочной дисплазии у глубоконедоношенных новорожденных / С.С. Межинский, **Н.А. Шилова**, Н.В. Харламова и др. // **Неонатология: новости, мнения, обучение**. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 12–20.
44. **Шилова, Н.А.** Комплексная оценка состояния здоровья детей к 3-летнему возрасту, родившихся глубоконедоношенными / Н.А. Шилова, Т.В. Чаша, М.А. Ананьева // **Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского**. – 2020. – Т. 99, № 1. – С. 76–80.
45. Полиморфизм генов системы детоксикации и главного комплекса гистосовместимости HLA II класса у глубоконедоношенных детей с врожденной пневмонией / **Н.А. Шилова**, И.Н. Фетисова, С.С. Межинский и др. // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2020. – Т. 65, № 5. – С. 47–52.
46. **Шилова, Н.А.** Сравнительная характеристика патоморфологических изменений в плацентах глубоконедоношенных детей с врожденной пневмонией и РДС / Н.А. Шилова, Л.В. Кулида // Анестезиология и реаниматология в акушерстве и неонатологии: материалы конгресса. – Москва, 2020. – С. 79–81.

47. Изучение полиморфизма генов системы детоксикации и HLA II класса у глубоконедоношенных детей с неблагоприятным исходом / Н.А. Шилова, И.Н. Фетисова, Н.В. Харламова и др. // Геномная медицина впренатальной диагностике, генетическом паспорте и в генной терапии: сборник научных трудов / под ред. В.С. Баранова, А.С. Глотова. – Новосибирск: Академиздат, 2020. – С. 150–153.
48. Уровень кателицидина LL-37 при врожденной пневмонии / Н.А. Шилова, М.А. Ананьева, Н.В. Харламова, И.Г. Попова // Актуальные проблемы педиатрии: тезисы XXIII Конгресса педиатров России с международным участием // Российский педиатрический журнал. – 2021. – № 2(1). – С. 65.
49. Шилова, Н.А. Содержание секреторной фосфолипазы А2 при врожденной пневмонии у глубоконедоношенных детей / Н.А. Шилова, Н.В. Харламова, Г.Н. Кузьменко // Актуальные проблемы педиатрии: тезисы XXIII Конгресса педиатров России с международным участием // Российский педиатрический журнал. – 2021. – № 2(1). – С. 66.
50. Этиология и патогенез врожденной пневмонии. Особенности у недоношенных детей / Н.А. Шилова, А.В. Андреев, Н.В. Харламова и др. // Акушерство и гинекология. – 2021. – № 2. – С. 40–47.
51. Шилова, Н.А. Перинатальная патология и ее исходы к трехлетнему возрасту у глубоконедоношенных детей с дыхательными нарушениями / Н.А. Шилова, А.В. Андреев, Н.В. Харламова // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16, № 1. – С. 23–28.
52. Факторы риска развития внутрижелудочных кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных с респираторным дистресс синдромом / А.В. Андреев, Н.В. Харламова, Н.А. Шилова, А.А. Песенкина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 5. – С. 49–55.
53. Особенности генотипа глубоконедоношенных детей с неблагоприятным исходом / Н.А. Шилова, И.Н. Фетисова, С.С. Межинский и др. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 1. – С. 21–26.

Список сокращений и условных обозначений

БАЛЖ – бронхоальвеолярная лаважная жидкость
 БКК – белок клеток Клара
 БЛД – бронхолегочная дисплазия
 ВЖК – внутрижелудочные кровоизлияния
 ВП – врожденная пневмония
 ГВ – гестационный возраст
 ГЗФАП – гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток
 ДИ – доверительный интервал
 ДН – дыхательная недостаточность
 ДЦП – детский церебральный паралич
 ИВЛ – искусственная вентиляция легких
 ИФА – иммуноферментный анализ
 КЦ LL37 – кателицидин LL37
 НПР – нервно-психическое развитие
 ОАП – открытый артериальный проток
 ОНМТ – очень низкая масса тела
 ОПННД – отделение патологии новорожденных и недоношенных детей
 ОРИТН – отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
 ОШ – отношение шансов
 ПВЛ – перивентрикулярная лейкомаляция
 ПП ЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы
 РДС – респираторный дистресс-синдром
 РН – ретинопатия недоношенных
 САК – субарахноидальное кровоизлияние

СП-D – сурфактантный протеин D

ФАП – функционирующий артериальный проток

ЦИ – церебральная ишемия

ЦНС – центральная нервная система

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

CPAP – респираторная поддержка - постоянное положительное давление в дыхательных путях

OR – отношение шансов

r – коэффициент корреляции

SpO₂ – сатурация кислорода

sPLA₂ – секреторная фосфолипаза А2 (человека, тип IIА).