

На правах рукописи

МЕЖИНСКИЙ Семен Сергеевич

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ
И ГЛАВНОГО КОМПЛЕКСА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ HLA II КЛАССА
У ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ
С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПАЗИЕЙ**

14.01.08 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Иваново – 2019

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

Научный руководитель:

Чаша Татьяна Валентиновна

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный врач РФ

Научный консультант:

Фетисова Ирина Николаевна

доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Зубков Виктор Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом неонатологии и педиатрии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Овсянников Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.097.03 на базе ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России по адресу: 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России по адресу: 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28 и на сайте <http://smolgmu.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Левченкова Ольга Сергеевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В последнее время достигнуты значительные успехи в области интенсивной терапии и выхаживания недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г. Внедрение в рутинную практику малоинвазивных методик респираторной и сурфактантной терапии, форсированного парентерального и раннего энтерального питания, принципов развивающего ухода и семейно-ориентированной медицины способствуют снижению смертности глубоконедоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями в неонатальном периоде.

Одно из ведущих мест в структуре заболеваемости у глубоконедоношенных новорожденных принадлежит респираторной патологии, представленной респираторным дистресс-синдромом, врожденной и неонатальной пневмониями (Володин Н.Н., 2007; Овсянников Д.Ю. и др., 2016; Кожевникова, Т.Н., 2017; Рюмина И.И. и др., 2017; Lozano R. et al., 2012). Частота возникновения осложнений, связанных с морфофункциональной незрелостью бронхолегочной системы и интенсивной терапией дыхательных нарушений неуклонно растет (Kalikkot Thekkeveedu, R., 2017; Davidson L.M., 2017; Hwang J.S., Rehan V.K., 2018). Среди таких осложнений наибольшая актуальность принадлежит бронхолегочной дисплазии, частота формирования которой у глубоконедоношенных новорожденных, по данным современных авторов, может достигать 50,0 % (Овсянников Д.Ю., 2012; Doyle L.W., 2009; Keller R.L. et al., 2017; Davidson L.M., 2017). В современных условиях наблюдается существенный пересмотр взглядов об этиологических факторах, патогенетических механизмах, клинко-инструментальных критериях диагностики и способах терапии данного заболевания (Овсянников Д.Ю. и др., 2016; Jobe A.H., 2011; Keller R.L. et al., 2017; Hwang J.S., Rehan V.K., 2018). Наряду с этим, все большую актуальность приобретает подтверждение ранее известных и поиск новых факторов риска формирования бронхолегочной дисплазии (БЛД).

С позиций превентивной медицины (Баранов В.С., 2009) БЛД может быть рассмотрена как мультифакториальное заболевание, в механизмах развития которого помимо факторов внешней среды существенная роль может принадлежать наследственной предрасположенности. В связи с этим, поиск молекулярно-генетических предикторов повышенного риска развития БЛД у пациентов с ОНМТ и ЭНМТ при рождении, представляет научно-практический интерес, в связи с возможностью прогнозирования течения респираторных нарушений и индивидуализации тактики терапии и профилактики хронических заболеваний бронхолегочной системы.

Известно, что процессы детоксикации, включающие в себя конъюгацию с глутатионом, каталитическую инактивацию и некаталитическое связывание ксенобиотиков и продуктов перекисного окисления липидов, находятся под контролем генов системы детоксикации (Райс, С.Х., 2003; Pacifici Ed. G.V., Fracchia G.N., 1995). Низкая функциональная активность глутатион-S-трансфераз, широко представленных в организме человека, в частности в бронхолегочной системе, может значительно увеличивать восприимчивость организма к экзогенным и эндогенным токсическим повреждающим факторам и повышать риск формирования некоторых заболеваний.

Кроме того, известно, что одной из наиболее полиморфных и полифункциональных генных систем является система генов главного комплекса гистосовместимости HLA II-го класса. В современной литературе имеются данные о ее роли в контроле иммунного ответа, идентификации и презентации антигенов, регуляции взаимодействия иммунокомпетентных клеток организма, синтеза стероидных гормонов и цАМФ. Нарушение этих функций может способствовать развитию ряда заболеваний, преимущественно аутоиммунных, инфекционно-воспалительных и онкологических (Коненков В.И., 1999; Хаитов, Р.М., 2000; Баранов А.А., 2003).

Изучение особенностей полиморфизмов генов системы детоксикации и главного комплекса гистосовместимости HLA II-го класса у глубоко недоношенных новорожденных позволит установить молекулярно-генетические предикторы формирования бронхолегочной дисплазии у данной категории пациентов.

Степень разработанности темы

Вопросам изучения полиморфизма генов различных систем у новорожденных посвящены работы отечественных и зарубежных исследователей (Панова Л.Д., 2011; Weber B. et al., 2000; Bokodi G. et al., 2007; Elhawary N. et al., 2013; Fujioka K. et al., 2014; Zhang S. et al., 2015).

Вместе с тем, исследованию полиморфизма генов системы детоксикации и главного комплекса гистосовместимости HLA II-го класса у новорожденных с хроническими заболеваниями бронхолегочной системы посвящены единичные исследования. Так, в пилотном исследовании Rocha G., 2011 установлена ассоциация аллелей системы HLA (*A 68, B 51, CW 14, CW 15, DRB1 01*) с развитием БЛД у новорожденных. В исследовании Пановой Л.Д. и др., 2011 было обнаружено повышение частоты встречаемости в генотипе больных бронхолегочной дисплазией HLA-аллелей: *A 28, B 21, B 22, B 14, B 17, B 12, DRB1 09, DRB1 13*. Изучению генов системы HLA посвящена работа Ахмадеевой Э.Н. и др., 2013, в которой была показана протективная роль антигенов локусов HLA-региона (*B 16, B 18, DRB1 11*) и положительная ассоциация аллелей *A (A 28), B (B 22)* с формированием хронического повреждения легких у недоношенных новорожденных. Изучение генов системы детоксикации у новорожденных с БЛД проведено в работе Wang X.

et al., 2014. Показано, что делеционные варианты генов *GSTM1* и *GSTT1* могут внести значимый вклад в развитие бронхолегочной дисплазии у новорожденных детей в китайской популяции.

Имеющиеся данные о роли генетических факторов в развитии хронического повреждения бронхолегочной системы у глубоконедоношенных новорожденных немногочисленны и противоречивы. В связи с этим, актуальными направлениями современной неонатологии являются как подтверждение ранее известных, так и поиск новых факторов риска формирования БЛД. Определение клинических факторов риска и молекулярно-генетических предикторов формирования бронхолегочной дисплазии будет способствовать минимизации воздействия повреждающих экзогенных факторов, ассоциированных с интенсивной терапией дыхательных нарушений и снижению частоты трансформации респираторной патологии в хроническое повреждение легких у новорожденных.

Цель научного исследования: На основании изучения особенностей полиморфизма генов системы детоксикации и системы HLA II-го класса у глубоконедоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями, родившимися с массой тела менее 1500 г, установить молекулярно-генетические предикторы формирования бронхолегочной дисплазии.

Задачи исследования:

1. Дать клиническую характеристику глубоконедоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями и определить факторы риска формирования БЛД.
2. Изучить особенности полиморфизма генов системы детоксикации (гены семейства глутатион-S-трансфераз M1 и T1) у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г, сформировавших БЛД.
3. Изучить особенности полиморфизма генов главного комплекса гистосовместимости HLA II-го класса (DRB1, DQA1, DQB1) у недоношенных новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г, сформировавших БЛД.
4. Определить маркеры предрасположенности к развитию БЛД у новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г в генах системы детоксикации и HLA II-го класса; оценить степень их накопления в генотипе.

Научная новизна исследования

1. В современных условиях научно обоснованы и получены новые данные о ранжировании факторов риска формирования БЛД у глубоконедоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями.
2. Впервые установлены особенности аллельного полиморфизма в генах семейства глутатион-S-трансфераз (M1 и T1) у глубоконедоношенных новорожденных центрального региона России.
3. Выявлены маркеры предрасположенности к формированию БЛД в генах семейства глутатион-S-трансфераз (M1 и T1): установлена ассоциация между наличием в генотипе ребенка вариантов генов GST M1 0/0 и GST T1 0/0, а также

сочетанным присутствием GST M1 0/0 и GST T1 0/0 и формированием данной патологии.

4. Установлены особенности аллельного полиморфизма в генах системы HLA II-го класса у глубоконедоношенных новорожденных детей с дыхательными нарушениями. Выявлена ассоциация между присутствием в генотипе ребенка аллелей DRB1 17 и DQB1 0201, совместного присутствия аллелей DRB1 17 и DQB1 0201, совместного присутствия аллелей DRB1 17 и DQA1 0501, совместного присутствия аллелей DRB1 01 и DQA1 0101, гаплотипа DRB1-DQA1-DQB1 01-0101-0501 и развитием БЛД.

5. Показано, что сочетанное присутствие в генотипе аллелей *DQA1 0301* и *DQB1 0501* снижает риск формирования БЛД.

Теоретическая и практическая значимость работы

1. Выявлены особенности полиморфизма генов системы детоксикации и главного комплекса гистосовместимости HLA II-го класса у глубоконедоношенных новорожденных в популяции Центрального региона России.

2. Уточнены и ранжированы факторы риска формирования БЛД у глубоконедоношенных новорожденных. Наиболее значимыми факторами риска являются: потребность в повторной сурфактантной терапии, потребность в использовании дополнительного кислорода на этапе родового зала, тяжелая анемия, субарахноидальное кровоизлияние, гнойный менингит, потребность в смене режима антибактериальной терапии, гестационный возраст менее 28 нед., использование несинхронизированных алгоритмов эндотрахеальной ИВЛ, масочная ИВЛ на этапе родового зала, потребность в проведении эндотрахеальной ИВЛ в родовом зале, потребность в профилактическом введении сурфактанта, пролонгированная эндотрахеальная ИВЛ в комплексе с неинвазивной вентиляцией и кислородотерапией на этапе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, врожденная пневмония, тяжелая асфиксия при рождении, гиперлейкоцитоз в 1 сутки жизни, возраст матери более 30 лет и тяжелая ишемия мозга.

3. Установлены молекулярно-генетические предикторы БЛД у глубоконедоношенных новорожденных и показана целесообразность исследования особенностей аллельного полиморфизма генов семейства глутатион-S-трансфераз и системы главного комплекса гистосовместимости HLA II-го класса для прогнозирования данной патологии.

Методология и методы исследования

В исследование включено 97 глубоконедоношенных новорожденных, у которых в неонатальном периоде были дыхательные нарушения, требующие проведения респираторной терапии.

Работа выполнена на базе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и отделения выхаживания новорожденных II этапа ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Для решения поставленных задач применялись клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования. Молекулярно-генетическое исследование выполнено в лаборатории группы медицинской генетики (руководитель – д.м.н. Фетисова И.Н.) ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России.

Обработка полученных результатов выполнена с использованием пакетов прикладных статистических программ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Факторами риска формирования БЛД являются: возраст матери более 30 лет, гестационный возраст 25-27 недель, тяжелая асфиксия, тяжелая церебральная ишемия, субарахноидальное кровоизлияние, гнойный менингит, врожденная пневмония, гиперлейкоцитоз в первые сутки жизни, тяжелая анемия, потребность в профилактическом и повторном введении сурфактанта, потребность в смене режима антибактериальной терапии.
2. Использование масочной и эндотрахеальной ИВЛ с перемежающимся положительным давлением в дыхательных путях, дополнительного кислорода во вдыхаемой смеси, а также потребность в проведении сурфактантной терапии на этапе родового зала увеличивают риск формирования БЛД у глубоконедоношенных новорожденных.
3. Применение пролонгированной, несинхронизированной эндотрахеальной ИВЛ в комплексе с неинвазивной вентиляцией и кислородотерапией с высокими значениями среднего давления в дыхательных путях (MAP), экспираторного дыхательного объема (Vte) и фракции кислорода во вдыхаемом воздухе (FiO₂) способствуют формированию бронхолегочной дисплазии у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.
4. Присутствие в генотипе новорожденного с ОНМТ и ЭНМТ при рождении низкофункциональных аллелей в генах семейства глутатион-S-трансфераз (M1 и T1), а также сочетанного их присутствия является фактором риска развития БЛД.
5. Присутствие в генотипе глубоконедоношенных новорожденных аллеля *DRB1 17*, аллеля *DQB1 0201*, совместного присутствия аллелей *DRB1 17* и *DQB1 0201*, совместного присутствия аллелей *DRB1 17* и *DQA1 0501*, совместного присутствия аллелей *DRB1 01* и *DQA1 0101*, гаплотипа *DRB1-DQA1-DQB1 01-0101-0501* является фактором риска формирования бронхолегочной дисплазии.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется количеством проанализированных случаев формирования бронхолегочной дисплазии у глубоконедоношенных новорожденных с респираторной патологией.

Использованные методы исследования соответствуют целям и задачам диссертационного исследования. Достоверность подтверждается актом проверки первичного материала от 15 июня 2018 г.

Результаты исследования доложены и обсуждены на XVIII съезде педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2017 г.), международном Российско-Узбекском симпозиуме (Иваново, 2017 г.), в рамках VIII региональной образовательной школы «Перинатальная медицина» Российского общества акушеров-гинекологов (Иваново, 2017 г.), на всероссийской образовательно-научной конференция студентов и молодых ученых «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека» (Иваново, 2017 г.), в рамках конкурса молодых ученых на X Всероссийском образовательном конгрессе “Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии” (III место) (Москва, 2017 г.), на XX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2018 г.), XI региональном научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Ярославль, 2018 г.), на XI Всероссийском образовательном конгрессе “Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии” в рамках симпозиума «Бронхолегочная дисплазия» (Москва, 2018 г.).

Апробация проведена на совместной конференции сотрудников отдела охраны здоровья детей, отдела медико-социальных исследований, мониторинга и курации, отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, сотрудников лаборатории клинической биохимии и генетики, лаборатории клинической иммунологии, лаборатории патоморфологии и электронной микроскопии, отдела акушерства и гинекологии, кафедры акушерства, гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии, врачей отделения выхаживания недоношенных детей II этапа, консультативно-диагностического центра и отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, сотрудников кафедры детских болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО ИГМА от 26.06.2018.

Внедрение результатов в практику.

Результаты исследования внедрены в работу и используются при ведении глубоко недоношенных новорожденных с БЛД в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных и отделении выхаживания недоношенных детей II-го этапа Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также используется при проведении занятий с ординаторами и врачами (анестезиологи-реаниматологи, неонатологи) на кафедре акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии Федерального государственного бюджетного

учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора

Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора. Проведен анализ литературных данных по вопросам дыхательной патологии и бронхолегочной дисплазии у новорожденных. Диссертантом совместно с руководителями научного исследования определены основные задачи и дизайн исследования, разработаны индивидуальные регистрационные карты, определены критерии включения и исключения исследуемых групп пациентов, осуществлен анализ и интерпретация клинико-лабораторных данных, их статистическая обработка, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 3 – в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 1 – в журнале индексируемом в базе данных SCOPUS.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, раздела описания собственных исследований, обсуждения полученных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений, списка литературы, включающего 58 отечественных и 162 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 15 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

В основу настоящей работы положен ретро- и проспективный анализ данных, полученных при обследовании 97 глубоко недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями. В ходе исследования все дети были подразделены на две группы: I группа - дети, сформировавшие БЛД в исходе дыхательных нарушений (n=50), II группа – дети, выздоровевшие от респираторной патологии (n=47).

Клиническое обследование новорожденных включало анализ данных материнского анамнеза, течения беременности и родов. Наблюдение за детьми проводилось ежедневно до выписки из стационара и включало оценку состояния органов и систем. Особое внимание было уделено клинико-лабораторной и инструментальной оценке дыхательной недостаточности, показателям респираторной механики и мониторингу показателей газообмена. Все дети были обследованы согласно современным клиническим рекомендациям (Ведение

новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. – 2016; Овсянников Д.Ю. и др., 2016).

Выделение геномной ДНК проводили из лимфоцитов венозной крови и эпителиальных клеток буккального соскоба. Выделение ДНК выполняли при помощи классической ПЦР.

Амплификацию всех исследуемых фрагментов ДНК проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на программируемом термоциклере «Терцик» («ДНК-технология», Россия). Для оценки результатов ПЦР использовали 7%-ный полиакриламидный гель и проводили электрофорез в течение 1-3 часов.

Таблица 1 – Объем выполненных молекулярно-генетических исследований у глубоконедоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ

		I группа (n = 50)	II группа (n = 47)	Итого
1	<i>GSTM1</i>	50	47	97
2	<i>GSTT1</i>	50	47	97
3	<i>DRB1</i>	47	46	93
4	<i>DQA1</i>	46	45	91
5	<i>DQB1</i>	49	46	95
Итого:		242	231	473

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010, Statistica for Windows 6.1, система «Open Epi» (<http://www.openepi.com>). Анализ количественных показателей проводился с учетом ненормального распределения признака с подсчетом медианы (Me) и указанием 25-го и 75-го перцентилей (Me (Q25%; Q75%)). Достоверность различий между показателями выборок оценивалась при помощи точного критерия Фишера и по непараметрическому критерию U (Манна-Уитни). Уровень значимости $p < 0,05$ расценивался как статистически значимый. С целью сравнения влияния отдельных клинических и генетических факторов риска на исследуемые группы проводился расчет отношения шансов (OR, Odds Ratio) с определением 95%-го доверительного интервала (95% ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Одноцентровое проспективное и ретроспективное исследование наследственных и средовых факторов риска формирования бронхолегочной дисплазии у глубоконедоношенных новорожденных центрального региона РФ

Анализ анамнестических данных показал, что у большинства матерей был выявлен отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, более половины женщин имели различные формы экстрагенитальной патологии и осложненное течение беременности. Все роды были преждевременными, до 32 недель гестации, в трети случаев, осложненные преждевременным разрывом плодных оболочек и длительным безводным промежутком ($p > 0,05$). Большинство детей (68,0%) были рождены путем операции кесарева сечения. Различий в частоте экстрагенитальной и гинекологической патологии, осложнений беременности и родов в исследуемых группах выявлено не было.

В работе был проведен анализ возраста матерей наблюдаемых детей. В группе детей, сформировавших БЛД, большинство женщин были в возрасте 30 лет и старше, а в группе выздоровевших пациентов возраст матерей значимо чаще был до 30 лет ($p = 0,013$) ($OR = 2,77$ (1,2–6,39)).

Аntenатальная профилактика РДС глюкокортикостероидными препаратами была проведена в полном объеме большинству недоношенных новорожденных. Неполный курс антенатальной профилактики стероидами или ее отсутствие были зарегистрированы в 32,0% случаев в I-ой группе и в 46,8% во II-ой ($p > 0,05$).

В работе были подтверждены ранее установленные данные (Лебедева О.В., 2014; Панченко А.С., 2014) о влиянии гестационного возраста новорожденного и антропометрических показателей при рождении (масса тела, длина тела, окружность головы, окружность груди) на частоту формирования БЛД. Новорожденные со сформировавшейся БЛД значимо чаще были рождены на сроке гестации 25–27 нед, в отличие от выздоровевших от респираторной патологии новорожденных (44,0 и 12,8%, соответственно, $p < 0,05$, $OR = 5,37$ (1,93–14,93)). Большой гестационный возраст (31–32 нед.) был более характерен для новорожденных, у которых БЛД не сформировалась, (8,0 и 29,8 %, во I-ой и II-ой группах соответственно, $p < 0,05$). Средний гестационный возраст (Me) детей I-ой группы составил – 28 [27; 29] нед., детей II-ой группы – 30 нед [28; 31 нед], различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Анализ антропометрических показателей при рождении выявил статистически значимые различия показателях физического развития детей из I-ой и II-ой группах. В группе детей с БЛД масса тела при рождении, длина тела, окружность головы и груди были статистически значимо меньше ($p < 0,05$).

Все обследованные дети родились в тяжелом или крайне тяжелом состоянии, которое было обусловлено степенью дыхательной недостаточности и структурно-функциональной незрелостью органов и систем. Рождение в состоянии тяжелой

асфиксии было более характерно для детей сформировавших БЛД, в сравнении с группой выздоровевших от респираторной патологии новорожденных (62,0 и 34,1% соответственно; $p < 0,05$, $OR = 3,16$ (1,38–7,26)), что согласуется с данными других авторов (Лебедева О.В., 2014).

Было установлено, что при выборе способа респираторной поддержки на этапе родового зала, дети из I-ой группы, достоверно чаще чем из II-ой группы для стабилизации дыхания потребовали проведения ИВЛ через эндотрахеальную трубку (64,0 и 31,9% соответственно, $p < 0,05$, $OR = 3,79$ (1,63–8,81)) и вентиляции через маску (74,0 и 40,4% соответственно, $p < 0,05$, $OR = 4,194$ (1,776–9,906)). Кроме того, дополнительный кислород (FiO_2 более 21%) также значимо чаще был использован в группе новорожденных с БЛД по сравнению с новорожденными, не реализовавшими БЛД (96,0 и 44,7%, $p < 0,05$, $OR = 29,71$ (6,46–136,8)). Возможно, необходимость в интубации трахеи и проведении ИВЛ с положительным давлением и дополнительным кислородом детям с тяжелой асфиксией в первые минуты жизни, ассоциирована с увеличением риска возникновения индуцированных вентиляцией повреждений легких уже на этапе родового зала.

Анализ тактики терапии препаратами экзогенного сурфактанта показал, что детям, которые сформировали БЛД, введение сурфактанта в первые 20 минут жизни было проведено в 62,0% случаев, а в группе новорожденных, выздоровевших от респираторной патологии в 14,9% случаев, что оказалось статистически значимым ($p < 0,05$, $OR = 3,71$ (1,55–8,78)). Высокая потребность в заместительной сурфактантной терапии у детей с БЛД объясняется более тяжелыми дыхательными нарушениями. Это подтверждается и высокой потребностью пациентов с БЛД в проведении повторной сурфактантной терапии (22 случая введения) и отсутствием необходимости повторного введения сурфактанта детям, не сформировавшим БЛД ($p < 0,05$, $OR = 37,71$ (4,89–295,1)).

Все новорожденные, включенные в исследование, имели дыхательные нарушения. Дети с изолированным РДС составили 56,7%, с врожденной пневмонией – 43,3%. Диагноз устанавливался на основании клинической картины, данных рентгенологического исследования органов грудной клетки, лабораторных данных в соответствии с современными клиническими рекомендациями (Рюмина И.И. и др., 2017). Врожденная пневмония значимо чаще была диагностирована у новорожденных с БЛД в сравнении с выздоровевшими от респираторной патологии пациентами (58,0 и 27,6% соответственно, $p < 0,05$, ($OR = 3,61$ (1,543–8,457))).

Респираторная поддержка на этапе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных была представлена различными методами и их комбинацией.

Удалось установить, что использование эндотрахеальной ИВЛ в совокупности с другими методами респираторной поддержки, а именно схемы «СРАР/ВіРАР + ИВЛ + кислородотерапия» значимо чаще потребовалось новорожденным из I-ой

группы (56,0 и 25,5% в I-ой и II-ой группах соответственно $p < 0,05$, OR = 3,71 (1,55–8,78)

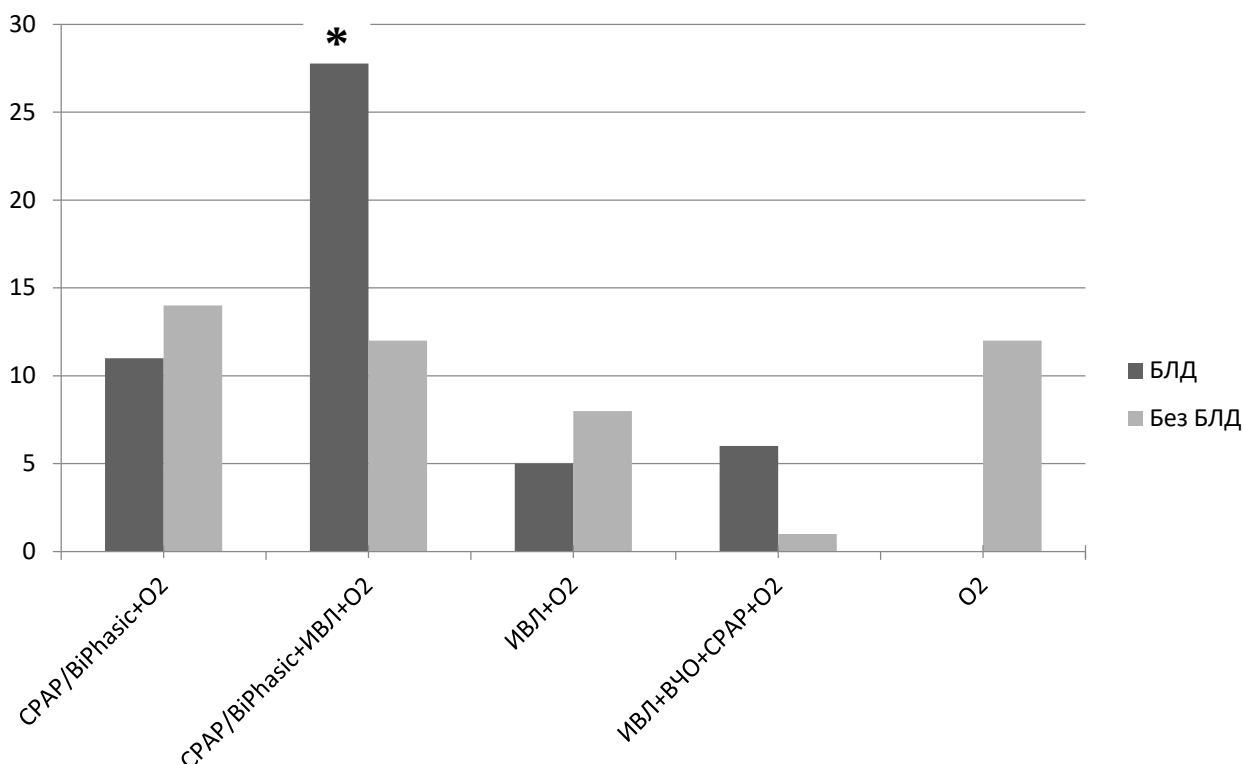


Рисунок 1 – Способы респираторной терапии у детей с ЭНМТ и ОНМТ

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) между выздоровевшими новорожденными и пациентами с БЛД.

Учитывая тот факт, что пролонгированная эндотрахеальная ИВЛ рассматривается как наиболее значимый экзогенный фактор риска повреждения легких недоношенных новорожденных (Attar M.A., 2002), в работе был выполнен анализ наиболее агрессивных факторов ИВЛ: среднее давление в дыхательных путях (Mean Airway Pressure – MAP), экспираторный дыхательный объем (Volume tidal expiratory – Vte) и фракция кислорода во вдыхаемой смеси (FiO₂). Так, среднее давление в дыхательных путях (MAP) при проведении респираторной поддержки было значимо выше ($p < 0,05$) у пациентов с сформировавшейся БЛД (7,9 [6,8; 8,9] см вод. ст.) в сравнении с выздоровевшими от респираторной патологии новорожденными (6,8 [4,5; 7,5] см вод. ст.).

Наряду с этим было показано увеличение величины экспираторного дыхательного объема (Vte) у пациентов, потребовавших проведения эндотрахеальной ИВЛ. В I-ой группе среднее значение Vte оказалось равным 8,5 [7,3; 9,2] мл/кг, а во II-ой группе - 5,8 [5,5; 6,35] мл/кг ($p < 0,05$). Дыхательный объем, как один из повреждающих факторов ИВЛ, может быть причиной динамического перерастяжения альвеол и волюмотравмы, предрасполагающей к нарушению процессов альвеоляризации и васкуляризации и формированию БЛД.

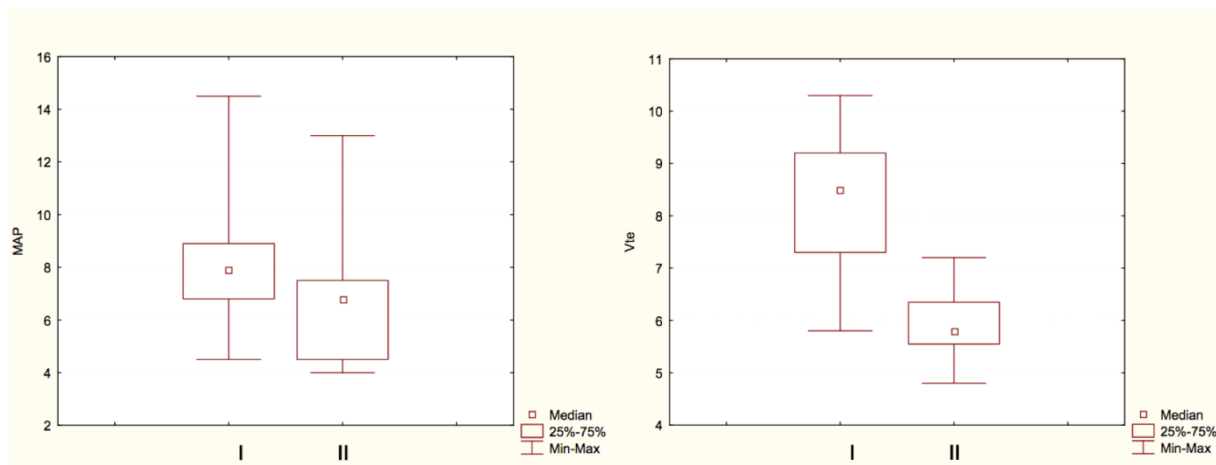


Рисунок 2 – Среднее давление в дыхательных путях (MAP) и экспираторный дыхательный объем (Vte) у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ, находящихся на респираторной поддержке

При анализе потребности в дополнительном кислороде глубококонедоношенных новорожденных, включенных в настоящее исследование, было выявлено значимое повышение потребности в FiO_2 у детей с БЛД в сравнении с выздоровевшими от респираторной патологии новорожденных 60,0 [35,0; 80,0] и 30,0 [30,0; 40,0] соответственно, ($p < 0,05$). Средняя продолжительность респираторной поддержки в группе детей с БЛД оказалась выше более чем в 4 раза и составила 210,0 [118,0; 398,0] часов, а во II-ой группе 53,0 [34,0; 142,0] часов ($p < 0,05$). Следовательно, продолжительность совместного влияния агрессивных факторов ИВЛ играет значимую роль в формировании БЛД.

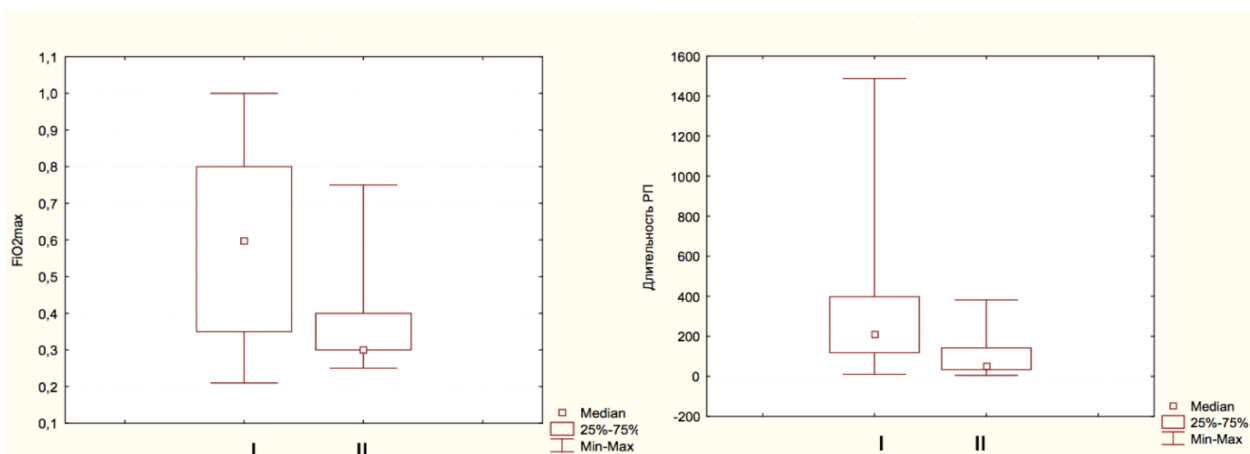


Рисунок 3 – Максимальное значение фракции кислорода в кислородно-воздушной смеси (FiO_2) и суммарная длительность респираторной поддержки (часы) у новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ

В исследовании были обнаружены статистически значимые различия, в использовании режимов традиционной эндотрахеальной ИВЛ у новорожденных в исследуемых группах. Алгоритм респираторной поддержки, не поддерживающий аппаратное триггирование («IMV») был использован значимо чаще в группе пациентов с БЛД в сравнении с группой выздоровевших от респираторных

нарушений (42,1 и 14,3% соответственно, $p < 0,05$, $OR = 4,36$ (1,01–17,37)). Данные метаанализа базы Cochrane, опубликованные Greenough et al. в 2008 г, свидетельствуют о том, что длительность респираторной поддержки при использовании пациент-триггерных алгоритмов ИВЛ в сравнении с принудительной механической вентиляцией меньше, и риск формирования хронического повреждения легких ниже, что согласуется с полученными нами данными. В работе Bernstein G. et al. выполненной в 1996 г. также были показаны преимущества аппаратной синхронизации в пациент-триггерном режиме SIMV в сравнении с перемежающейся принудительной вентиляцией. Снижение длительности воздействия вышеуказанных агрессивных факторов ИВЛ при синхронизированной с дыхательной активностью пациента респираторной поддержкой, согласно заключению авторов, может снижать риск реализации бронхолегочной дисплазии.

Помимо респираторной патологии все глубоконедоношенные новорожденные, включенные в исследование, имели сопутствующую патологию. У всех новорожденных, было диагностировано перинатальное поражение ЦНС. Церебральная ишемия II степени была выявлена у 61,8% детей. Тяжелая ишемия (III ст.) отмечалась у 38,2% пациентов. Полученные нами данные показали, что тяжелая форма церебральной ишемии (III ст.) значительно чаще встречалась у новорожденных с сформировавшейся БЛД в сравнении с группой пациентов, выздоровевших от респираторной патологии. (48,0 и 27,7% соответственно, $p < 0,05$, $OR = 2,41$ (1,04–5,63)). Частота внутрижелудочковых кровоизлияний в исследуемых группах значимо не различалась ($p > 0,05$). Субарахноидальное кровоизлияние было диагностировано у 16,0% пациентов I-ой группы и у 2,1% II-ой группы ($p < 0,05$, $OR = 8,762$ (1,051–73,03)). Наряду с этим, перинатальное поражение ЦНС инфекционно-воспалительного характера с вовлечением в процесс оболочек головного мозга имело место только в группе пациентов с БЛД и во всех случаях было представлено гнойным менингитом ($p < 0,05$, $OR = 7,81$ (1,02–66,1)).

При анализе структуры сопутствующей патологии нам удалось выяснить, что анемия недоношенных значимо чаще была зарегистрирована в группе детей, у которых в исходе респираторных нарушений сформировалась БЛД в сравнении с новорожденными без БЛД (94,0 и 78,7% соответственно, $p < 0,05$, $OR = 4,23$ (1,09–16,5)), что согласуется с имеющимися в современной литературе данными, представленными J. Duang et al. в 2016 г. Следует отметить, что тяжелые формы анемии недоношенных более чем в 2 раза чаще регистрировались в I-ой группе в сравнении со II-ой (88,0 и 40,4% соответственно $p < 0,05$, $OR = 10,81$ (3,85–30,36)) и значительно увеличивали риск формирования БЛД. В связи с тяжелыми нарушениями газотранспортной функции крови, в группе новорожденных с бронхолегочной дисплазией переливание эритроцитной массы выполнялось значимо чаще ($p < 0,05$). Полученные нами результаты согласуются с данными зарубежных авторов, которые показывают, что многократные трансфузии

эритроцитов ассоциированы с риском формирования БЛД у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении (Zhang Z. et al., 2014; Ghirardello S. et al., 2017).

Примечательно, что ретинопатия недоношенных, часто ассоциированная с низкой массой тела при рождении, тяжелыми дыхательными нарушениями, требующими проведения респираторной терапии и бронхолегочной дисплазией, также значимо чаще встречалась в I-ой группе чем во II-ой (46,0 и 27,6% соответственно, $p < 0,05$). Кроме того, пороговая стадия ретинопатии недоношенных достоверно чаще диагностировалась у детей с БЛД, чем у выздоровевших от респираторной патологии пациентов (14,0 и 2,1% соответственно, $p < 0,05$).

Статистически значимой разницы по наличию эхокардиографических критериев гемодинамически значимого функционирующего артериального протока у детей I-ой и II-ой групп получено не было (4,0 и 2,2% соответственно, $p > 0,05$).

При анализе лечебно-диагностических факторов было установлено, что у новорожденных с сформировавшейся хронической патологией бронхолегочной системы в сравнении с детьми без исхода респираторных расстройств в БЛД значимо чаще выявлялся гиперлейкоцитоз (30,0 и 12,8% соответственно, $p < 0,05$, (OR = 2,93 (1,03–8,36)) и возникала потребность в проведении заместительной иммунной терапии ($p < 0,05$). Значимо реже на этапе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденные из I-ой группы в сравнении со II-ой оставались на стартовой схеме антибактериальной терапии (4,0 и 21,3% соответственно, $p < 0,05$, OR = 6,49 (1,34–31,41)).

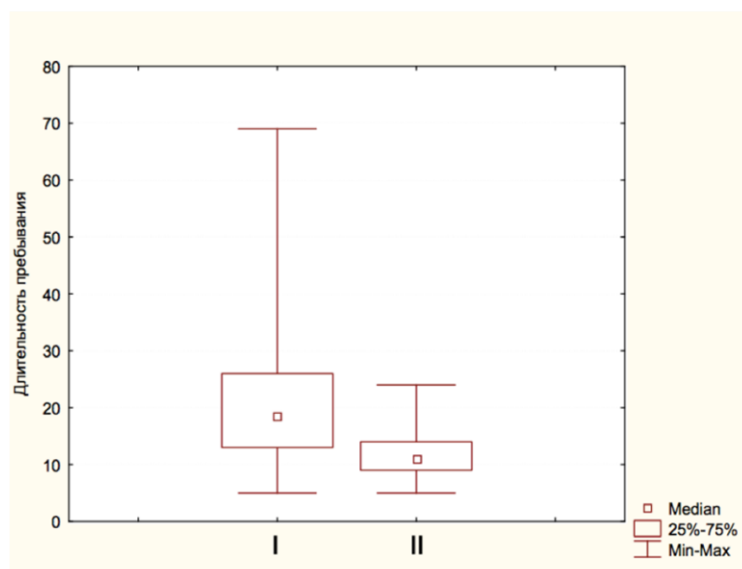


Рисунок 4 – Длительность пребывания новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ на этапе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных

Анализ средней длительности пребывания новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных позволяет сделать заключение о том, что новорожденные с БЛД

находились в отделении почти в 2 раза дольше чем в группе пациентов без исхода респираторной патологии в БЛД. Средняя длительность пребывания составила 11,0 [9,0; 14,0] суток и 18,5 [13,0; 26,0] суток в I-ой и II-ой группах соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, проведенное исследование позволило установить клинические факторы риска формирования БЛД у глубоконедоношенных новорожденных. Расчет отношения шансов (OR), проведенный в исследовании, позволил оценить и ранжировать связь между выделенными факторами риска и реализацией дыхательной патологии в хроническое заболевание легких у недоношенных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении (таблица 2).

Таблица 2 – Факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у глубоконедоношенных новорожденных

Клинический фактор	Отношение шансов (OR)
Потребность в повторной сурфактантной терапии	37,71
Потребность в использовании дополнительного кислорода на этапе родового зала	29,71
Тяжелая анемия	10,81
Субарахноидальное кровоизлияние	8,76
Гнойный менингит	7,81
Потребность в смене режима АБТ	6,47
Гестационный возраст менее 28 нед	5,37
Использование несинхронизированных режимов ИВЛ	4,36
Анемия недоношенных	4,23
Масочная ИВЛ на этапе родового зала	4,19
Эндотрахеальная ИВЛ в родовом зале	3,79
Профилактическое введение сурфактанта	3,71
Эндотрахеальная ИВЛ в ОРИТН	3,71
Врожденная пневмония	3,61
Тяжелая асфиксия при рождении	3,16
Гиперлейкоцитоз в первые сутки жизни	2,93
Возраст матери более 30 лет	2,77
Тяжелая церебральная ишемия	2,41

С современных позиций, БЛД рассматривается как мультифакториальная патология, в патогенезе которой, наряду со средовыми факторами, значительную роль играет наследственная предрасположенность. Поэтому нами был проведен

поиск ассоциаций между развитием данной патологии и особенностями генотипа в генах системы детоксикации и главного комплекса гистосовместимости HLA II-го класса.

Анализ частот низкофункциональных аллелей в генах *GSTM1* и *GSTT1*, проведенный в исследуемых группах, позволяет говорить о возможной причастности вышеуказанных полиморфизмов к формированию хронической патологии респираторной системы у новорожденных. У детей с сформировавшейся БЛД «нулевой» вариант гена *GSTM1* по сравнению с пациентами без исхода в БЛД отмечался значимо чаще (42,0 и 21,3% соответственно, $p < 0,05$, OR = 2,6 (1,11–6,13)).

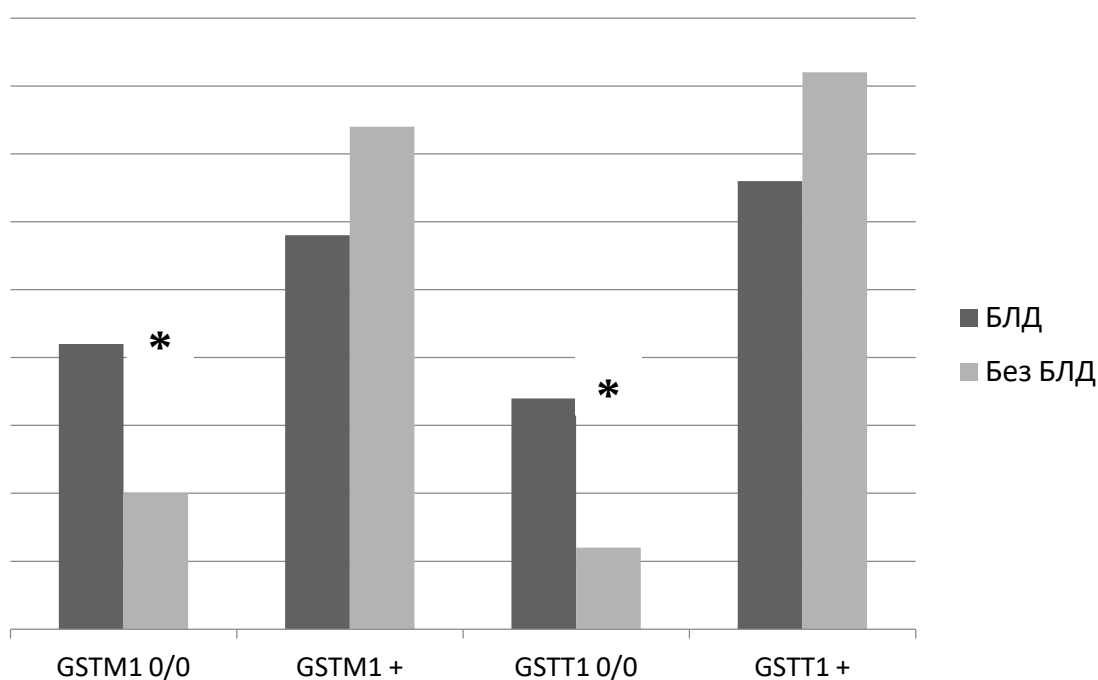


Рисунок 5 – Частоты аллелей и генотипов по генам семейства глутатион-S-трансфераз у глубоконедоношенных новорожденных с БЛД и новорожденных, выздоровевших от респираторной патологии, %

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) между выздоровевшими новорожденными и пациентами с БЛД.

Стоит отметить, что негативная роль делеционного варианта гена *GSTM1* в формировании хронической обструктивной болезни легких у взрослых была подтверждена ранее группой ученых из Индии (R. Kant Shukla, 2013), что согласуется с полученными нами результатами. Аналогичные данные приведены Faramawy M. et al. в 2009 г, показывающие, что наличие в генотипе курящих лиц «нулевого» варианта гена *GSTM1* увеличивает риск формирования хронической обструктивной болезни легких ($p < 0,05$, OR = 3,13 (1,1–8,6)). Таким образом, эти факты позволяют предполагать, что в формировании хронической обструктивной патологии бронхолегочной системы значимую роль может играть вышеописанный генный дефект. Кроме того, анализ частоты встречаемости «нулевого» варианта

гена *GSTT1* показал, что у детей I-ой группы встречаемость делеции в гене *GSTT1*, по сравнению с детьми II-ой группы, также достоверно выше и составляет 34,0 и 12,8% соответственно ($p < 0,05$, OR = 3,34 (1,28–8,72)).

Учитывая тот факт, что одновременное наличие неблагоприятных полиморфных вариантов в нескольких генах, возможно, суммирует их негативный эффект (Райс С.Х, 2008), нами была проведена оценка сочетанного распределения низкофункциональных аллелей в двух генах семейства глутатион-S-трансфераз. Гомозиготный генотип *GSTM1* 0/0; *GSTT1* 0/0 в I-ой группе встречался у 14,0 % детей, в то время как во II-ой группе данный генотип не был зафиксирован ни разу ($p < 0,05$, OR = 16,38 (2,09–128,24)).

Согласно результатам, полученным при анализе полиморфизмов генов системы HLA II класса у новорожденных I-ой группы, в сравнении с детьми II-ой группы, отмечались следующие особенности генотипа. У детей с БЛД достоверно чаще, чем в группе выздоровевших от респираторной патологии новорожденных, встречался аллель *DRB1* 17 (25,0 и 6,5% соответственно, $p < 0,05$, OR = 4,26 (1,33–13,59)).

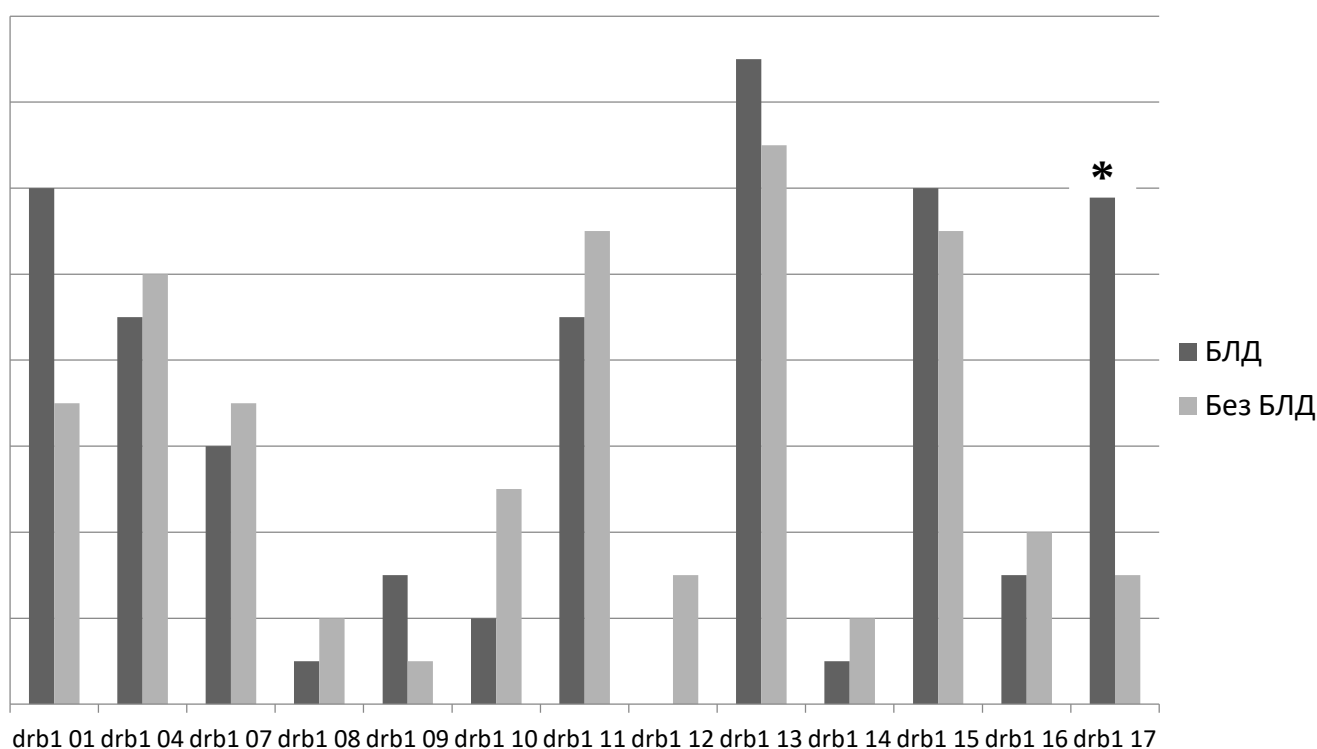


Рисунок 6 – Распределение аллелей в локусе DRB1

у глубоконедоношенных новорожденных

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) между выздоровевшими новорожденными и пациентами с БЛД.

Частота встречаемости аллеля *DQB1* 0201 в группе пациентов с БЛД была достоверно выше, чем в группе детей без клиничко-рентгенологических признаков бронхолегочной дисплазии (38,8 и 19,6% соответственно, $p < 0,05$, OR = 2,52 (1,04–6,11)).

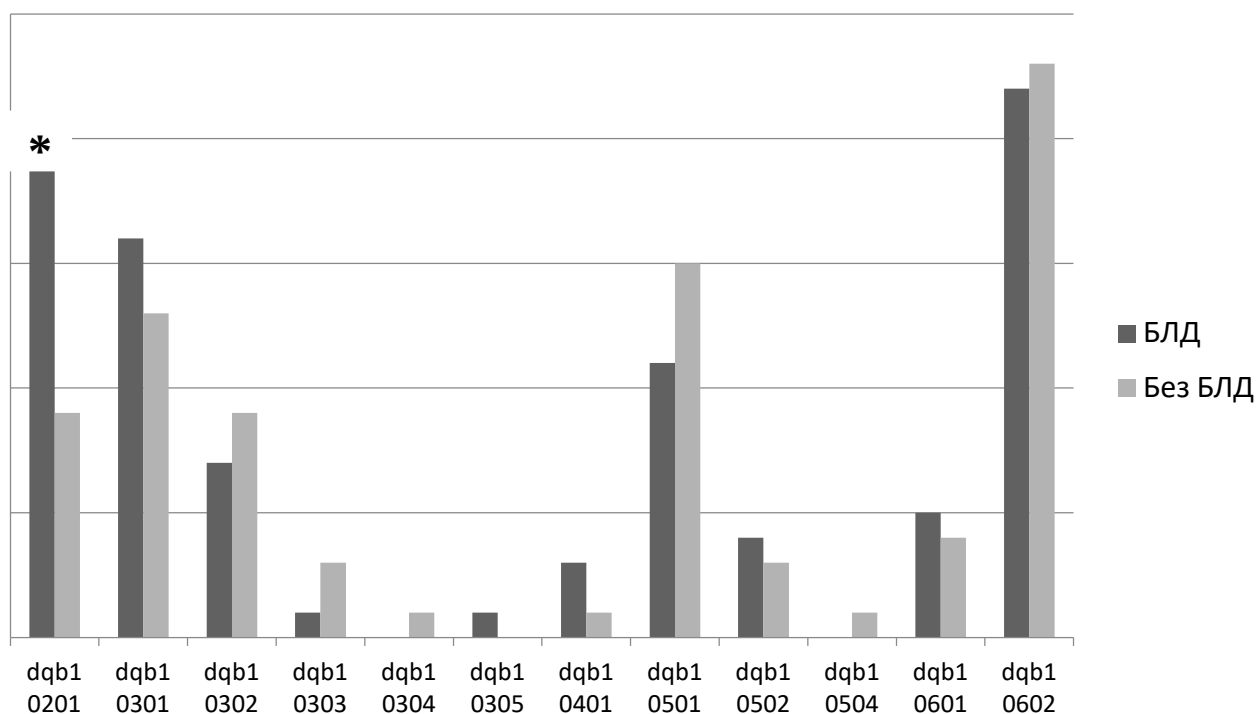


Рисунок 7 – Распределение аллелей в локусе DRB1 у глубоконедоношенных новорожденных

Примечание: * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) между выздоровевшими новорожденными и пациентами с БЛД.

Сочетанное присутствие в генотипе аллелей *DRB1 17* и *DQB1 0201* достоверно чаще встречалось у детей I-ой группы, чем у новорожденных II-ой группы (22,9 и 4,3% соответственно $p < 0,05$, OR = 5,46 (1,52–19,56)), что может свидетельствовать о суммировании неблагоприятных эффектов вышеуказанных аллелей и соответственного увеличения риска формирования хронического заболевания легких. Аналогичная закономерность была выявлена для сочетанного присутствия в генотипе аллелей *DRB1 17* и *DQA1 0501*, которое статистически чаще встречалось в группе детей со сформированной БЛД, чем у детей, не реализовавших данное заболевание (19,6 и 4,4% соответственно, $p < 0,05$, OR = 4,41 (1,18–16,41)). С высокой степенью достоверности у младенцев с БЛД по сравнению с группой без данной патологии в генотипе отмечалось сочетание аллелей *DRB1 01* и *DQA1 0101* (23,9 и 4,4% соответственно, $p < 0,05$, OR = 5,64 (1,57–20,22)). У детей с БЛД гаплотип *DRB1-DQA1-DQB1 01-0101-0501* встречался в 21,7% случаев, в то время как у новорожденных без БЛД данный гаплотип был обнаружен только в 4,4% случаев ($p < 0,05$, OR = 5,01 (1,37–18,27)).

В литературе имеются данные о причастности генов HLA системы в формировании респираторной патологии у взрослых. В исследовании, проведенном Брыляевой Е.С. и соавт., 2011 были выделены те же маркеры предрасположенности к развитию хронической обструктивной болезни легких, что и полученные в настоящем исследовании особенности генотипа новорожденных с БЛД. В частности, было установлено, что для обструктивной патологии бронхолегочной

системы как у взрослых пациентов, так и у глубоко недоношенных новорожденных характерно наличие в генотипе аллелей *DRB1 17* и *DQB1 0201*. Выделенные особенности генотипа могут служить основой континуума бронхообструктивных заболеваний, начинающихся в неонатальном периоде и простирающихся до взрослого возраста.

Вместе с тем у выздоровевших от респираторной патологии новорожденных сочетанное присутствие аллелей *DQA1 0301* и *DQB1 0501* было отмечено в 13,3% случаев без обнаружения данного сочетания в I-ой группе ($p < 0,05$). Вероятно, выявленная особенность генотипа имеет протективное значение в отношении развития хронической бронхолегочной патологии у новорожденных.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют уточнить и ранжировать клинические факторы риска бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных новорожденных, а также установить молекулярно-генетические предикторы формирования данной патологии.

ВЫВОДЫ

1. В современных условиях уточнены клинические факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г: гестационный возраст 25–27 недель ($OR=5,37$), тяжелая асфиксия при рождении ($OR=3,16$), церебральная ишемия III ст. ($OR=2,41$), субарахноидальное кровоизлияние ($OR=8,76$), гнойный менингит ($OR=7,81$), врожденная пневмония ($OR=3,61$), тяжелая анемия ($OR=10,81$), гиперлейкоцитоз в первые 24 часа жизни ($OR=2,93$), потребность в профилактическом введении сурфактанта на этапе родового зала ($OR=3,71$), потребность в повторном введении сурфактанта на этапе отделения реанимации и интенсивной терапии ($OR=37,71$), потребность в смене режима антибактериальной терапии ($OR=6,49$), возраст матери более 30 лет ($OR=2,77$).
2. Режимы и параметры респираторной поддержки влияют на формирование бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных новорожденных. Использование эндотрахеальной ИВЛ ($OR=3,79$), ИВЛ через маску ($OR=4,19$), дополнительного кислорода во вдыхаемой смеси ($OR=29,71$) во время первичной респираторной стабилизации, длительной эндотрахеальной ИВЛ в комплексе с неинвазивной вентиляцией и кислородотерапией ($OR=3,71$) и несинхронизированных алгоритмов респираторной поддержки в комплексе интенсивной терапии дыхательных нарушений ($OR=4,36$), а также высокие значения среднего давления в дыхательных путях (MAP), экспираторного дыхательного объема (V_{te}) и фракции кислорода во вдыхаемой смеси (FiO_2) способствуют развитию бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных новорожденных.
3. Особенности полиморфизма генов системы детоксикации у глубоко недоношенных новорожденных, сформировавших бронхолегочную

дисплазию является наличие в генотипе низкофункциональных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1*, а также сочетанное присутствие *GSTM1* 0/0 и *GSTT1* 0/0.

4. Особенности полиморфизма генов главного комплекса гистосовместимости HLA II-го класса у глубоконедоношенных новорожденных, сформировавших бронхолегочную дисплазию, являются: присутствие в генотипе глубоконедоношенных новорожденных аллеля *DRB1* 17 и аллеля *DQB1* 0201; совместного присутствия аллелей *DRB1* 17 и *DQB1* 0201, совместного присутствия аллелей *DRB1* 17 и *DQA1* 0501, совместного присутствия аллелей *DRB1* 01 и *DQA1* 0101; гаплотипа *DRB1-DQA1-DQB1* 01-0101-0501.
5. Молекулярно-генетическими маркерами предрасположенности к развитию бронхолегочной дисплазии у новорожденных с массой тела при рождении менее 1500 г являются: наличие в генотипе делеционных вариантов генов *GSTM1* (OR=2,6) и *GSTT1* (OR=3,34), сочетанное присутствие *GSTM1* 0/0 и *GSTT1* 0/0 (OR=16,38); наличие аллеля *DRB1* 17 (OR = 4,26) и аллеля *DQB1* 0201 (OR=2,52); совместного присутствия аллелей *DRB1* 17 и *DQB1* 0201 (OR=5,46), совместного присутствия аллелей *DRB1* 17 и *DQA1* 0501 (OR=4,41), совместного присутствия аллелей *DRB1* 01 и *DQA1* 0101 (OR=5,64); наличие гаплотипа *DRB1-DQA1-DQB1* 01-0101-0501 (OR=5,01).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью снижения случаев заболеваемости БЛД среди новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ при рождении рекомендовано в медицинской практике отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и отделения выхаживания новорожденных II этапа использовать выделенные факторы риска формирования БЛД, а именно: возраст матерей старше 30 лет, срок гестации менее 28 недель, тяжелая асфиксия при рождении, тяжелая церебральная ишемия (III ст.), субарахноидальное кровоизлияние, гнойный менингит, врожденная пневмония, тяжелая анемия, гиперлейкоцитоз в первые 24 часа жизни, потребность в интубации трахеи, и проведении эндотрахеальной или масочной ИВЛ с использованием дополнительного кислорода на этапе родильного зала, потребность в профилактическом и повторном введении сурфактанта и проведении эндотрахеальной ИВЛ в сочетании с неинвазивной вентиляцией и кислородотерапией на этапе отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, использование несинхронизированных алгоритмов ИВЛ (IMV) потребность в смене режима антибактериальной терапии.
2. С целью снижения частоты формирования бронхолегочной дисплазии в исходе дыхательных нарушений у глубоконедоношенных новорожденных при проведении респираторной поддержки рекомендовано проводить комплексный респираторный мониторинг с целью сокращения длительности воздействия агрессивных факторов ИВЛ, ориентируясь на показатели среднего давления в

дыхательных путях (МАР, см вод. ст.), экспираторного дыхательного объема (V_{te}, ml/kg) и фракции кислорода во вдыхаемой смеси (FiO₂, %).

3. Целесообразно новорожденным с массой тела при рождении менее 1500 г, имеющим клинические факторы риска трансформации дыхательных нарушений в бронхолегочную дисплазию, проведение молекулярно-генетического исследования генов системы детоксикации GST M1 и GST T1 и главного комплекса гистосовместимости HLA II класса (*DRB1*, *DQA1* и *DQB1*) с целью персонализации тактики лечебно-диагностических мероприятий и предупреждения развития тяжелых форм БЛД.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Полиморфизм генов системы детоксикации / И.Н. Фетисова, **С.С. Межинский**, Т.В. Чаша, С.Ю. Ратникова, Н.С. Фетисов // Вестник Ивановской Медицинской Академии. – 2014. – Т.19, №4. – С. 50-58.
2. Полиморфизм генов системы HLA II класса у недоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией. И.Н. Фетисова, Т.В. Чаша, **С.С. Межинский**, С.Ю. Ратникова, Н.С. Фетисов // Вестник Ивановской Медицинской Академии. – 2017. – Т.22, №3. – С. 13-18.
3. Полиморфизм генов системы детоксикации у глубоконедоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией / **С.С. Межинский**, Н.А. Шилова, Т.В. Чаша, И.Н. Фетисова, Н.В. Харламова, С.Ю. Ратникова, Н.С. Фетисов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т.63, №10. – С.658-660.

Работы, опубликованные в других изданиях

4. Клиническая характеристика детей с бронхолегочной дисплазией / **С.С. Межинский**, Н.А. Шилова, Т.В. Чаша, М.А. Родина, А.В. Турова // Материалы I Международного Конгресса по перинатальной медицине и VI Ежегодного Конгресса специалистов перинатальной медицины. – Москва, 2011 – С.11.
5. Частота ретинопатии у глубоконедоношенных новорожденных в Ивановской области / А.И. Малышкина, Т.В. Чаша, Н.А. Шилова, Н.В. Харламова, Е.В. Чуракова, **С.С. Межинский**, М.А. Родина, Ю.А. Фисюк / XIV всероссийский научный форум Мать и Дитя. – Москва, 24 – 27 сентября 2013. – С.447.
6. 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 // II съезд детских врачей Ивановской области. - Иваново, 1 ноября 2013. – С. 56-57.
7. Роль генов HLA II класса у глубоконедоношенных новорожденных с дыхательной патологией / **С.С. Межинский**, Н.А. Шилова, Т.В. Чаша, С.Ю. Ратникова, Н.С. Фетисов // Сборник материалов XVII конгресса педиатров

- России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». – Москва, 14-16 февраля, 2014 г. – С. 212.
8. Генетические факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у глубоконедоношенных новорожденных / **С.С. Межинский**, И.Н. Фетисова, Н.А. Шилова, С.Ю. Ратникова, Н.С. Фетисов, А.В. Гордеева // Молекулярная диагностика. Сборник трудов VIII всероссийской научно-практической конференции с международным участием. 18-20 марта 2014 г., том II. – С. 197.
 9. Полиморфизм генов HLA II класса у недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями / **С.С. Межинский**, Н.А. Шилова, Т.В. Чаша, И.Н.Фетисова, С.Ю. Ратникова // Трансляционная медицина. ТЕЗИСЫ VII конференции молодых ученых и специалистов. 22-23 апреля 2015 г. – С.59.
 10. Гены системы детоксикации у глубоконедоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией / **С.С. Межинский**, И.Н. Фетисова. Т.В. Чаша, Н.А. Шилова, С.Ю. Ратникова, Н.С. Фетисов // XVIII съезд педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии», Москва, 17-19 февраля 2017 г. – С. 185.
 11. Полиморфизм генов системы детоксикации у глубоко недоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией / **Межинский С.С.**, Фетисова И.Н., Чаша Т.В., Шилова Н.А., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С. // Материалы III Всероссийской образовательно-научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека», Иваново, 10-14 апреля 2017 г. – С.70-71.
 12. Особенности физического развития детей с бронхолегочной дисплазией / Шилова Н.А., **Межинский С.С.**, Харламова Н.В., Чаша Т.В.// Тезисы докладов X Всероссийского образовательного конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии», 22-24 ноября 2017 г., Москва. – С.67-69.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БЛД – бронхолегочная дисплазия

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ОНМТ – очень низкая масса тела

РДС – респираторный дистресс-синдром

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

BiLevel – неинвазивная респираторная поддержка двухуровневым давлением

CPAP – Continuous Positive Airway Pressure – постоянное положительное давление в дыхательных путях

FiO₂ – фракционная доля кислорода во вдыхаемой кислородно-воздушной смеси

HLA – Human Leucocyte Antigen

MAP – Mean Airway Pressure – среднее давление в дыхательных путях

Vte – Volume tidal expiratory – экспираторный дыхательный объем