

На правах рукописи

МИХАЙЛОВА Ольга Владимировна

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ И ОТДАЛЕННЫЕ
ПОСЛЕДСТВИЯ ВРОЖДЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ С ОЧЕНЬ
НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА ПРИ
РОЖДЕНИИ**

14.01.08. – педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2019

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Дегтярева Анна Владимировна

Официальные оппоненты:

Овсянников Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, медицинский факультет, кафедра педиатрии, заведующий кафедрой

Сахарова Елена Станиславовна – доктор медицинских наук, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО Российский национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России, отделение неонатологии и патологии детей раннего возраста, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2019 г. в __ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), по адресу: 119991 г. Москва, ул.Трубецкая, д.8, стр.2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), по адресу: 119034 г. Москва, Зубовский бульвар, д.37, стр.1 и на сайте организации: www.sechenov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В структуре неонатальной смертности инфекционная патология занимает одно из ведущих мест (Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф., 2002). По данным разных авторов распространенность врожденных инфекций значительно разнится, что обусловлено неспецифичностью клинических проявлений, а также неоднозначной трактовкой результатов лабораторных и инструментальных исследований у преждевременно родившихся, с высокой степенью незрелости, новорожденных детей (Садова Н.В., 2016, Kari A. Simonsen, 2014).

В литературе описаны клинические проявления раннего и позднего сепсиса преимущественно у доношенных и поздних недоношенных новорожденных, характерным клиническим признаком которых является полиорганная недостаточность. Вместе с тем, все дети с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) рождаются в тяжелом состоянии с респираторными нарушениями и нередко нарушением функции других органов, что может быть обусловлено целым рядом неинфекционных причин и всегда требует дифференциального диагноза с врожденной инфекцией. Не менее сложной задачей является диагностика врожденной пневмонии, клинические признаки которой трудноотличимы от респираторного дистресс-синдрома, а рентгенологические изменения часто неспецифичны. Таким образом, представляется важным уточнение клинических признаков врожденной пневмонии и сепсиса у глубоконедоношенных детей.

В настоящее время недостаточно работ, посвященных изучению особенностей диагностики системного воспалительного ответа у глубоконедоношенных новорожденных детей при раннем неонатальном сепсисе. До сих пор остается неясным, какие лабораторные показатели являются наиболее информативными у детей с ОНМТ и ЭНМТ в первые часы и дни после рождения. В последние годы изучается возможность определения экспрессии генов иммунного ответа для диагностики врожденной инфекции (Левкович А.Ю., 2013, Никитина И.В., 2016).

Инфекция и системный воспалительный ответ плода и новорожденного ассоциируется с высокой частотой развития внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК), перивентрикулярной лейкомаляции (ПВЛ), и отдаленных последствий с формированием детского церебрального паралича (ДЦП), бронхолегочной дисплазии (БЛД) и отставанием в физическом развитии (Заваденко Н.Н., 2015, Шалина Р.И., 2016,

Никулина Е.Н., 2017). Частота инвалидизации недоношенных в 22 раза выше, чем детей, рожденных в срок (Лебедева О.В., 2015). Однако имеющиеся в литературе данные относительно частоты неврологических и других отклонений в состоянии здоровья глубоконедоношенных детей широко варьируют и диктуют необходимость дальнейшего изучения.

Таким образом, необходимость ранней диагностики и своевременного лечения врожденных инфекций играет важную роль в снижении количества осложнений и уменьшении частоты развития неблагоприятных последствий в дальнейшем.

Цель исследования -

оптимизировать методы ранней диагностики и прогнозирования неблагоприятных исходов врожденных пневмоний и сепсиса у недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении.

Задачи исследования

1. Выявить перинатальные факторы риска развития врожденных пневмонии и сепсиса у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.
2. Определить особенности клинических и лабораторных проявлений врожденных бактериальных инфекций, в частности, врожденных пневмонии и сепсиса у новорожденных детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.
3. Определить диагностическую значимость отдельных маркеров системного воспалительного ответа (прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка (СРБ)) при врожденных пневмонии и сепсисе у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ при рождении.
4. Оценить клиническую значимость экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета (TNF α , IL12A, CD68, RORC2, GATA3) клеток крови и буккального соскоба при врожденных пневмонии и сепсисе у детей с ЭНМТ и ОНМТ в возрасте 1 суток жизни.
5. Выявить особенности течения неонатального периода и влияния на исходы у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ с врожденными пневмонией и сепсисом.
6. Оценить динамику показателей физического и нервно-психического развития на первом году жизни детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ с врожденными пневмонией и сепсисом.

Научная новизна

Изучена взаимосвязь факторов риска со стороны матери и развития врожденной пневмонии и сепсиса у детей с ЭНМТ и ОНМТ. Определены особенности течения

врожденных пневмонии и сепсиса у детей с ЭНМТ и ОНМТ. Определена диагностическая значимость маркеров воспаления (СРБ, ПКТ) при врожденных пневмонии и сепсисе у детей с ЭНМТ и ОНМТ. Впервые проведено изучение экспрессии генов цитокинов (IL12A, TNFa), транскрипционных факторов (RORC2, GATA3), трансмембранного гликопротеина (CD68) в крови и буккальном соскобе в первые часы жизни у детей с ОНМТ и ЭНМТ при врожденных пневмонии и сепсисе. Создана математическая модель, позволяющая на основании оценки уровня экспрессии генов IL12A, GATA3 и RORC2 в буккальном эпителии новорожденных в возрасте первых суток жизни, а также массы тела при рождении, с высокой чувствительностью и специфичностью диагностировать инфекционный процесс. Установлены особенности экспрессии генов цитокинов у глубоко недоношенных детей с врожденной инфекцией. Выявлены особенности нервно-психического и физического развития детей, перенесших врожденную инфекцию, в возрасте 3, 6 и 12 скорректированных месяцев.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Такие осложнения у матери, как воспалительные изменения половых органов, хроническая артериальная гипертензия, а также наличие воспалительных изменений в последе в виде хориоамнионита и децудита необходимо рассматривать в качестве значимых факторов риска развития врожденной инфекции у детей с ЭНМТ и ОНМТ. Выявлены особенности клинических проявлений, лабораторных и инструментальных признаков врожденных пневмонии и сепсиса у детей с ЭНМТ и ОНМТ. Установлена высокая чувствительность ПКТ при врожденных пневмонии и сепсисе, что обуславливает возможность его изолированного использования для диагностики данных заболеваний. Определена диагностическая значимость маркеров системного воспалительного ответа (СРБ, ПКТ) при врожденных пневмонии и сепсисе у детей с ЭНМТ и ОНМТ, даны рекомендации по их применению в клинической практике. Выявлены изменения экспрессии мРНК генов цитокинов (IL12A, CD68, RORC2, TNFa, GATA3), характерные для течения врожденных пневмонии и сепсиса у детей с ЭНМТ и ОНМТ, позволяющие на раннем этапе проводить их диагностику, в том числе с использованием неинвазивных методик. Показана высокая диагностическая значимость сочетанного использования IL12A, GATA3 и RORC2 цитокинов в буккальном соскобе. У детей с ЭНМТ и ОНМТ, перенесших врожденные пневмонию и сепсис, выявлены тяжелые осложнения, способствующие формированию инвалидизации на первом году жизни.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У детей с ЭНМТ и ОНМТ ведущими проявлениями врожденного сепсиса являются тяжелые дыхательные расстройства в сочетании с артериальной гипотензией, острым почечным повреждением и геморрагическим синдромом. При врожденной пневмонии во всех случаях выявляются тяжелые дыхательные расстройства, тогда как проявления полиорганной недостаточности отмечаются в 25% случаев. Ведущими факторами риска развития врожденных пневмонии и сепсиса являются воспалительные заболевания половых органов матери, воспалительные изменения последа и хроническая артериальная гипертензия.
2. У детей с ЭНМТ и ОНМТ при врожденных пневмонии и сепсисе установлена высокая диагностическая значимость ПКТ в возрасте 48-72 часов жизни, тогда как СРБ и показатели клинического анализа крови обладают низкой чувствительностью. Оценка профиля экспрессии генов врожденного иммунитета (IL12A, GATA3 и RORC2) в буккальном соскобе является информативным и неинвазивным методом диагностики врожденной инфекции в возрасте первых суток жизни.
3. У детей с ЭНМТ и ОНМТ, перенесших врожденные сепсис и пневмонию, достоверно чаще отмечалось развитие инфекционных заболеваний кишечника: НЭК 1 и 2 степени, геморрагических поражений ЦНС (ВЖК 3 степени), судорожного синдрома в неонатальном периоде, что способствовало достоверно более длительному лечению в условиях ОРИТ и стационаре в целом.
4. На первом году жизни у детей с ЭНМТ и ОНМТ, перенесших врожденные сепсис и пневмонию, чаще выявляются неврологические дефициты. Показатели физического развития не отличаются у детей с врожденными пневмонией и сепсисом и группой контроля.

Методология и методы исследования

Методологической основой для проведения диссертационной работы послужили работы зарубежных и отечественных авторов по теме исследования. Объектами исследования являлись дети, родившиеся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. При проведении исследования использованы клиничко-анамнестические, лабораторно-инструментальные методы. Обработка результатов исследования осуществлялась с помощью методов математической статистики. Полученные данные систематизированы, изложены в главах собственных исследований. Сформулированы выводы, практические рекомендации.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в организации и проведении лечебно-диагностических мероприятий, сформулировал цель, задачи, дизайн исследования и этапы выполнения работы, осуществлял сбор первичных клинико-лабораторных данных, проводил обработку, анализ, интерпретацию и обсуждение полученных результатов.

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты исследования внедрены в практическое использование при составлении протоколов диагностики и лечения врожденных инфекций в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И.Кулакова» Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.08 – «педиатрия»; формуле специальности (область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разработку методов диагностики, профилактики и лечения детских болезней), областям исследования 1, 3, 5, 7, 8.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XIII Всероссийском научном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2012), VII региональном научном форуме «Мать и дитя» (Геленджик, 2014), VI и X Всероссийских образовательных конгрессах «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2013, 2017), XXIV и XXVI European Congress of Perinatal Medicine (Флоренция, 2014, Санкт-Петербург, 2018) и на заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГиП имени В.И. Кулакова» Минздрава России (2018).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 4 в журналах, включенных в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных результатов диссертационных исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 143 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы,

включающего 73 отечественных и 95 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 19 рисунками, 55 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И.Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН, д.м.н., профессор Сухих Г.Т.) в период с 2011 по 2017 год на базе профильных отделений отдела неонатологии и педиатрии. I этап в период с 2011 по 2014 год: проведен проспективный анализ 160 новорожденных, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) отдела неонатологии и педиатрии. II этап в период с 2014 по 2017 проведен проспективный анализ 79 новорожденных, находившихся под наблюдением в катамнезе в научно-консультативном педиатрическом отделении Центра.

Критериями включения в данное исследование были новорожденные дети с ЭНМТ, ОНМТ при рождении и сроком гестации до 32 недель включительно.

Критериями исключения явились масса тела при рождении более 1500 граммов и гестационный возраст более 32 недель; пороки развития, несовместимые с жизнью; развитие гемолитической болезни новорожденных, врожденная инфекция вирусной этиологии.

Группы пациентов:

1. Для выявления перинатальных факторов риска развития врожденных пневмонии и сепсиса проведен анализ анамнеза 160 матерей новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ. Выделено 2 группы: 1 группа (N=77) – матери детей, родившихся с врожденной бактериальной инфекцией: 1А подгруппа (N=33) – матери детей с врожденным сепсисом; 1Б подгруппа (N=44) – матери детей с врожденной пневмонией; 2 группа (N=83) – группа контроля – матери детей, родившихся без инфекции, наблюдавшихся с диагнозом РДС.
2. Для определения особенностей клинических и лабораторных проявлений врожденных бактериальных инфекций (пневмонии и сепсиса) у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении; определения диагностической значимости отдельных маркеров системного воспалительного ответа (ПКТ и СРБ) при врожденных пневмонии и сепсисе у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении, а также выявления особенностей течения неонатального периода у детей, родившихся с ЭНМТ, ОНМТ (для решения 2, 3 и 5 задач) было выделено 2 группы пациентов: 1 группа (N=77) – дети с врожденной бактериальной инфекцией: 1А подгруппа (N=33) – дети с врожденным сепсисом, 1Б

подгруппа (N=44) – дети с врожденной пневмонией; 2 группа (N=83) – дети без врожденной инфекции, наблюдавшиеся с диагнозом РДС (контрольная группа). С целью изучения взаимосвязи одномоментного повышения СРБ и ПКТ и степени тяжести состояния детей с ЭНМТ и ОНМТ с врожденной инфекцией (пневмония, сепсис) (N=77) было выделено 2 группы пациентов: 1 группа (N=24) – дети с одномоментным повышением СРБ и ПКТ, 2 группа (N=53) – группа сравнения.

3. Для оценки клинической значимости экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета (TNF α , IL12A, CD68, RORC2, GATA3) в клетках крови и буккального соскоба при врожденных пневмонии и сепсисе у детей с ЭНМТ и ОНМТ было обследовано 72 новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ, выделено 2 группы: 1 группа (N=25) – новорожденные дети с ГВ 25-28 недель. Среди детей данной группы было выделено 2 подгруппы: 1А подгруппа (N=19) – дети с врожденной бактериальной инфекцией (пневмония и сепсис); 1Б подгруппа (N=6) – дети, наблюдавшиеся с диагнозом РДС (контрольная группа); 2 группа (N=47) – новорожденные дети с ГВ 29-32 недели. Среди детей данной группы было выделено 2 подгруппы: 2А подгруппа (N=22) – дети с врожденной бактериальной инфекцией (пневмония и сепсис); 2Б подгруппа (N=25) – дети, наблюдавшиеся с диагнозом РДС (контрольная группа). С целью оценки влияния проводимой гормональной терапии матерям для профилактики РДС на воспалительный ответ новорожденных с бактериальной инфекцией нами были выделены 2 группы детей: 1 группа (N=10) - дети, матерям которых проводилась профилактика РДС, 2 группа (N=10) - дети, матерям которых не проводилась профилактика РДС.

4. С целью оценки показателей физического и нервно-психического развития в возрасте 3, 6, 12 месяцев СКВ наблюдалось 79 детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ. Было выделено 2 группы детей: 1 группа (N=34) – дети с врожденной бактериальной инфекцией. Дети данной группы были поделены на 2 подгруппы: 1А подгруппа (N=12) – дети с врожденным сепсисом; 1Б подгруппа (N=22) – дети с врожденной пневмонией; 2 группа (N=45) – дети без врожденной бактериальной инфекции, наблюдавшиеся с диагнозом РДС (контрольная группа).

При постановке диагноза **врожденный сепсис** обязательными критериями являлись признаки полиорганной недостаточности в сочетании с повышением маркеров системного воспалительного ответа (СВО) и наличием воспалительных изменений в клиническом анализе крови. Также учитывались рентгенологические признаки воспаления в легких и положительные результаты бактериологического посева крови.

Диагноз **врожденная пневмония** устанавливался на основании выявления очаговых или инфильтративных теней по данным рентгенографии органов грудной клетки и повышения маркеров СВО. Также учитывались воспалительные изменения в клиническом анализе крови.

Диагноз **респираторный дистресс-синдром (РДС)** устанавливался на основании наличия дыхательной недостаточности, рентгенологической картины легких и отсутствия клинико-лабораторных данных течения инфекционного процесса (врожденного сепсиса и врожденной пневмонии).

Проводился анализ анамнестических данных матерей: карты беременных, истории родов женщин. Всем детям проводились стандартные клинико-лабораторные (анализ клинической картины заболевания, в том числе кардио-респираторный мониторинг с регистрацией показателей артериального давления (АДср.), частоты сердечных сокращений, сатурации O_2 в крови (SpO_2) и фракции кислорода во вдыхаемой воздушной смеси (FiO_2), концентрация лактата; кислотно-основное состояние артериализированной капиллярной крови, клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, гемостазиограмма, определение концентрации СРБ и ПКТ) и инструментальные (рентгенография органов грудной клетки и (по показаниям) брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, головного мозга, эхокардиография) методы исследования. В первые 5 минут жизни все дети оценивались по шкале Апгар. Бальная оценка общей тяжести состояния и степени выраженности полиорганной недостаточности в первые трое суток проводилась ежедневно с использованием шкалы Неомод, оценка дыхательной недостаточности проводилась по шкале Сильверман. Для определения микробной флоры (микробной колонизации) всем новорожденным проводили бактериологическое обследование. Материал: кровь, содержимое зева, кал, - исследовали на наличие аэробов, факультативных анаэробов, дрожжеподобных грибов.

После выписки из стационара проводился осмотр детей в декретированные сроки: 3,6,12 месяцев скорректированного возраста (СКВ), включавший оценку физического и нервно-психического развития, - на базе научно-консультативного педиатрического отделения. Оценка психомоторного развития проводилась с использованием шкалы Гриффитс.

При исследовании профиля мРНК генов иммунного ответа методом ОТ-ПЦР (количественная полимеразная цепная реакция и метод обратной транскрипции)

определяли представленность транскриптов генов цитокинов (IL12A, TNFA), транскрипционных факторов (TBX21, GATA3, RORC2), трансмембранного гликопротеина (CD68) в клетках буккального соскоба и клетках цельной крови новорожденных. Во избежание деградации РНК взятие материала производилось в пробирки со специальной транспортной средой (лизирующий раствор). Осаждение РНК проводили изопропанолом в присутствии соосадителя, с последующими промываниями промывочным раствором. Объем образцов после выделения составил 100 мкл. Для реакции обратной транскрипции использовали объем 40 мкл (в реакцию брали 33 мкл образца). В качестве праймеров для обратной транскрипции использовали специфические олигонуклеотиды. В работе использовались коммерческие реактивы («ДНК-технология», Россия).

Статистическая обработка материала.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета прикладных программ «Statistica 8.0» (StatSoft Inc., США), использовались методы непараметрической статистики. Количественные признаки описывались медианами и квартилями (Me [LQ; UQ]). Качественные признаки описывались абсолютными и относительными частотами их значений. Для количественных признаков сравнение несвязанных групп проводилось с использованием непараметрического теста Манна-Уитни (U-test). Для сравнения частот значений признаков в группах применялся двухсторонний точный критерий Фишера (ТКФ). Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Оценка чувствительности и специфичности проводилась с использованием следующих формул: $Se, \% = a / (a+c)$, $Sp, \% = d / (b+d)$, где a - истинно положительные, b - ложно положительные, c - ложно отрицательные, d - истинно отрицательные. При построении бинарной логистической регрессионной модели, использовался метод обратной селекции. Качество приближения регрессионных моделей при каждом последующем шаге оценивалось при помощи функции подобия – отрицательного удвоенного значения логарифма этой функции ($-2LL$). Оценка качества полученных моделей проводилась с помощью ROC-анализа.

Результаты исследования и их обсуждение

1. Перинатальные факторы риска развития врожденных пневмонии и сепсиса у детей с ЭНМТ и ОНМТ.

При анализе соматического здоровья матерей было выявлено, что хроническая артериальная гипертензия статистически значимо чаще отмечалась в группах матерей

новорожденных с врожденным сепсисом и врожденной пневмонией по сравнению с контрольной группой (Таблица 1). В 1А подгруппе в 21,2% и в 1Б подгруппе в 22,7% случаев хроническая артериальная гипертензия осложнялась преэклампсией. Тогда как частота выявления других соматических заболеваний (воспалительные заболевания почек и мочевыделительной системы, хронические заболевания ЛОР органов, ЖКТ, ожирение) в представленных группах не имела статистически значимых отличий ($p>0,05$).

Хронические воспалительные заболевания половых органов статистически значимо чаще встречались в 1 группе по сравнению со 2 группой (Таблица 1).

Таблица 1 – Соматическое и гинекологическое здоровье матерей детей, родившихся с инфекцией и без инфекции

Заболевание матери	1А подгруппа N=33	1Б подгруппа N=44	2 группа N=83	p 1А-1Б, ТКФ	p 1А-2, ТКФ	p 1Б-2, ТКФ
Хронические воспалительные заболевания половых органов*	8 (24,2%)	10 (22,7%)	5 (6%)	$>0,05$	<u>0,009</u>	<u>0,008</u>
Хроническая артериальная гипертензия	10 (30,3%)	16 (36,4%)	6 (7,2%)	$>0,05$	<u>0,002</u>	<u><0,001</u>

*хронический сальпингофорит, хронический бартолинит, хронический эндометрит

Проведено исследование микробиоценоза родовых путей матерей бактериологическим и ПЦР-методом (Фемофлор). У матерей в группе детей с врожденным сепсисом статистически значимо чаще отмечался высеv E.coli ($p=0,006$). Статистически значимых отличий в группе матерей детей с врожденной пневмонией по сравнению с контрольной группой выявлено не было.

Патоморфологическое исследование последа выявило, что воспалительные изменения в виде хориоамнионита статистически значимо чаще выявляются в 1А подгруппе матерей по сравнению со 2 группой (Таблица 2).

Таблица 2 – Патоморфологические изменения последа

Изменения последа	1А подгруппа N=33	1Б подгруппа N=44	2 группа N=83	p 1А-1Б, ТКФ	p 1А-2, ТКФ	p 1Б-2, ТКФ
Хориоамнионит	6/23 (26%)	2/28 (7,1%)	3/50 (6%)	$>0,05$	<u>0,024</u>	$>0,05$
Децудеит	5/23 (21,7%)	5/28 (17,8%)	2/50 (4%)	$>0,05$	<u>0,025</u>	<u>0,04</u>

Кроме того, в 1А и 1Б подгруппах матерей статистически значимо чаще встречался децудеит, чем в группе сравнения (Таблица 2). Другие морфологические изменения последа: плацента в стадии компенсации и декомпенсации, хроническая преплацентарная гипоксия, маточно-плацентарная гипоксия, хроническая постплацентарная гипоксия, фунизит, вилозит, плацентарная недостаточность, - не имели статистически значимых отличий в исследуемых группах ($p > 0,05$).

Таким образом, при оценке степени риска рождения ребенка с воспалительными заболеваниями следует обращать внимание на анамнез матери, а именно, на наличие воспалительных изменений половых органов, хронической артериальной гипертензии, а также на наличие воспалительных изменений в плаценте в виде хориоамнионита и децудеита.

2. Особенности клинических и лабораторных проявлений врожденных пневмоний и сепсиса у детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ

Анализ клинико-лабораторных данных показал, что отличительными особенностями врожденного сепсиса (1А подгруппа) являются:

- более низкая оценка по шкале Апгар на 1 и 5 минутах жизни по сравнению с 1Б подгруппой и 2 группой ($p < 0,001$);
- более выраженная дыхательная недостаточность по сравнению с 1Б подгруппой и 2 группой, проявляющаяся более высокой оценкой по шкале Сильверман ($p < 0,001$), более длительной потребностью в респираторной терапии ($p \leq 0,003$), более высокой потребностью в проведении ИВЛ ($p \leq 0,038$) и дополнительной дотации кислорода ($p \leq 0,002$);
- изменение кислотно-основного состояния (КОС) характеризовалось более низким значением pH на протяжении первых трех суток жизни ($p \leq 0,001$), в первые-вторые сутки жизни был более выражен дефицит оснований (BE) ($p \leq 0,016$), а также более высокие значения pCO_2 на вторые и третьи сутки жизни ($p \leq 0,018$). Уровень лактата крови в 1 и 2 сутки жизни был достоверно более высоким по сравнению с детьми контрольной группы ($p \leq 0,009$);
- более высокие показатели гликемии с 1 суток жизни ($p \leq 0,005$);
- более выраженная артериальная гипотензия и потребность в проведении кардиотонической терапии ($p < 0,001$);
- более низкие значения общего белка, альбумина и более высокие креатинина ($p < 0,001$);

- изменения в гемостазиограмме - удлинение АЧТВ ($p \leq 0,038$), более низкие значения фибриногена ($p \leq 0,02$), протромбинового индекса (ПТИ) ($p \leq 0,03$), более высокие показатели МНО ($p \leq 0,026$) с клиническими признаками геморрагического синдрома у 51,5% детей.

Отличительными признаками врожденной пневмонии (1Б подгруппа) были проявления дыхательной недостаточности по сравнению с контрольной группой в виде более длительной потребности в респираторной терапии ($p=0,005$) и потребности в дополнительной дотации кислорода на вторые ($p=0,007$) и третьи сутки жизни ($p<0,001$) без достоверных отличий оценки по шкале Сильверман ($p>0,05$). Проявления полиорганной недостаточности отмечались менее чем в половине случаев: артериальная гипотензия (25%), геморрагический синдром (22,7%), острое почечное поражение (25%), метаболический ацидоз (30,5%), гиперлактатемия (34,1%) и гипергликемия (36,4%).

Среди воспалительных изменений в клиническом анализе крови у детей с врожденным сепсисом были статистически значимы в первые 12 часов жизни: лейкопения, нейтропения и повышение нейтрофильного индекса (НИ) $>0,2$ ($p<0,037$); в возрасте 48-72 часов жизни – лейкопения, тромбоцитопения, нейтрофилез и повышение НИ $>0,2$ ($p<0,041$).

У всех детей с врожденной пневмонией отмечались воспалительные изменения в клиническом анализе крови, однако статистически значимых изменений по сравнению с детьми с РДС обнаружено не было.

Таким образом, особенностями течения врожденного сепсиса у детей с ЭНМТ и ОНМТ являются такие проявления полиорганной недостаточности, как: дыхательная, нарушения КОС, нарушение гомеостаза глюкозы в виде гипергликемии, гиперлактатемия, гемодинамические нарушения. Среди воспалительных изменений в клиническом анализе крови в первые 12 часов жизни статистически значимы по сравнению с детьми контрольной группы были лейкопения, нейтропения и повышение НИ $>0,2$; в возрасте 48-72 часа жизни – лейкопения, тромбоцитопения, нейтрофилез и повышение НИ $>0,2$.

Проявлениями врожденной пневмонии является дыхательная недостаточность, при этом воспалительные изменения в клиническом анализе крови статистически достоверно не отличались от детей контрольной группы.

3. Диагностическая значимость отдельных маркеров системного воспалительного ответа (ПКТ и СРБ) при врожденных пневмонии и сепсисе у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ

У детей с врожденной бактериальной инфекцией (пневмония и сепсис) в возрасте 48-72 часов жизни повышение СРБ отмечалось в 55,7 %, (у 39 из 70 пациентов). Повышение ПКТ было выявлено у 57 новорожденных (80,3%). Одномоментное повышение и СРБ и ПКТ отмечалось у 24 новорожденных (39,1%, у 24 из 61). Полученные нами результаты свидетельствуют о невысокой чувствительности СРБ (Se=55,7%), тогда как для ПКТ была характерна более высокая по сравнению с СРБ чувствительность (Se=80,3%).

У детей с врожденным сепсисом абсолютные значения СРБ и ПКТ на 3 сутки жизни были статистически значимо выше по сравнению с детьми с врожденной пневмонией (Таблица 3).

Таблица 3 – Концентрации СРБ и ПКТ в группах сравнения

Показатели	1А подгруппа (N=33) Me [LQ;UQ]	1Б подгруппа (N=44) Me [LQ;UQ]	p, U-тест
СРБ, 3 с/ж	11,3 [1,77;21,6]	5,53 [0,75;12,1]	<u>p=0,045</u>
ПКТ, 3 с/ж	5,97 [3,1;10]	3,9 [2,1;5,05]	<u>p=0,024</u>

Показано, что изолированное повышение СРБ в возрасте 48-72 часа жизни обладает невысокой чувствительностью (Se=63%) при врожденном сепсисе и при врожденной пневмонии (Se=51,2%), что обуславливает большую вероятность ложноотрицательных результатов. Установлена высокая чувствительность ПКТ как у детей с врожденным сепсисом (Se=93,1%), так и с врожденной пневмонией (Se=83,8%) в возрасте 48-72 часов (Рисунок 1).

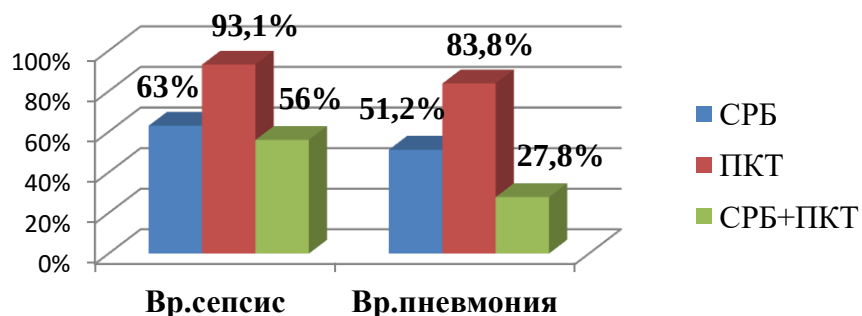


Рисунок 1 – Чувствительность СРБ и ПКТ при врожденном сепсисе и врожденной пневмонии

Таким образом, использование ПКТ обладает высокой диагностической ценностью как при врожденном сепсисе, так и при врожденной пневмонии.

У детей с одномоментным повышением СРБ и ПКТ отмечалась более высокая оценка по шкале Неомод в первые 3 суток жизни (>5 баллов) ($p=0,015$), более выраженная степень сердечно-легочной недостаточности, проявляющаяся более высокой потребностью в дополнительной дотации кислорода ($p=0,027$), более длительной потребностью в респираторной терапии ($p=0,004$), а также более выраженные метаболические нарушения в виде более низких значений pH ($p=0,003$), более высоких значений лактата ($p=0,002$).

Полученные данные свидетельствуют о более тяжелом состоянии детей с выраженным системным воспалительным ответом.

4. Клиническая значимость экспрессии мРНК генов врожденного иммунитета (TNF α , IL12A, CD68, RORC2, GATA3) в клетках крови и буккального соскоба при врожденных пневмонии и сепсисе у детей с ЭНМТ и ОНМТ

В крови детей, родившихся на сроке 25-28 недель гестации, была выявлена тенденция к изменению экспрессии гена TNF α , однако различия не достигли уровня статистической значимости возможно, ввиду недостаточно большого объема выборки.

В крови детей, родившихся на сроке 29-32 недели гестации, с признаками бактериальной инфекции было выявлено статистически значимое снижение экспрессии мРНК гена TNF α и повышение – мРНК гена GATA3 по сравнению с детьми с РДС (Таблица 4).

Таблица 4 – Уровень экспрессии исследуемых генов в клетках крови новорожденных в возрасте 29-32 недель гестации с признаками инфекционной патологии и РДС

	Врожденная бактериальная инфекция Me [LQ;UQ] n=22	РДС Me [LQ;UQ] n=25	p, U-test
TNFA	0,07[0,04;0,1]	0,09[0,04;0,1]	<u>p=0,048</u>
CD68	1,1[0,7;1,9]	1,3[0,7;1,85]	p>0,05
TBX21	0,065[0,04;0,1]	0,04[0,02;0,08]	p>0,05
GATA3	0,3[0,15;0,4]	0,15[0,1;0,2]	<u>p=0,008</u>

В клетках буккального эпителия детей 1 группы, родившихся на сроке 25-28 недель гестации, было получено статистически значимое снижение экспрессии мРНК гена IL12A по сравнению с детьми 2 группы (Таблица 5).

Таблица 5 – Уровень экспрессии исследуемых генов в клетках буккального эпителия новорожденных в возрасте 25-28 недель гестации с признаками инфекции и РДС

	Врожденная бактериальная инфекция Me [LQ;UQ] n=19	РДС Me [LQ;UQ] n=6	p, U-test
IL12A	0,04 [0,007;0,06]	0,09[0,07;0,1]	p=0,04
TNFA	0,04[0,02;1,2]	0,09[0,08;0,2]	p>0,05
CD68	4,6[2,8;8,4]	5,3[2,6;6,3]	p>0,05
GATA3	0,2[0,03;0,4]	0,1[0,095;0,3]	p>0,05
RORC2	0,07[0,005;0,3]	0,03[0,01;0,04]	p>0,05

В клетках буккального эпителия новорожденных, родившихся на сроке 29-32 недели гестации, были получены статистически значимые различия в величине экспрессии генов CD68 и RORC2 у детей исследуемых групп (Таблица 6).

Таблица 6 – Уровень экспрессии исследуемых генов в клетках буккального эпителия новорожденных в возрасте 29-32 недель гестации с признаками инфекции и РДС

	Врожденная бактериальная инфекция Me [LQ;UQ] n=22	РДС Me [LQ;UQ] n=25	p, U-test
IL12A	0,04[0,02;0,065]	0,07[0,04;0,2]	p>0,05
TNFA	0,03[0,02;0,07]	0,07[0,03;0,1]	p>0,05
CD68	7,9[5,4;10,8]	5,7[2,7;9,6]	p=0,011
GATA3	0,4[0,1;1,4]	0,2[0,09;0,6]	p>0,05
RORC2	0,04[0,009;0,05]	0,02[0,01;0,06]	p=0,018

При проведении многофакторного анализа была построена бинарная логистическая регрессионная математическая модель, позволяющая классифицировать наличие или отсутствие инфекционной патологии по профилю экспрессии генов в клетках буккального соскоба в 1 сутки жизни. В модель вошли показатели мРНК генов IL12A, GATA3 и RORC2, а также масса тела при рождении. Дискриминантная функция имела вид: $Z = -10,986 * [IL12A] + 1,152 * [GATA3] + 12,773 * [RORC2] - 0,003[m] + 3,035$ (1), где [IL12A] – уровень мРНК IL12A, [GATA3] – уровень мРНК GATA3, [RORC2] – уровень мРНК RORC2

После применения логит-преобразования: $P = 1/(1+e^{-z})$ (2), где p- вероятность принадлежности наблюдения к определенному классу при полученном значении функции z; e – основание натуральных логарифмов, z - классифицирующая дискриминантная функция

ROC-кривая математической модели представлена на рисунке 2.

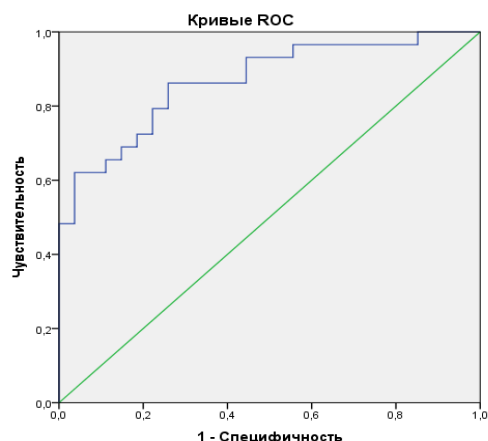


Рисунок 2 – ROC-кривая математической модели для классификации наличия или отсутствия инфекционной патологии по профилю экспрессии генов в клетках буккального соскоба

Площадь под кривой (AUC) -0,87 (0,77-0,96). В качестве порога отсечки выбрана вероятность наличия инфекционной патологии 50% и более, что соответствовало максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели. Чувствительность в точке отсечки составила–86%, специфичность –74% (Рисунок 2).

Таким образом, определение экспрессии мРНК генов, участвующих в иммунном ответе, методом ПЦР со стадией обратной транскрипции в режиме реального времени в возрасте 1 суток жизни может быть использовано для диагностики врожденных бактериальных заболеваний у новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ.

При оценке влияния гормональной терапии на экспрессию генов цитокинов было выявлено, что в группе детей, матерям которым проводилась дородовая гормональная терапия дексаметазоном с целью профилактики РДС, отмечалось достоверно более низкая экспрессия м РНК гена TNFA в крови ($p=0,04$). Статистически значимых отличий экспрессии мРНК остальных генов цитокинов (IL12A, CD68, RORC2, GATA3) в крови и буккальном соскобе выявлено не было.

5. Особенности течения неонатального периода детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ с врожденными пневмонией и сепсисом.

У новорожденных с врожденным сепсисом и/или пневмонией (1 группа) статистически значимо чаще выявлялось в неонатальном периоде наличие НЭК1 ($p=0,049$), НЭК2 ($p=0,016$), ВЖК3 ($p=0,024$), судорожного синдрома ($p<0,001$), ПВЛ ($p=0,006$), БЛД ($p=0,002$) (Таблица 7). У детей 1 группы также чаще выявлялись признаки ретинопатии недоношенных, однако статистически значимых различий получено не было.

Таблица 7 – Патологические состояния, выявленные в неонатальном периоде

Диагноз	1 группа (N=77)	2 группа (N=83)	p, ТКФ
Неонатальная пневмония	12 (15,6%)	10 (12,1%)	p>0,05
НЭК1	13 (16,9%)	6 (7,2%)	<u>p=0,049</u>
НЭК2	11 (14,3%)	3 (3,6%)	<u>p=0,016</u>
Инфекция мочевыводящей системы	8 (10,4%)	5 (6%)	p>0,05
ВЖК2	9 (11,7%)	6 (7,2%)	p>0,05
ВЖК3	5 (6,5%)	0	<u>p=0,024</u>
Судорожный синдром	16 (20,8%)	3 (3,6%)	<u>p=0,0007</u>
ПВЛ	9 (11,7%)	1 (1,2%)	<u>p=0,006</u>
БЛД	21 (27,3%)	7 (8,4%)	<u>p=0,002</u>
Ретинопатия недоношенных	16 (20,8%)	9 (10,8%)	p>0,05

6. Динамика патологических состояний, показателей физического и нервно-психического развития на первом году жизни детей, родившихся с ЭНМТ и ОНМТ с врожденными пневмонией и сепсисом.

В 3 месяца СКВ неврологический статус детей 1А подгруппы достоверно реже соответствовал нормативным возрастным показателям, чем у детей 2 группы. Синдром мышечной дистонии и судорожный синдром статистически значимо чаще отмечался у детей 1Б подгруппы по сравнению с детьми 2 группы (Таблица 8). Последствия гипоксически-ишемического поражения ЦНС, синдром двигательных нарушений, постгеморрагическая гидроцефалия – были статистически не значимы.

Таблица 8 – Оценка неврологического статуса детей в возрасте 3 месяцев СКВ

	1А подгруппа N=12	1Б подгруппа N=22	II группа N=45	p 1А-1Б, ТКФ	p 1А-2, ТКФ	p 1Б-2, ТКФ
Соответствует возрасту	3 (25%)	13 (59,1%)	34 (75,6%)	>0,05	<u>0,002</u>	>0,05
Синдром мышечной дистонии G 24.8	3 (25%)	13 (59,1%)	12 (26,7%)	>0,05	>0,05	<u>0,011</u>
Судорожный синдром G 40.8	2 (16,6%)	4 (18,1%)	1 (2,2%)	>0,05	>0,05	<u>0,037</u>

Изменения по данным нейросонографии в виде вентрикулодилатации статистически значимо чаще отмечались у детей 1Б подгруппы по сравнению с детьми 2 группы (p=0,002). Остальные изменения были статистически не значимы.

В 6 месяцев СКВ неврологический статус детей 1А подгруппы статистически значимо реже соответствовал нормативным возрастным показателям, чем у детей 2 группы (Таблица 9). Синдром мышечной дистонии и судорожный синдром, как и в 3 месяца СКВ, статистически значимо чаще отмечался у детей 1Б подгруппы по

сравнению с детьми 2 группы (Таблица 9). Остальные изменения были статистически не значимы.

Таблица 9 – Оценка неврологического статуса детей в возрасте 6 месяцев СКВ

	IA подгруппа N=12	IB подгруппа N=22	II группа N=45	p 1A-1Б, ТКФ	p 1A-2, ТКФ	p 1Б-2, ТКФ
Соответствует возрасту	4 (33,3%)	11 (50%)	30 (66,7%)	>0,05	<u>0,04</u>	>0,05
Синдром мышечной дистонии G 24.8	6 (50%)	12 (54,5%)	10 (22,2%)	>0,05	>0,05	<u>0,01</u>
Судорожный синдром G 40.8	1 (8,3%)	4 (18,1%)	1 (2,2%)	>0,05	>0,05	<u>0,037</u>

Изменения по данным нейросонографии в виде незрелости структур головного мозга выявлялись статистически значимо чаще у детей 1А подгруппы по сравнению с детьми 1Б подгруппы и 2 группы ($p=0,037$, $p=0,026$, соответственно). Порэнцефалия статистически значимо чаще обнаруживалась у детей 1А подгруппы по сравнению с детьми 2 группы ($p=0,04$). Остальные изменения были статистически не значимы.

В 12 месяцев СКВ неврологический статус детей 1Б подгруппы статистически значимо реже соответствовал нормативным возрастным показателям, чем у детей 2 группы. В 1Б подгруппе статистически значимо чаще выявлялся судорожный синдром по сравнению с контрольной группой. В 1А и 1Б подгруппах статистически значимо чаще отмечалась задержка психомоторного развития (Таблица 10).

Таблица 10 – Оценка неврологического статуса детей в возрасте 12 месяцев СКВ

	IA подгруппа N=12	IB подгруппа N=22	II группа N=45	p 1A-1Б, ТКФ	p 1A-2, ТКФ	p 1Б-2, ТКФ
Соответствует возрасту	6 (50%)	10 (45,5%)	33 (73,3%)	>0,05	>0,05	<u>0,03</u>
Задержка психомоторного развития F 84.8	2 (16,7%)	5 (22,7%)	0	>0,05	<u>0,04</u>	<u>0,003</u>
Судорожный синдром G 40.8	1 (8,3%)	4 (18,2%)	0	>0,05	>0,05	<u>0,01</u>

Изменения по данным нейросонографии в виде порэнцефалии статистически значимо чаще отмечались у детей 1А подгруппы по сравнению с детьми 2 группы ($p=0,04$). Остальные изменения были статистически не значимы. По данным МРТ-исследования в 1А подгруппе детей статистически значимо чаще, чем во 2 группе была выявлена венрикуломегалия ($p=0,04$). Кроме того, у 2-х детей 1А подгруппы и одного ребенка 1Б подгруппы отмечались такие тяжелые нарушения как порэнцефалия, ПВЛ,

глиоз, наружная гидроцефалия, у 2 детей 1А подгруппы и 4 детей 1Б подгруппы – судорожный синдром. У детей 2 группы данных изменений выявлено не было.

У детей 1А и 1Б подгруппы в возрасте 3, 6 и 12 месяцев СКВ статистически значимо чаще отмечалась бронхолегочная дисплазия по сравнению с детьми 2 группы ($p=0,026$, $p=0,037$, соответственно).

Физическое развитие детей сравниваемых групп в 3, 6 и 12 месяцев СКВ статистически значимо не отличалось ($p>0,05$). У большинства детей в 12 месяцев СКВ физическое развитие соответствовало возрасту.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее значимыми факторами риска развития врожденных пневмонии и сепсиса со стороны матери являются воспалительные заболевания половых органов (46,9%), воспалительные изменения последа в виде децидуита и хориоамнионита (72,6%), а также хроническая артериальная гипертензия (66,7%), приводящая в 44% случаев к преэклампсии.
2. При врожденном сепсисе у всех детей выявлялись тяжелые дыхательные нарушения в сочетании с артериальной гипотензией (81,8%), острым почечным повреждением (63,6%), геморрагическим синдромом (51,5%), метаболическим ацидозом (100%), гипергликемией (75%) и гиперлактатемией (60,6%). При врожденной пневмонии отмечались дыхательные нарушения в сочетании с артериальной гипотензией (25%), геморрагическим синдромом (22,7%), острым почечным поражением (25%), метаболическим ацидозом (30,5%), гиперлактатемией (34,1%) и гипергликемией (36,4%).
3. У детей с ЭНМТ и ОНМТ в возрасте 48-72 часов жизни ПКТ является высокочувствительным маркером врожденного сепсиса (Se-93,1%) и врожденной пневмонии (Se-83,8%). Степень повышения ПКТ статистически значимо выше при врожденном сепсисе по сравнению с пневмонией. Установлена низкая чувствительность СРБ как при врожденном сепсисе (Se-63%), так и при врожденной пневмонии (Se-51,2%). Выявлена значимая положительная корреляция между одновременным повышением ПКТ и СРБ в возрасте 48-72 часов жизни и тяжестью состояния по шкале Неомод, степенью сердечно-легочной недостаточности и выраженностью метаболических нарушений.
4. У детей с ЭНМТ и ОНМТ с врожденной пневмонией и сепсисом в первые сутки жизни выявлен низкий уровень экспрессии провоспалительных цитокинов (IL12A,

TNF α), повышение транскрипционных факторов (GATA3, RORC2) и трансмембранного гликопротеина (CD68). Уровень TNF α в крови был статистически значимо ниже у тех детей с врожденными пневмонией и сепсисом, матери которых получили курс профилактики РДС дексаметазоном перед родами. Создана математическая модель, позволяющая на основании оценки уровня экспрессии генов IL12A, GATA3 и RORC2 в буккальном эпителии новорожденных в возрасте первых суток жизни, а также массы тела при рождении, с высокой чувствительностью 86%, и специфичностью 74% диагностировать врожденные пневмонию и сепсис.

5. У новорожденных детей с врожденным сепсисом и пневмонией в неонатальном периоде статистически значимо чаще отмечалось развитие некротизирующего энтероколита 1 и 2 степени (31,2%), геморрагических поражений ЦНС (ВЖК 3 степени) (6,5%), судорожного синдрома (20,8%).

6. У детей с врожденным сепсисом и врожденной пневмонией статистически значимо чаще выявлялась задержка психомоторного развития в возрасте 3, 6 и 12 скорректированных месяцев. Показатели физического развития в течение первого скорректированного года не отличались у детей с врожденными пневмонией, сепсисом и группой контроля.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки вероятного развития врожденных пневмонии и сепсиса у детей с ЭНМТ и ОНМТ при рождении необходимо учитывать наличие воспалительных заболеваний половых органов матерей, признаки децудита и хориамнионита при патоморфологическом исследовании последа, а также наличие признаков преэклампсии.

2. У детей с ЭНМТ и ОНМТ наличие тяжелых дыхательных нарушений наряду с другими признаками полиорганной недостаточности служит показанием для лабораторного и инструментального обследования с целью исключения врожденных пневмонии и сепсиса.

3. У новорожденных с ЭНМТ и ОНМТ в возрасте 48-72 часов жизни методом выбора для диагностики врожденного сепсиса и врожденной пневмонии является ПКТ тест.

4. Сочетанная оценка экспрессии генов IL12A, GATA3 и RORC2 в буккальном эпителии в возрасте первых суток жизни с учетом массы тела при рождении является информативным и неинвазивным методом диагностики врожденных пневмонии и сепсиса у детей с ЭНМТ и ОНМТ.

5. Дети с ЭНМТ и ОНМТ с врожденными пневмонией и сепсисом составляют группу высокого риска по развитию НЭК 1 и 2 степени, тяжелых геморрагических поражений ЦНС (ВЖК 3 степени), а также неврологических дефицитов в течение первого года жизни, что необходимо учитывать при катамнестическом наблюдении.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Милая О.В.**, Ионов О.В., Иванец Т.Ю., Никитина И.В., Дегтярева А.В. Сравнительная характеристика использования С-реактивного белка и прокальцитонина в диагностике воспалительных и невоспалительных заболеваний легких у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. //Материалы VI Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». М.2013. - С.87-89.
2. **Милая О.В.**, Ионов О.В., Дегтярева А.В., Левадная А.В., Орлова О.Е. Роль бактериологического исследования в диагностике врожденного сепсиса у новорожденных детей с экстремально низкой и очень низкой массы тела при рождении. // Материалы VII Регионального научного форума "Мать и дитя" Геленджик. 2014. - С.331-333.
3. Ломова Н.А., **Милая О.В.**, Кан Н.Е., Подрез Л.А., Зубков В.В., Тютюнник В.Л. Диагностическая значимость определения провоспалительных цитокинов для оценки риска реализации внутриутробной инфекции у глубококондоношенных новорожденных. // **Акушерство и гинекология**. 2014. - №9. – С.73-78.
4. **Милая О.В.**, Ионов О.В., Дегтярева А.В., Левадная А.В., Дегтярев Д.Н. Клинико-лабораторные проявления врожденных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. // **Акушерство и гинекология**. 2014.-№10. –С.66-71.
5. **Михайлова О.В.**, Ионов О.В., Антонов А.Г., Никитина И.В., Дегтярёва А.В., Левадная А.В., Насонова Д.М., Алексеева М.Л., Иванец Т.Ю., Дегтярёв Д.Н. Диагностическая ценность прокальцитонина и С-реактивного белка при врожденных инфекциях у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. // **Педиатрическая фармакология**. 2015.- Том 12. №4. –С.422-428.
6. Никитина И.В., Непша О.С., Донников А.Е., Трофимов Д.Ю., **Милая О.В.**, Дегтярева А.В., Ионов О.В., Зубков В.В., Дегтярев Д.Н. Современные возможности молекулярно-генетических методов в диагностике раннего неонатального сепсиса у

недоношенных новорожденных. // **Акушерство и гинекология.** 2016. - №12. – С.106-113.

7. **Михайлова О.В.**, Никитина И.В., Донников А.Е., Дегтярева А.В., Непша О.С., Ионов О.В. Диагностическая значимость экспрессии ключевых генов врожденного иммунитета в крови и в буккальном соскобе у глубоконедоношенных детей при врожденной бактериальной инфекции.// Материалы X Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». М.2017. - С.48-50.

Список сокращений

АЧТВ - активированное частичное тромбиновое время

БЛД - бронхолегочная дисплазия

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ГВ - гестационный возраст

ДЦП - детский церебральный паралич

КОС - кислотно-основное состояние

МНО - международное нормализованное отношение

МРТ - магнитно-резонансная томография

НСГ - нейросонография

НЭК - некротизирующий энтероколит

ОНМТ - очень низкая масса тела

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии

ПВЛ - перивентрикулярная лейкомаляция

ПКТ - прокальцитонин

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РДС - респираторный дистресс-синдром

СВО – системный воспалительный ответ

СКВ - скорректированный возраст

СРБ - С-реактивный белок

Sp - специфичность

УЗИ - ультразвуковое исследование

ЦНС - центральная нервная система

Se - чувствительность

ЭНМТ - экстремально низкая масса тела