

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Вінницький національний медичний університет
імені М.І. Пирогова

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

РЕМІННА ІННА ІГОРІВНА

УДК: 616.24-002-053.3:612.017.11

ДИСЕРТАЦІЯ
ІМУНОПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
НЕОНАТАЛЬНИХ ПНЕВМОНІЙ

14.01.10 – педіатрія

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ І.І. Ремінна

Науковий керівник: Яблонь Ольга Степанівна, доктор медичних наук, професор

Вінниця – 2017

АНОТАЦІЯ

Ремінна І.І. Імунопатогенетичні особливості неонатальних пневмоній. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія (22 Охорона здоров'я). – Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, МОЗ України, Вінниця, 2017.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, МОЗ України, Вінниця, 2017.

Дисертаційна робота присвячена вивченню імунопатогенетичних особливостей пневмонії періоду новонародженості на основі аналізу причин її виникнення, особливостей клініки при народженні та в динаміці раннього неонатального періоду, результатів додаткових методів дослідження, діагностики, диференціальної діагностики, прогнозування.

Метою дослідження було підвищити ефективність діагностики вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей на підставі вивчення ролі TLR₂, інтерлейкінів 1 β і 10.

Для дослідження особливостей внутрішньогоспітального інфікування новонароджених проведено ретроспективний аналіз 348 стаціонарних карт новонароджених дітей, госпіталізованих у відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених (ВАІТН) упродовж року.

Проведено проспективне комплексне клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження 74 доношених новонароджених дітей. В залежності від часу появи клінічних симптомів виділили групу I (43 дитини, у яких симптоми пневмонії були діагностовані у перші 72 години життя) та групу II (31 дитина, клініка у яких з'явилася після 72 годин життя). Контрольну групу склали 28 новонароджених доношених дітей, які не мали інфекційно-запальних захворювань.

Задля виконання поставлених завдань були використані такі методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні: (загальний аналіз крові, С-

реактивний білок (СРБ), обстеження на TORCH-інфекцію (ПЛР, визначення рівнів імуноглобулінів класів М та G (IgM, IgG) матері-дитини), інструментальні (рентгенографія органів грудної клітки (ОГК)), результати бактеріологічного дослідження, імуноферментні (ІФА) (вміст TLR₂, інтерлейкінів 1β і 10 у сироватці крові), аналітико-статистичні.

Дослідження внутрішньогоспітального інфікування новонароджених показало, що серед пацієнтів ВАІТН 11,8% було колонізовано на момент поступлення у стаціонар. Частіше це були доношені новонароджені (71,4 %), які колонізувалися умовно-патогенною мікрофлорою. Аналіз мікробіологічного спектру, показав, що найчастіше виділявся *Staphylococcus aureus* (37,5 %), *Enterobacter cloacae* (25 %), з однаковою частотою 12,5 % виділялися *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella oxytoca* та *Pseudomonas aeruginosa*. 18,1 % пацієнтів було колонізовано у ВАІТН, переважно це були недоношені діти (61,9 %), у яких виділені умовно-патогенні збудники. Найчастіше збудники госпітальних інфекцій висівали з калу (49,5 %) та інтубаційної трубки (26,3 %).

Маса тіла у дітей І групи була достовірно меншою ($2680 \pm 86,35$ г), ніж у дітей контрольної групи ($3313 \pm 108,34$ г, $p < 0,05$). Низьку оцінку при народженні за шкалою Апгар (< 4 балів та 4-6 бали) частіше мали діти з вродженою пневмонією (11,6 % та 39,6 % - на 1-й хвилині життя, 4,6 % та 13,9 % - на 5 хвилині життя), ніж діти з набутою пневмонією (9,7 % та 19,3 % - на 1-й хвилині життя, 6,5 % та 6,5 % - на 5 хвилині життя), $p < 0,05$.

Для визначення впливу антенатальних факторів на формування вродженої та набутої пневмонії ми провели аналіз перебігу вагітності, пологів, соматичної та акушерсько-гінекологічної патології у матерів новонароджених дітей який показав, що виникнення захворювання новонароджених І групи було достовірно частіше обумовлене інфекційними захворюваннями матері під час даної вагітності (60,46 %), у матерів дітей ІІ групи - у два рази рідше (32,26 %).

Дітям з вродженою пневмонією провели аналіз результатів обстеження на наявність TORCH-інфекції, за яким було встановлено інфікування вірусом

простого герпесу 1/2 типу у 46,15 %, у 38,46 % - цитомегаловірусом, а токсоплазмами - у 4 дітей (15,38 %).

У новонароджених з набутою пневмонією була доведена роль госпітальної колонізації умовно-патогенними збудниками, яка спостерігалася удвічі частіше у порівнянні з дітьми з вродженою пневмонією.

При клінічному обстеженні в перші дні життя діти I групи достовірно частіше мали симптоми інтоксикації (55 %), ніж діти II групи (32,3 %), $p < 0,05$. Важкість захворювання була обумовлена розвитком дихальної недостатності (ДН) III ступеня, яка вірогідно частіше була у дітей I групи (20,93 %), ніж у дітей II групи (9,68 %), $p < 0,05$.

Перкуторно над легенями ми виявляли вірогідно частіше у дітей I групи (46,5 %) тимпаніт в прикореневих відділах або вкорочення перкуторного тону в нижніх відділах легень, ніж у дітей II групи (25,8 %), $p < 0,05$. Аускультативно – на фоні послабленого дихання вислуховувалося багато дрібнопухирчастих, крепітуючих хрипів, що також достовірно частіше було у дітей I групи (41,9 %), ніж у дітей II групи (16,1 %), $p < 0,05$.

За отриманими результатами загального аналізу крові не було встановлено вірогідної різниці між показниками основної та контрольної групи. Високі показники СРБ частіше були у дітей з вродженою пневмонією (35,3 %), ніж у дітей II групи (23 %). Разом з тим, у значної частини хворих новонароджених показники СРБ не перевищували 6 мг/л.

Аналіз локалізації запального процесу за даними рентгенографії органів грудної клітки новонароджених показав, що набута пневмонія частіше (93,55 %) реалізовувалися у вигляді вогнищового і сегментарного ураження, тоді як ураження долі чи всієї легені спостерігалася утричі частіше при вродженій інфекції.

Проаналізовані частота супутньої патології дітей залучених у дослідження. Енцефалопатія неонатальна, а саме: синдром пригнічення спостерігався у 72 % дітей I групи та у 51,61 % дітей II групи, $p < 0,05$; судомний синдром – у 11,63 % дітей та кома - у 2,33 % лише у дітей I групи. Асфіксія та пологова спінальна

травма при народженні були відповідно у 4,65 % дітей та 11,63 % дітей з вродженою пневмонією. У 3,23 % дітей з набутою пневмонією була перенесена асфіксія, а у 6,45 % дітей цієї ж групи – пологова спінальна травма. Внутрішньошлунчкові крововиливи мали 3 дитини (7 %), перивентрикулярну лейкомаляцію – 2 дитини (4,65 %), гідроцефальний синдром – 2 дитини (4,65 %). Енцефаліт/вентрикуліт) мали 11,63 % дітей, гепатит – 4 дитини (9,3 %) та кардит – 3 дитини (7 %).

Важкість стану дітей при народженні та наявність дихальних розладів обумовлювали проведення інтенсивної терапії зі застосуванням методів респіраторної підтримки. Так, діти I групи перебували у ВАІТН втричі довше, ніж діти II групи. ШВЛ отримувала більша половина дітей (51,2 %) I групи та третина дітей (29 %) II групи, $p < 0,05$. Діти з вродженою пневмонією потребували тривалішої ШВЛ ($5,46 \pm 0,1$ діб), ніж діти з набутою пневмонією ($1,26 \pm 0,4$ доба).

Аналіз лікування показав, що антибіотики призначались 100 % дітям з пневмонією, разом з тим, діти з вродженою пневмонією, вірогідно частіше отримували інотропну підтримку (16,28 %), протигрибкову терапію з профілактичною метою (27,91 %), довенні імуноглобуліни (11,63 %) та переливання свіжозамороженої плазми (2,33 %), ніж діти, які мали набуту пневмонію, $p < 0,05$.

Показники вмісту TLR_2 в сироватці крові у дітей, які в комплексному лікуванні отримували ШВЛ, були вірогідно вищими порівняно з дітьми без ШВЛ у пацієнтів I групи ($0,7 \pm 0,02$ нг/мл [95 % ДІ 0,61; 0,79] нг/мл) та ($0,5 \pm 0,07$ нг/мл [95 % ДІ 0,19; 0,81] нг/мл), $p < 0,05$ та на рівні тенденцій у пацієнтів II групи ($1,9 \pm 0,06$ нг/мл [95 % ДІ 1,74; 2,06] нг/мл) та ($1,8 \pm 0,04$ нг/мл [95 % ДІ 1,62; 1,98] нг/мл).

Встановлена зворотня залежність між вмістом TLR_2 в сироватці крові та СРБ (чим вищий показник СРБ у сироватці крові, тим нижчий рівень TLR_2). Проаналізувавши рентгенологічну картину встановили, що з поширенням інфільтративних змін у легенях, у дітей II групи спостерігалось збільшення рівня TLR_2 ($3,4 \pm 0,07$ нг/мл), а у дітей I групи - зменшення ($0,6 \pm 0,01$ нг/мл), $p < 0,05$).

Нами було проведено аналіз вмісту IL-1 β та IL-10 у сироватці крові дітей з пневмонією. Після отримання результатів дослідження, ми відмітили пряму залежність між вмістом TLR₂ та IL-1 β , IL-10 у сироватці крові дітей з вродженою та набутою пневмонією. Такі дані підтвердилися результатами проведеного кореляційного аналізу вищезгаданих показників для встановлення взаємоз'язків. Існує вірогідний прямий зв'язок середньої сили $r_s=0,4$ між показниками TLR₂ і IL-10 у дітей II групи, $p<0,05$. Також встановлено достовірні прямі зв'язки середньої сили ($r_s=0,3$; $r_s=0,3$) між показниками TLR₂ і IL-1 β та TLR₂ і IL-10 в сироватці крові новонароджених дітей I групи, які отримували ШВЛ, $p<0,05$ та достовірний прямий сильний зв'язок ($r_s=0,8$) між показниками TLR₂ і IL-10 в сироватці крові дітей II групи, які також отримували ШВЛ, $p<0,05$.

За допомогою ROC - аналізу встановлено високу чутливість (87 %) та досить високу специфічність (80 %), точність (85 %), високу прогностичну цінність позитивного та негативного результатів дослідження вмісту TLR₂ та IL-1 β , IL-10 у сироватці крові. Значення TLR₂ $\geq 0,64$ нг/мл в сироватці крові у новонароджених дітей в перші дні життя є діагностичним тестом для набутої пневмонії. Вміст IL-1 β в сироватці крові у новонароджених дітей в перші дні життя $\geq 9,2$ пг/мл свідчить про набуту пневмонію. Вміст IL-10 в сироватці крові у новонароджених дітей в перші дні життя $\geq 12,1$ пг/мл – набута пневмонія.

Отже, проведене дослідження дозволило встановити, що показник вродженого імунітету TLR₂ у новонароджених дітей є раннім предиктором формування інфекційної патології у доношених новонароджених дітей.

Наукова новизна одержаних результатів дослідження. В результаті проведеного дослідження отримано нові дані про патогенетичне значення вмісту TLR₂ у сироватці крові у формуванні наслідків перинатальної патології у доношених новонароджених дітей. Доповнено наукові дані щодо ролі інтерлейкінів 1 β і 10 у виникненні вродженої та набутої неонатальної пневмонії. А також доповнено наукові дані про перинатальні фактори ризику розвитку та особливості етіології вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей.

У результаті проведеного дослідження встановлено клінічні, біохімічні та імунологічні особливості формування вродженої та набутої пневмонії у доношених новонароджених дітей. Встановлено клінічні та біохімічні предиктори формування патології та їх прогностичне значення щодо розвитку несприятливих наслідків у доношених новонароджених дітей.

Практичне значення отриманих результатів полягає у тому, що на підставі одержаних результатів запропоновано удосконалення способу діагностики та диференційної діагностики пневмонії періоду новонародженості шляхом визначення вмісту TLR₂ в сироватці крові, що дозволить підвищити достовірність та точність діагностики та диференційної діагностики неонатальна пневмонія.

Ключові слова: новонароджені, пневмонія, діагностика, Toll₂-подібні рецептори, інтерлейкіни 1 β і 10.

Список публікацій здобувача:

1. Внутрішньолікарняне інфікування новонароджених, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії: залежність від гестаційного віку / О.С. Яблонь, І.І. Ремінна, О.А. Моравська та ін. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2016. Т. VI. № 4(22). С. 17-22. (Дисертантом здійснено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, підготовку публікації до друку).
2. Яблонь О.С., Ремінна І.І. До проблеми діагностики та диференціальної діагностики пневмоній у новонароджених дітей . *Вісник ВНМУ*. 2016. №2. С. 462-466. (Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, збір та проведення статистичної обробки матеріалу, підготовку публікації до друку).
3. Яблонь О.С., Ремінна І.І. Роль TLR2 в реалізації вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей. *Современная педиатрия*. 2016. №8(80). С. 26-29. (Дисертантом особисто проведений аналітичний огляд літератури, здійснено набір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку публікації до друку).
4. Ремінна І.І. Особливості запальної реакції у новонароджених, хворих на вроджену та набуту пневмонію. *Здоров'я ребенка*. 2017. Т. 12(1). С. 43-47.

(Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).

5. Yablou O., Zaichko N., Reminna I. Indices of Inborn Immunity (TLR₂, Interleukins 1 β and 10) in Cases of Pneumonia among Newborn Infants. *Journal of Education, Health and Sport*. ISSN 2391-8306. 2017. Vol. 7(3). P. 519-530. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.439972> (Дисертантом здійснено набір, статистичну обробку матеріалу, підготовку публікації до друку).

6. Рибак І.І. Стан внутрішньолікарняного інфікування новонароджених, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії. *Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. Збірник наукових статей. (Вінниця, 17-18.04. 2012 р.)*. Вінниця, 2012. С. 93-94. (Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).

7. Ремінна І.І. Зміна чутливості госпітальних штамів у новонароджених, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії. *Український науково-медичний молодіжний журнал. Науково-практичне видання. Київ, 2013. Спеціальний випуск №2. С.154-155*. (Дисертантом особисто здійснено набір, аналіз, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).

8. Ремінна І.І. Внутрішньолікарняне інфікування новонароджених, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії. *Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. Збірник наукових статей. (Вінниця, 17-18.05.2013 р.)*. Вінниця, 2013. С. 92-93. (Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).

9. Ремінна І.І. Показники вродженого імунітету (TLR 2 типу), як критерії діагностики вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей. *Матеріали XIV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2017»*. Збірник наукових статей. (Вінниця, 11-12.05.2017 р.).

Вінниця, 2017. С. 286-287. *(Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).*

10. Патент № 117448, Україна, МПК G01N 33/48(2006.01) Спосіб діагностики та диференційної діагностики пневмонії періоду новонародженості / О.С. Яблонь, І.І. Ремінна; заявник і патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова і автори. - № u201700557; заявл. 20.01.2017; опубл. 26.06.2017, бюл. № 12. *(Дисертантом здійснено підбір літературних джерел, аналіз прототипів та аналогів патенту, проведено збір та статистичну обробку даних).*

ABSTRACT

Reminna I.I. Immunopathogenetic Features of Neonatal Pneumonia. - Qualifying Scientific Work. Manuscript Copyright.

Thesis Research for a Candidate Degree in Medical Sciences (Ph.D.) (doctor of philosophy) in Specialty 14.01.10 - Pediatrics (22 Healthcare). - Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2018.

Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2018.

The thesis research is devoted to the study of immunopathogenetic features of neonatal pneumonia on the basis of analysis of the causes of its occurrence at birth and the peculiarities of the clinical picture of the early neonatal period, the results of additional methods of research, diagnosis, differential diagnosis, and prognosis.

The goal of the study was to increase the effectiveness of diagnosis of congenital and acquired pneumonia in newborns on the basis of the study of the role of TLR₂, interleukins 1 β and 10.

To study the main features of neonatal hospital-acquired infections, we conducted a retrospective analysis of 348 stationary cards of newborns children hospitalized in the Department of Anaesthesiology and Neonatal Intensive Care during the year.

We conducted comprehensive clinical prospective examination and testing of 74 full-term newborn babies. Depending on the time of the onset of clinical symptoms, we singled out Group I (43 children with the symptoms of pneumonia diagnosed in the first 48 hours of life) and Group II (31 children whose symptoms appeared after 48 hours of life). The control group consisted of 28 full-term newborns that did not have infectious and inflammatory diseases.

In order to achieve the target tasks, the following research methods were used: General clinical, laboratory (general blood test, C-reactive protein (CRP), TORCH infection (PCR, IgM, IgG of the mother and the child), instrumental (X-ray examination of Thoracic organs), results of bacteriological research, immunoenzymometric (content of TLR₂, interleukins 1 β and 10 in blood serum), analytical and statistical.

The research of hospital-acquired infections of newborns that stayed in the Department of Anaesthesiology and Neonatal Intensive Care showed that 11.8% of patients were colonized when being admitted to a hospital. Most often these were full-term newborns (71.4%) that were colonized with opportunistic microflora. The analysis of the microbiological spectrum showed that *Staphylococcus aureus* (37.5%) and *Enterobacter cloacae* (25%) were the most frequent, while *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, and *Pseudomonas aeruginosa* were egested with the same frequency of 12.5%. 18.1% of the patients infected in the Department of Anaesthesiology and Neonatal Intensive Care were predominantly preterm infants (61.9%) with opportunistic pathogens. Most often, pathogens of hospital infections were detected in stool culture (49.5%) and intubation tubes (26.3%).

Body weight of children of Group I was significantly lower (2680 ± 86.35 g) than of children of the experimental group (3313 ± 108.34 g, $p < 0.05$). Children with congenital pneumonia (11.6% and 39.6% at the first minute of life, 4.6% and 13.9% at the fifth minute of life) were more likely to have a poor Apgar score (<4 points and 4-6 points) than children with acquired pneumonia (9.7% and 19.3% at the first minute of life, 6.5% and 6.5% at the fifth minute of life), $p < 0, 05$.

To determine the influence of antenatal factors on the formation of congenital and acquired pneumonia, we conducted the analysis of the course of pregnancy, labour,

somatic and obstetric-gynecological pathology in mothers of newborn babies which showed that the onset of the disease of newborns of Group I was reliably more often due to infectious diseases of a mother during her pregnancy (60.46%), in mothers of children of Group II it was twice less (32.26%).

Children with congenital pneumonia were examined for TORCH infection, which identified the infection herpes simplex virus of type 1/2 in 46.15% of cases, cytomegalovirus – 38.46% of cases, and toxoplasma in 15.38% of cases.

In case of newborns with acquired pneumonia, the role of hospital colonization with opportunistic pathogens was demonstrated, which was observed twice as much as in comparison with children with congenital pneumonia.

Clinical examination conducted in the first days of life also showed that children of Group I were significantly more likely to have symptoms of intoxication (55%) than children of Group II (32.3%), $p < 0.05$. The severity of the disease was due to the development of the respiratory failure of the third degree, which occurred more often among children of Group I (20.93%) than among children of Group II (9.68%), $p < 0.05$.

Tympanic resonance, in particular by percussion above the lungs, as well as the contraction of the percussion note, was more frequent among children of Group I (46.5%) than among children of Group II (25.8%), $p < 0.05$. By auscultation, on the background of weakened breathing, there were many small-bubble, crepitant stertors, which were also significantly more frequent among children of Group I (41.9%) than among children of Group II (16.1%), $p < 0.05$.

Based on the results of the general blood test, there was no difference between the main and the control group. High CRP rates were more frequent in children with congenital pneumonia (35.3%) than in children of Group II (23%). However, the value of CRP did not exceed 6 mg/l among a significant number of newborns.

The analysis of the localization of the inflammatory process based on the X-ray of Thoracic organs of the newborns showed that acquired pneumonia actualized in the form of focal and skip lesion more often (93.55 %), while lesions of the lung lobe or the entire lung were observed three times more often among newborns with congenital infection.

The frequency of concomitant and background pathology of children involved in the study is analyzed. Neonatal encephalopathy and namely the suppression syndrome was observed in 72% of children in Group I and in 51.61% of children in Group II, $p < 0.05$; convulsive syndrome – in 11.63% of children and exanimation – in 2.33% only in children of Group I. Asphyxia and labour-induced spinal injury at birth was observed in 4.65% of children and 11.63% of children with congenital pneumonia respectively. 3.23% of children with acquired pneumonia had asphyxia, while 6.45% of children in the same group had a labour-induced spinal injury. 3 children (7%) had intraventricular hemorrhage, 2 children (4.65%) suffered from periventricular leukomalacia and 2 more children (4.65%) – from hydrocephalus syndrome. 11.63% of children had encephalitis/ventriculitis, 4 children (9.3%) had hepatitis, 3 children (7%) had carditis.

The severity of the children's state at birth and the presence of respiratory disorders conditioned the implementation of intensive care with the use of respiratory support. Thus, the children of Group I stayed at the Department of Anaesthesiology and Neonatal Intensive Care three times longer than the children of Group II. Artificial ventilation was received by the majority of the children (51.2%) in Group I and one-third of children (29%) in Group II, $p < 0.05$. Children with congenital pneumonia required longer artificial ventilation (5.46 ± 0.1 days) than children with acquired pneumonia (1.26 ± 0.4 days).

The analysis of the treatment showed that antibiotics were prescribed to 100% of children with pneumonia, however, infants with congenital pneumonia were more likely to receive inotropic support (16.28%), fungicide therapy as preventative medication (27.91%), intravenous immunoglobulins (11.63%) and transfusion of fresh frozen plasma (2.33%) than children who had acquired pneumonia, $p < 0.05$.

Indicators of blood serum TLR₂ in children who had artificial ventilation as a part of integrated treatment were significantly higher compared to non-ventilated children in Group I (0.7 ± 0.02 ng/ml [95% CI 0.61; 0.79] ng/ml) and (0.5 ± 0.07 ng/ml [95% CI 0.19; 0.81] ng/ml), $p < 0.05$ and at the level of trends in patients of Group II (1.9 ± 0.06 ng/ml [95% CI 1.74; 2.06] ng/ml) and ($1, 8 \pm 0.04$ ng/ml [95% CI 1.62; 1.98] ng/ml).

There is a reverse relationship between TLR₂ in serum and CRP (the higher the CRP in serum is, the lower is the TLR₂ level). After analyzing the X-ray pattern, it was found that the extension of infiltration changes in the lungs caused an increase in the level of TLR₂ (3.4 ± 0.07 ng/ml) in children of Group II, while there was a decrease (0.6 ± 0.01 ng/ml) in children of Group I, $p < 0.05$).

We analyzed the content of IL-1 β and IL-10 in the blood serum of children with pneumonia. After receiving the results of the study, we noticed a direct correlation between the content of TLR₂ and IL-1 β , IL-10 in the blood serum of children with congenital and acquired pneumonia. These data were confirmed by the results of the correlation analysis of the above-mentioned indicators for establishing interconnections. There is a probable direct correlation of mean strength $r_s = 0.4$ between TLR₂ and IL-10 in children of Group II, $p < 0.05$. We also established accurate direct correlation of the average strength ($r_s = 0.3$; $r_s = 0.3$) between TLR₂ and IL-1 β and TLR₂ and IL-10 in the blood serum of newborn infants of Group I who received artificial ventilation, $p < 0.05$ and accurate direct strong correlation ($r_s = 0.8$) between TLR₂ and IL-10 in the blood serum of children in Group II who also received artificial ventilation, $p < 0.05$.

We established high sensitivity (87%) and rather high specificity 80%), accuracy (85%), and high prognostic value of positive and negative results of TLR₂ and IL-1 β , IL-10 in blood serum with the help of ROC-analysis. TLR₂ ≥ 0.64 ng/ml value in the blood serum of newborn babies measured in the first days of their life is a diagnostic test for acquired pneumonia. The content of IL-1 β in the blood serum of newborn babies in the first days of their life $\geq 9,2$ pg/ml indicates acquired pneumonia. The content of IL-10 in the blood serum of newborn babies in the first days of their life equal to $\geq 12,1$ pg/ml testifies of acquired pneumonia.

Thus, the study enabled us to establish that the incidence of congenital TLR₂ immunity in newborn babies is an early predictor of the formation of infectious pathology in full-term newborn infants.

Scientific novelty of the obtained research results. As a result of the study, new data on the pathogenetic value of TLR₂ content in blood serum in the development of the effects of perinatal pathology in newborn infants are obtained. Scientific data

concerning the role of interleukins 1 β and 10 in the occurrence of congenital and acquired neonatal pneumonia are supplemented. Scientific data on perinatal risk factors of development and the main features of the etiology of congenital and acquired pneumonia in newborn babies are also supplemented.

As a result of the study, clinical, biochemical and immunological features of the formation of congenital and acquired pneumonia in newborn infants are established. Clinical and biochemical predictors of the formation of pathology and their predictive value in relation to the development of adverse effects in newborn infants are established.

The practical significance of the results obtained is based on the proposed improvement of the diagnosis and differential diagnosis of pneumonia of newborns by determining the content of TLR₂ in blood serum, which will increase the accuracy and precision of the diagnosis and differential diagnosis of neonatal pneumonia.

Key words: newborns, pneumonia, diagnosis, Toll₂-like receptors, interleukins 1 β and 10.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. НЕОНАТАЛЬНА ПНЕВМОНІЯ, ПРИЧИНИ ТА ПРОБЛЕМИ ВИНИКНЕННЯ, ОСОБЛИВОСТІ ІМУНІТЕТУ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	
1.1. Вплив перинатальних факторів, інфекційних захворювань матері на формування вродженої та набутої пневмонії. Сучасні принципи лікування неонатальної пневмонії.....	24
1.2. Особливості реагування системи імунітету у новонароджених дітей з вродженою та набутою пневмонією. Унікальність субсімейства TLR ₂	31
1.3. Регуляція взаємодії TLRs, IL-1 β, IL 10 з інфекційним агентом у новонароджених дітей, хворих на пневмонію.....	42
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Загальна організація дослідження.....	49
2.2. Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих. Вплив антенатальних факторів на формування вродженої та набутої пневмонії.....	50
2.3. Методи дослідження.....	58
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПНЕВМОНІЇ ПЕРІОДУ НОВОНАРОДЖЕНОСТІ	
3.1. Поширеність пневмонії новонароджених у Вінницькій області.....	64
3.2. Особливості клінічних і параклінічних показників у новонароджених з вродженою та набутою пневмонією.....	67
3.3. Медикаментозна терапія при неонатальній пневмонії.....	77
РОЗДІЛ 4. РОЛЬ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ В РЕАЛІЗАЦІЇ ВРОДЖЕНОЇ ТА НАБУТОЇ ПНЕВМОНІЇ	

4.1. Вміст Toll-подібних рецепторів 2 типу в сироватці крові у новонароджених з пневмонією.....	82
4.2. Вміст інтерлейкінів 1 β і 10 в сироватці крові у новонароджених з пневмонією.....	86
4.3. Діагностичне та прогностичне значення вмісту Toll-подібних рецепторів 2 типу та інтерлейкінів 1 β і 10 в сироватці крові.....	95
РОЗДІЛ 5 ОСОБЛИВОСТІ ВНУТРІШНЬОГОСПІТАЛЬНОГО ІНФІКУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ	99
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	106
ВИСНОВКИ.....	122
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	124
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ.....	125
ДОДАТКИ.....	145

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВАІТН – відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених

ВОДКЛ – Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня

ВПН – відділення патології новонароджених

ВУІ – внутрішньоутробна інфекція

ВЧВЛ – високочастотна вентиляція легень

ДН – дихальна недостатність

ОГК – органи грудної клітки

ІФА – імуноферментний аналіз

МСІАЦ – медико-статистичний інформаційно-аналітичний центр

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

САТ – середній артеріальний тиск

СРБ – С-реактивний білок

ШВЛ – штучна вентиляція легень

CPAP, Constant Positive Airway Pressure – терапія постійним позитивним тиском в дихальних шляхах

ELISA, enzyme-linked immuno sorbent assay – ферментний імуносорбентний аналіз

IgM - імуноглобуліни класу M

IgG - імуноглобуліни класу G

IL-10 – інтерлейкін-10

IL-1 β – інтерлейкін-1 β

LPS – ліпополісахарид

PAMPs, pathogen-associated molecular patterns – патоген-асоційовані молекулярні структури

PRRs, pattern recognition receptors – образ-розпізнавальні рецептори

TLRs, Toll-like receptors – Toll-подібні рецептори

TLR₂ – Toll-подібні рецептори 2 типу

ВСТУП

Актуальність теми. Патологія дихальної системи є однією з найпоширеніших причин високої неонатальної захворюваності та смертності. У доношених новонароджених суттєвою проблемою перших днів життя є пневмонія. У ранньому неонатальному періоді пневмонія проявляється картиною дихальних розладів, а клінічні симптоми вогнищового і системного запалення можуть бути недостатньо виражені [13].

Актуальність проблеми вродженої пневмонії зумовлена також й тим, що у дітей, які перенесли важкі форми вродженої інфекції, часто розвиваються значні стійкі порушення здоров'я, які нерідко призводять до інвалідності та зниження якості життя в цілому [40].

Реалізація захворювання органів дихання у новонароджених дітей залежить від різних чинників: від виду інфекції, який впливає на організм малюка; від типу інфікування (внутрішньоутробний, під час пологів, після пологів); народилася дитина доношеною чи ні; а також від морфофункціональних особливостей новонародженого. За даними статистики, частота пневмонії у новонароджених становить у близько 10-15 % недоношених малюків і близько 2 % доношених. У новонароджених, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії та отримують штучну вентиляцію легень, ураження нозокоміальною пневмонією може сягати 40 % [14].

В більшості, неонатальна пневмонія виникає за наявності порушень з боку імунної системи. Тому для діагностики пневмонії періоду новонародженості, актуальним питанням є вивчення ролі показників вродженого імунітету. Зниженню резистентності до інфекцій сприяє фізіологічна імуносупресія клітинної ланки імунітету вагітної, супутні захворювання, а також екологічні та соціальні фактори [30, 109].

Усвідомлення важливої ролі природженого імунітету прийшло разом з ідентифікацією патерн-розпізнавальних рецепторів, відомих у сучасній науковій літературі як Toll-подібні рецептори (TLRs, Toll-like receptors). TLRs є

центральним елементом багаторівневої системи розпізнавання патоген-асоційованих молекулярних структур, збудження яких при інфікуванні організму призводить до активації декількох груп генів, що беруть участь в регуляції запального процесу, вроджених механізмів захисту від інфекційних агентів [29, 195].

Для практичної неонатології дискусійним є питання диференційної діагностики. Відсутність специфічних методів дослідження вродженої та набутої пневмонії призводить до невчасного призначення необхідної терапії, а гіпердіагностика-навпаки до нераціонального призначення антибіотиків, що в свою чергу веде до виникнення світової проблеми-вироблення резистентності мікроорганізмів. Все вище зазначене обумовлює актуальність досліджень з метою поліпшення діагностики та диференціальної діагностики вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей. Дослідження показників TLR₂, інтерлейкінів 1 β і 10 актуально з точки зору діагностики та диференційної діагностики зазначених станів [44].

Зв'язок роботи з науковими програмами. Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова на тему: «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей», № держреєстрації 0115U007075.

Мета дослідження: підвищити ефективність діагностики вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей на підставі вивчення ролі Toll-подібних рецепторів 2 типу (TLR₂), інтерлейкінів 1 β (IL-1 β) та інтерлейкінів 10 (IL-10).

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз стаціонарних карт новонароджених дітей, які поступали у відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених (ВАІТН) Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні (ВОДКЛ) упродовж року для встановлення типу і часу їх госпітальної колонізації.
2. Оцінити особливості етіології, клінічних та параклінічних показників при вродженій та набутій пневмонії у новонароджених дітей.

3. Дослідити вміст TLR₂ у сироватці крові новонароджених з вродженою та набутою пневмонією, оцінити його діагностичне та прогностичне значення.

4. Дослідити вміст IL-1 β та IL-10 у сироватці крові новонароджених з вродженою та набутою пневмонією, оцінити їх діагностичне та прогностичне значення.

5. На підставі отриманих даних удосконалити програму діагностики та диференційної діагностики пневмонії періоду новонародженості та доповнити схему патогенезу.

Об'єкт дослідження – пневмонія періоду новонародженості.

Предмет дослідження – чинники ризику виникнення пневмонії новонароджених, клінічні та параклінічні показники, вміст TLR₂ та IL-1 β і IL-10 у сироватці крові, рентгенологічні, мікробіологічні.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні: (загальний аналіз крові, С-реактивний білок (СРБ), обстеження на TORCH-інфекцію (полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), IgM, IgG матері-дитини методом парних сироваток)), інструментальні (рентгенографія органів грудної клітки (ОГК)), результати бактеріологічного дослідження, імуноферментні (вміст TLR₂, інтерлейкінів 1 β і 10 у сироватці крові), аналітико-статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено, що показник TLR₂ у новонароджених дітей є раннім предиктором формування інфекційної патології та дозволяє диференціювати вроджену та набуту пневмонію. Показано, що вміст TLR₂ \geq 0,64 нг/мл асоціюється з виникненням нозокоміальної (набутої) пневмонії.

Доповнено наукові дані щодо ролі інтерлейкінів 1 β і 10 у виникненні вродженої та набутої неонатальної пневмонії. Вміст IL-1 β та IL-10 у сироватці крові дітей з пневмонією був достовірно вищим, ніж у дітей групи контролю. Разом з тим, більші показники характерні для дітей з набутою пневмонією, ніж з вродженою.

В результаті проведеного дослідження доповнено наукові дані про перинатальні фактори ризику та особливості етіології вродженої та набутої

пневмонії у новонароджених дітей. Так, етіологічними чинниками вродженої пневмонії на сьогодні є бактеріальні (*Staphylococcus aureus* та *Escherichia coli*), вірусні (вірус простого герпесу 1/2 типу, цитомегаловірус), токсоплазми. Набута пневмонія найчастіше викликає *Enterobacter cloacae*.

Шляхом ретроспективного дослідження доведена роль госпітальної колонізації щодо реалізації пневмонії у новонароджених дітей. Показано, що 11,8 % новонароджених колонізовано умовно-патогенною мікрофлорою до поступлення у ВАІТН, 18 % - у ВАІТН.

Встановлено взаємозв'язки між показниками та важкістю перебігу пневмонії. Доповнено схему патогенезу пневмонії новонароджених дітей.

Практичне значення отриманих результатів. Проведені клініко-лабораторні дослідження дозволили отримати нові дані та розширити уявлення щодо імунопатогенетичних особливостей пневмонії у новонароджених дітей.

На підставі отриманих результатів запропоновано удосконалення способу діагностики та диференційної діагностики пневмонії періоду новонародженості шляхом визначення вмісту TLR₂ в сироватці крові, що дозволить підвищити достовірність та точність діагностики та диференційної діагностики неонатальної пневмонії (патент України на корисну модель № 117448).

Отримані результати дослідження дозволили виділити критерії ризику виникнення вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей. Доповнено схему патогенезу пневмоній новонароджених дітей.

Впровадження результатів досліджень у практику. Результати дослідження впроваджено в практику роботи КЗОЗ «Харківської обласної дитячої клінічної лікарні» інфекційно-боксованого відділення, КУ «Житомирської обласної дитячої клінічної лікарні» відділення для новонароджених недоношених дітей, Вінницької обласної дитячої лікарні неонатального центру та навчальний процес кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке виконувалось на базі кафедри педіатрії

№1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України. Автор самостійно здійснив патентно-інформаційний пошук, провів вивчення та опрацювання вітчизняної та закордонної літератури за темою наукової роботи. Здобувачем проведено набір хворих та їх об'єктивне обстеження, сформовано комп'ютерну базу даних. Автор особисто проаналізував отримані результати клініко-лабораторних та інструментальних досліджень, статистичні дані та медичну документацію. Дисертант самостійно виконав усі розділи дисертації, провів аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, використовуючи пакет сучасних комп'ютерних програм. Автор особисто підготував та направив до друку наукові праці, забезпечив впровадження запропонованих практичних рекомендацій, підготував виступи на науково-практичних конференціях.

Наукова робота виконувалась за активної участі і комплексної співпраці з неонатальним центром Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні, відділеннями анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, патології новонароджених, кафедрою загальної та біологічної хімії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Апробація матеріалів дисертації. Основні матеріали та наукові положення дисертації були представлені та обговорені на III Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2012), на IV Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю (Вінниця, 2013), на науково-практичній конференції «Стратегії стандартизації перинатальної допомоги передчасно народженим дітям в Україні» (Київ, 2016), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (Вінниця, 2017), XIV Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку» (м. Вінниця, 2017).

Публікації

Матеріали дисертації опубліковано у 10 наукових працях, у тому числі 4 статті у виданнях, що входять до переліку наукових фахових видань України, 1 стаття – у зарубіжному фаховому виданні. 4 наукові роботи опубліковано у матеріалах конференцій, 1 деклараційний патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційну роботу написано відповідно загальноприйнятій формі загальним об'ємом 152 сторінки машинопису (основний текст - 108 сторінок). Дана робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, додатків. Робота ілюстрована 25 таблицями, 10 рисунками. Список використаної літератури містить 208 джерел, 47 з яких кирилицею, 161 латиницею, що становить 20 сторінок.

РОЗДІЛ 1

НЕОНАТАЛЬНА ПНЕВМОНІЯ, ПРИЧИНИ ТА ПРОБЛЕМИ ВИНИКНЕННЯ, ОСОБЛИВОСТІ ІМУНІТЕТУ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Захворювання дихальної системи є однією з найпоширеніших причин високої захворюваності та смертності новонароджених дітей в Україні. За статистикою МОЗ України, у структурі захворюваності передчасно народжених дітей дихальні розлади займають друге місце (233,86 ‰), а в загальній структурі захворюваності – п'яте. Ефективна медична допомога новонародженим з дихальними розладами відіграє важливу роль у зменшенні показників неонатальної захворюваності та смертності. Частота даної патології зростає з кожним роком, а летальність залишається ще значно високою, незважаючи на значні успіхи в лікуванні новонароджених. В Україні протягом останніх 10 років частота захворюваності на пневмонію становила 5–10 на 1000 народжених живими, у т.ч. 0,5–1,0 ‰ - у доношених, 10–15 ‰ - у недоношених [17].

1.1 Вплив перинатальних факторів, інфекційних захворювань матері на формування вродженої та набутої пневмонії

У доношених новонароджених суттєвою проблемою перших днів життя є пневмонія. У ранньому неонатальному періоді пневмонія проявляється картиною дихальних розладів, а клінічні симптоми вогнищового і системного запалення можуть бути недостатньо виражені [194, 178].

Відомими ланками патогенезу пневмонії є проникнення збудника в легеневу тканину; формування запального вогнища; гіпоксемія (супроводжується дихальною недостатністю, респіраторним ацидозом, гіперкапнією, зниженням активності дихальних ферментів); гіпоксія (до респіраторного ацидозу приєднується метаболічний), гіперкапнія; порушення всіх видів обміну речовин; зниження клітинного і гуморального імунітету [22, 137, 196].

Несприятливі умови зовнішнього і внутрішнього середовищ сприяють порушенню бар'єрної функції слизової оболонки бронхів, знижують місцевий імунітет легеневої тканини [135], викликають погіршення евакуаторної функції бронхіального дерева. Патоген проникає бронхогенним (аерогенним), гематогенним чи лімфогенним (рідко) шляхом, зумовлює зміни в слизовій оболонці дихальних шляхів. Чинники, які передують і сприяють захворюванню, створюють сприятливі умови для життєдіяльності й розмноження збудника, що викликає запальний процес. У патологічний процес втягуються слизова оболонка бронхів і бронхіол, проміжна й альвеолярна тканини. В альвеолах утворюється серозний ексудат із великою кількістю фібрину, в бронхіолах і бронхах накопичується слиз, що викликає їх обструкцію й утворення ателектазів. Врешті це призводить до формування патологоморфофункціональних змін у вигляді вогнищевих (зокрема, зливних), сегментарних, дольових (крупозних), інтерстиціальних уражень [196]. При будь-якій із цих форм пневмонії в патологічний процес у більшій чи меншій мірі втягуються всі структурні елементи легень. Зміни в бронхах, бронхіолах (порушення вентиляції), набряклість міжальвеолярних перетинок та інтерстиціальної тканини (дифузні порушення) утруднюють газообмін між кров'ю і альвеолярним повітрям. Виключення з газообміну альвеол, субсегментів, сегментів, долі (розподільний характер порушень газообміну) сприяють розвитку респіраторної гіпоксемії. З участю інтерорецепторів через дихальні центри організм дитини на останню реагує збільшенням частоти дихання з метою ліквідації кисневого голодування [22]. При тяжких формах пневмонії, коли частота дихання зростає у 2-2,5 рази, глибина дихання та легенева вентиляція різко знижуються. Разом із тим, потреба в кисні значно збільшується в міру підвищення температури тіла, посилення обмінних процесів, особливо за рахунок активності хворого органа (легень) і допоміжної мускулатури. Недостатня артеріалізація крові компенсується посиленням роботи серця, особливо його правої половини. Збільшується ударний і хвилинний об'єм. Усе це викликає прискорену циркуляцію крові в легенях, частіше стикання з легеневою тканиною і покращання артеріалізації крові. Однак

при подальшому прогресуванні патологічного процесу в легенях і тривалому підвищенні тиску в малому колі кровообігу виникають зміни в обмінних процесах серцевого м'яза, розвивається його дистрофія, послаблюється діяльність. Це призводить до порушення кровообігу в легенях, до гемо- і лімфостазу з розвитком циркуляторної гіпоксемії [37].

Згідно з визначенням експертів ВООЗ, госпітальна пневмонія - це захворювання, що виникло через 48 годин і пізніше після госпіталізації, однак при виявленні пневмонії у новонароджених, що знаходяться в умовах акушерського або педіатричного стаціонару, у віці старше двох діб життя досить важко провести диференційний діагноз між вродженою та нозокоміальною пневмонією. Пневмонії, що реєструються в перинатальному періоді, позначають терміном «вроджена пневмонія». Саме Вроджена пневмонія найчастіше є проявом внутрішньоутробної інфекції (ВУІ) [15]. Гострі та хронічні інфекції створюють негативний вплив на внутрішньоутробний розвиток ембріону та плода, призводять до самовільних викиднів, передчасного народження дітей та виникнення ряду захворювань у новонароджених, у тому числі й пневмоній [26].

Вроджена пневмонія є проявом внутрішньоутробної інфекції (ВУІ). Саме вроджену пневмонію діагностують у 15–40 % серед мертвонароджених дітей і у 20–38 % померлих живонароджених. За даними ВООЗ, внутрішньоутробна інфекція займає від 10 до 61 % у структурі неонатальної смертності та належить до групи захворювань, яким можна запобігти. В етіологічній структурі смертності новонароджених вроджена пневмонія становить 9,4 %. Кількість бактеріальних пневмоній серед померлих у першу добу життя за останні роки зросла вдвічі. На першому місці серед чинників дихальної недостатності — внутрішньоутробна пневмонія [39].

Внутрішньоутробна інфекція є однією з найбільш важливих медико-соціальних проблем сучасної перинатології. Особливе її значення обумовлене високим рівнем захворюваності вагітних, роділь та породіль з ураженням плоду і новонароджених, значною питомою вагою вірусно-бактеріальних захворювань в структурі материнської смертності і несприятливих перинатальних наслідків [18,

12, 28]. Особливе її значення зумовлене високим рівнем захворюваності вагітних, роділь та значною часткою бактеріально-вірусних інфекцій в структурі неонатальної захворюваності та смертності.

Особливе значення має хронічна інфекція матері, особливо та, що реалізована у процесі вагітності, яка приводить до тривалої антигенної стимуляції імунної системи плоду і до порушення адекватної імунної відповіді новонародженого [129]. В нормі імунні реакції розгортаються на доклінічному рівні, при цьому вони призводять або до повного руйнування антигенного агресора за наявності достатнього рівня імунного захисту і санації вогнища пошкодження [126], або до часткового приглушення його патогенної дії при імунній недостатності з подальшою персистенцією антигенного агента, забезпечуючи в організмі стан нестійкого імунітету. Одним зі значущих проявів функціональної неповноцінності імунної системи новонароджених є висока частота респіраторної патології, зокрема вроджена пневмонія, яка значною мірою поглиблюється цими клінічними станами [16, 140].

Акушерськими чинниками ризику внутрішньоутробної пневмонії є хламідійна інфекція, мало- і багатоводдя, тривалий безводний період, прогресуючий дистрес плода, перинатальними факторами - мала вага, асфіксія при народженні, морфо-функціональна незрілість. Запальні зміни плаценти, суб-і декомпенсовані форми плацентарної недостатності під час гістологічного дослідження є провідними маркерами в реалізації внутрішньоутробного інфікування [41].

Сьогодні відомо, що етіологія ВУІ представлена широким спектром мікроорганізмів, серед яких, крім традиційних збудників, певну роль відіграють ентеровіруси, хламідії (*Chlamydia trachomatis*), деякі представники сімейства *Mycoplasmataceae* (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*), а також віруси грипу і цілий ряд інших інфекційних агентів [178]. При цьому, у 34% випадків спостерігається змішаний характер інфекції [33].

Актуальність проблеми ВУІ зумовлена також тим, що у дітей, які перенесли важкі форми вродженої інфекції, часто розвиваються значні стійкі порушення

здоров'я, які нерідко призводять до інвалідності та зниження якості життя в цілому [42]. Впровадження в практику сучасних технологій лікування, зокрема штучної вентиляції легень, забезпечило можливість успішного виходжування новонароджених з морфо-функціональною незрілістю, недоношеністю і глибокими порушеннями функції дихання, пов'язаними з внутрішньоутробною інфекцією [12, 36].

Разом з тим, більшість внутрішньоутробних інфекцій виникає за наявності порушень з боку імунної системи. Зниженню резистентності до інфекцій сприяє фізіологічна імуносупресія клітинної ланки імунітету вагітної, супутні захворювання, а також екологічні та соціальні фактори. Характер розвитку патологічних синдромів, зокрема частота розвитку інфекційного процесу та тяжкість перебігу захворювання у новонародженого, в першу чергу залежить від системи імунітету [185, 28]. Саме стан імунної системи новонародженого, який порівняно до дорослої людини зазвичай характеризують як фізіологічний транзиторний імунодефіцит, відіграє провідну роль у патогенезі захворювання [9].

Отже, рання неонатальна інфекція передається вертикально від матері, а пізня набувається горизонтально, в тому числі у вигляді нозокоміальної інфекції. Особливу увагу привертають госпітальні інфекції, викликані здебільшого умовно-патогенною мікрофлорою [183], які пов'язані з лікувально-діагностичним процесом (вентилятор-асоційовані пневмонії [186], катетер-асоційовані інфекції кровотоку, сечовивідних шляхів тощо) у імуноскомпрометованих [143], ослаблених пацієнтів, якими є новонароджені з важкою перинатальною патологією та морфо-функціональною незрілістю [165, 102, 141, 182].

Поняття внутрішньолікарняної інфекції виникло до 325 року нашої ери, коли з'явилися перші прообрази майбутніх шпиталів. Протягом тривалого часу термін «внутрішньолікарняні інфекції» позначав тільки інфекції, які виникають в стаціонарі. Дослідження 70-х років ХХ ст. дозволили включити в цю групу і захворювання, що проявляються як в умовах лікувально-профілактичних закладів, так і після виписки з них. Захворювання, пов'язані з наданням медичної допомоги, позначають терміном «ятрогенія» або «внутрішньолікарняні», а також

«нозокоміальні» або «госпітальні інфекції» [36]. Існують деякі відмінності в трактуванні цих термінів: ятрогенні захворювання - прямий наслідок медичних втручань; нозокоміальна або госпітальна інфекція - поняття, що об'єднує внутрішньолікарняні зараження і захворювання, які виникають в стаціонарі, але обумовлені зараженням не тільки в ньому, але і до надходження [206].

Частота нозокоміальних інфекцій в світі становить в середньому 8,5-9 % від загальної кількості госпіталізованих пацієнтів. Серед новонароджених, які знаходяться в післяпологових відділеннях «мати-дитина» – до 5 %, а у відділеннях інтенсивної терапії новонароджених кількість хворих пацієнтів з нозокоміальними інфекціями сягає 20-50 %. При цьому, рівень нозокоміального інфікування в країнах з високим рівнем життя і високим рівнем забезпечення медичних закладів складає 20-25 %, а в країнах, де на охорону здоров'я витрачається менше 8 % ВВП - 40-50 % [42].

Новонароджені з тяжкою перинатальною патологією є головним резервуаром госпітальних штамів бактерій. Особливо часто інфікування внутрішньолікарняними штамами мікроорганізмів відбувається в умовах блоку інтенсивної терапії [163, 55, 80, 150]. Інфікування дітей в умовах стаціонару зазвичай відбувається повітряно-крапельним шляхом, при безпосередньому контакті з джерелом інфекції [48, 21, 60], гематогенним шляхом у результаті аспірації мікроорганізмів, які колонізують ротоглотку та шлунок (тому колонізація ротоглотки та шлунка є фактором ризику розвитку пневмонії) [56, 153], а також при потраплянні безпосередньо у дихальні шляхи з дихальної апаратури при її неадекватній обробці [58], при колонізації води, яку використовують у зволожувачах [149], конденсату, що утворюється в дихальних контурах під час проведення санації трахеобронхіального дерева [113, 176], через навколишні предмети, руки персоналу, інструментарій, білизну, обладнання, предмети побуту, що оточують дитину [53, 65, 87].

Разом з тим, при виявленні пневмонії у новонароджених, що знаходяться в умовах акушерського або педіатричного стаціонару, у віці старше двох діб життя досить важко провести диференціальний діагноз між вродженою та

нозокоміальною пневмонією. Згідно з визначенням експертів ВООЗ, госпітальна пневмонія - це захворювання, що розвинулося через 48 год. і пізніше після госпіталізації [14]. За даними ВООЗ, 5–10 % пацієнтів, які госпіталізуються в сучасні стаціонари розвинених країн, отримують одну або більше ін'єкцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги [181], а в країнах, що розвиваються, ці цифри у 2–20 разів вищі; більшість дітей до 1 року, які лікуються у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених Бразилії та Індонезії, страждають на інфекцію, що асоціюється з наданням медичної допомоги [49, 206, 77, 164, 20].

Таким чином, перш за все для лікування пневмоній періоду новонародженості необхідно створити лікувально-охоронний режим, що включає в себе перебування матері разом з дитиною, вільне пеленання, оптимальне освітлення, регулярне провітрювання, профілактика перегрівання та охолодження, догляд за шкірою та слизовими оболонками, зміна положення тіла та ін. Ще однією важливою складовою немедикаментозного лікування є налагодження необхідного об'єму та методу вигодовування, що залежить від віку та ступеня зрілості новонародженого, наявності чи відсутності кишкових, метаболічних розладів та серцевої недостатності. Так, при наявності важкої супутньої патології, необхідно відмовитись від ентерального харчування, для того щоб виключити додаткове навантаження життєво-важливих органів та систем. У таких випадках, необхідно проводити підтримуючу або коригуючу інфузійну терапію. Також необхідно вирішити питання, щодо корекції дихальних розладів (киснева терапія зволоженою підігрітою повітряно-кисневою сумішшю з контролем SpO_2 , при необхідності, перехід на методи штучної вентиляції легень) [37, 138].

Щодо медикаментозного лікування неонатальної пневмонії, основним методом є застосування антибіотиків. Так, для лікування пневмонії невстановленої етіології, до отримання результату бактеріологічного обстеження, перший курс антибактеріальних препаратів призначається емпірично. Стартовими антибіотиками згідно клінічного протоколу № 484 «Протокол надання допомоги

новонародженій дитині з дихальними розладами» є напівсинтетичні пеніциліни – ампіцилін або цефалоспорини II покоління (цефуроксім) у поєднанні з аміноглікозидами II та III покоління (гентаміцин, нетроміцин та амікацин). При відсутності клінічного ефекту для лікування пневмонії, викликаной *Pseudomonas aeruginosa*, призначають альтернативні антибіотики: цефалоспорини III та IV покоління (цефтазідім, цефотаксім, цефтріаксон, сульбактомакс, сульперазон та цефепім) у поєднанні з аміноглікозидами II покоління (нетроміцин). При пневмонії, спричиненій метицилін-резистентними штамами грампозитивних коків, призначають глікопептиди (ванкоміцин). А при пневмонії, викликаній хламідіями та мікоплазмою, використовують макроліди (еритроміцин). Після емпіричної терапії, у виняткових випадках за життєвими показами (при критичному погіршенні стану) використовують карбапенеми (іміпенем) у поєднанні з бета-лактаміним антибіотиком широкого спектру дії – циластатином, або меропенем в комбінації з ванкоміцином [14].

1.2 Особливості реагування системи імунітету у новонароджених дітей з вродженою та набутою пневмонією. Унікальність субсімейства TLR₂

За умов значної питомої ваги перинатальних інфекцій та ранніх неспецифічних клінічних симптомів у новонароджених дітей, питання діагностики є дуже складним. Часто діти народжуються в критичному стані, що вимагає проведення реанімаційних заходів [158, 120]. Дуже важливо оцінити анамнез і виділити в ньому інфекційні фактори. Запальні зміни плаценти, суб- і декомпенсовані форми плацентарної недостатності є провідними чинниками в реалізації внутрішньоутробного інфікування. Разом з тим, обмежена можливість бактеріологічного обстеження в родопомічних закладах, недостатнє впровадження системи мікробіологічного контролю, несвоєчасна діагностика та лікування внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених є досить проблемними питаннями. Водночас саме своєчасна діагностика та ефективна комплексна терапія визначають результати інтенсивного лікування та

виходжування хворих новонароджених з важкою перинатальною патологією [10,116]. Рутинні методи лабораторної діагностики, такі як визначення кількості лейкоцитів та лейкоцитарної формули, швидкість осідання еритроцитів, кількісне визначення вмісту С-реактивного білку та прокальцитоніну не є специфічними критеріями для періоду новонародженості [90].

Отже, реалізація захворювання на пневмонію у новонароджених дітей залежить від різних чинників: від виду інфекції, який впливає на організм малюка; від типу інфікування (внутрішньоутробний, під час пологів, після пологів); народилася дитина доношеною чи ні; а також від морфофункціональних особливостей новонародженого (незрілість легеневих елементів, мала кількість м'язових волокон в стінках дихальних шляхів; густа мережа капілярів та лімфатичних судин, пухка сполучна тканина між ними; слабо виражена функція миготливого епітелію, знижений кашльовий рефлекс; вузькість повітроносних шляхів на всьому протязі, що викликає утруднення при проходженні повітря; ребра розташовані горизонтально, міжреберні м'язи розвинуті слабо, тому екскурсія грудної клітки зменшена; незрілість нервової системи посилює недостатність дихальної системи) [38, 66].

Стан реактивності організму новонародженої дитини і його захисних сил має важливе значення у виникненні й розвитку пневмонії [192]. Тому для діагностики пневмонії періоду новонародженості, актуальним питанням є вивчення ролі показників вродженого імунітету. Так, у первинному захисті організму людини від патогенів важливу роль відіграє вроджена імунна система [32,59]. На думку багатьох учених, стійкий сигнал природженої імунної відповіді, який є стародавньою формою імунної системи, що забезпечує безпосередній захисний механізм проти мікроорганізмів та виконує роль пам'яті, впливаючи, таким чином, на дозрівання адаптивної імунної системи [9, 33].

Поглиблене вивчення імунопатогенезу неонатальних інфекційних захворювань бактеріальної та змішаної етіології, зокрема, неонатальної пневмонії, дасть змогу підвищити якість діагностики і прогнозу перебігу хвороби, обумовити

і використовувати раціональні методи лікування та імунокорекції в комплексній інтенсивній терапії [25].

Однією з основних властивостей імунної системи є здатність до розпізнавання чужорідних речовин і розвитку відповідних реакцій, направлених на їх знищення та елімінацію. Ця функція здійснюється завдяки взаємодії вродженого й адаптивного компонентів імунного захисту [114].

Вроджений неспецифічний захист бронхолегеневої системи організований високо координованою діяльністю епітеліоцитів, макрофагів, альвеолярних макрофагів, нейтрофілів, дендритних клітин, еозинофілів та інших клітин [Kumar H., 2009], які беруть участь у розвитку процесу запалення, елімінації інфекційних агентів, синтезують біологічно активні речовини з вираженою антибактеріальною, протигрибковою, противірусною активністю [127]. Система специфічної імунної відповіді розпізнає інфекційні агенти, продукти їх життєдіяльності, які несуть певні антигенні структури, і формує набутий імунітет [1, 200].

Механізми вродженого неспецифічного захисту виконують первинний і негайний захист дихальних шляхів від інфекційних агентів на відміну від специфічного імунітету, якому для реалізації своєї дії, враховуючи час, необхідний для клональної генерації Т- і В-лімфоцитів з релевантними специфічними рецепторами і тривалість диференціювання ефektorних клітин, необхідно від 4 до 7 діб [208, 168]. Система вродженого неспецифічного захисту зумовлює як вибір антигенів інфекційних агентів на які буде відповідати специфічний імунітет, так і характер цієї реакції [6, 78].

За останні неповні десять років в області фундаментальної імунології, зокрема в дослідженнях механізмів вродженого неспецифічного імунітету, були зроблені два видатних відкриття, які на даний час по праву розглядаються в якості основи вродженої резистентності до інфекційних захворювань [75, 128]. По-перше, було встановлено (B. Lemaitre et al., 1996), що білок Toll у дрозофіли, відомий раніше як необхідний інструмент в ембріогенезі мушки, відіграє важливу роль в неспецифічній резистентності, зокрема захищає її від інфекції, викликаній грибами роду *Aspergillus* [164]. В результаті наступних досліджень білки з

подібною функцією були виявлені і у ссавців, у тому числі у людини, і отримали назву Toll-подібні рецептори. По-друге, був описаний (А. Poltorak et al., 1998) один з перших таких рецепторів у мишей - TLR₄, який автори ідентифікували як рецептор для ліпополісахариду (LPS), необхідний мишам для ефективного розпізнавання та імунної відповіді на грамнегативні бактерії, у яких LPS є невід'ємною частиною зовнішньої клітинної мембрани. Ці дослідження підтвердили наявність розпізнавального апарату у клітин вродженого неспецифічного імунітету та вказали на центральну роль TLRs в первинному розпізнаванні інфекційних патогенів у ссавців [2, 136].

Відкриття TLRs за своєю значимістю порівнюють з більш ранніми відкриттями розпізнавальних рецепторів у В- і Т-лімфоцитів [187, 91]. Однак, з огляду на той факт, що механізми вродженого неспецифічного імунітету передують включенню механізмів специфічного набутого імунітету [148, 137], вважають, що TLRs є більш важливішими рецепторами в ієрархії загальної імунної резистентності [68, 88].

Отже, основним структурно-молекулярним компонентом вродженої системи неспецифічного захисту є образ-розпізнавальні рецептори (pattern recognition receptors - PRRs). PRRs розпізнають високо унікальні, що не мають аналогів в макроорганізмі, консервативні молекулярні структури, які були названі патоген-асоційованими молекулярними структурами (pathogen-associated molecular patterns - PAMPs) [11, 74].

Найбільш відомими PAMPs є ліпополісахариди, що представляють структурні компоненти зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій; тейхоєві і ліпотейхоєві кислоти, які є мембранними компонентами переважно грампозитивних бактерій; пептидоглікани грампозитивних і грамнегативних бактерій; ліпoarабіноманноза мікобактерій; зимозан грибів; дволанцюгові вірусні РНК; бактеріальні ДНК [67, 190]. Кожна патоген-асоційована молекулярна структура є маркером чималих кластерів мікроорганізмів, тому процес їх розпізнавання PRRs носить неспецифічний характер [24, 92]. Крім того, було доведено, що до PAMPs можна віднести й різні ендогенні сполуки

макроорганізму, або так звані аларміни, які вивільняються при пошкодженні клітин (так звані молекулярні комплекси, пов'язані з пошкодженням- damage associated molecular patterns) [52]. Ними можуть бути білки теплового шоку, фібрoneктин, дефензини, фібриноген та інші речовини [172]. Незважаючи на значні відмінності в хімічній структурі, усі PAMPs мають загальну властивість: їх компоненти кардинально відрізняються від власних молекулярних структур будь-якої клітини макроорганізму [62].

Активація PRRs є необхідною умовою для індукції набутого специфічного імунітету. Індукція специфічної імунної відповіді починається з того, що дендритні клітини поглинають патогенні мікроорганізми і експресують на поверхні своєї мембрани антигени даних інфекційних агентів [195, 156]. Надалі дендритні клітини мігрують з інфікованих тканин в регіонарні лімфатичні вузли, де вони презентують антигени наївним Т-клітинам, які мають специфічний до даного антигену рецептор [86, 70]. Однак однієї презентації антигену недостатньо для активації наївних Т-клітин. Ініціація процесу диференціювання наївних Т-клітин вимагає активації дендритних клітин, яка супроводжується експресією костимулюючих молекул і продукцією цитокінів [193, 174]. Дана активація дендритних клітин безпосередньо асоціюється з порушенням PRRs [50].

Адекватна PRR-асоційована відповідь організму обумовлює ефективну ерадикацію патогенного інфекційного агента, репарацію пошкоджених тканин, запобігання розвитку хвороби [173] і в разі захворювання - одужання пацієнта [31, 96]. Однак дефіцитне або надмірне збудження рецепторів при контакті з лігандами може стати основною причиною хронізації запалення або зумовити як розвиток системної запальної відповіді [197], так і виникнення аутоімунного процесу, в зв'язку з чим розуміння механізмів ліганд-опосередкованого збудження PRRs - найважливіша умова для подальшого удосконалення методів лікування та профілактики інфекційних захворювань у новонароджених дітей [154, 175].

PRRs належать до різних білкових родин та відрізняються від антигенних рецепторів неклональним характером експресії. Залежно від форми функціонування можна виділити кілька груп [189] PRRs - група секретуючих

позаклітинних рецепторів, група мембранних рецепторів, група сигнальних трансмембранних TLRs та група внутрішньоклітинних цитозольних рецепторів [198]. Необхідно відзначити, що TLRs можуть мати і внутрішньоклітинне розташування. Групи секретуючих позаклітинних рецепторів PRRs присутні як вільні компоненти в бронхоальвеолярному секреті та функціонують, як опсоніни, «позначаючи» мікробні клітини і полегшуючи процес фагоцитозу [35]. Група мембранних (ендоцитозних) рецепторів, що беруть участь в ендцитолізі, тобто опосередковують руйнування патогена в лізосомах клітин макроорганізму для подальшої презентації пептидних фрагментів на поверхні макрофагів. Група сигнальних трансмембранних TLRs активізують шляхи передачі сигналу в ядро клітини для активації генів адаптивної (лимфоцитарної) відповіді [199, 166]. На даний час відомо декілька сімейств сигнальних PRRs, що локалізуються на мембранах клітини або в її цитоплазмі: Toll-подібні рецептори, лектинові рецептори С-типу (C-type lectin receptors), рецептори - «сміттярі», або фагоцитарні рецептори (scavenger receptors), NOD-подібні рецептори (NOD-like receptors), RIG-подібні рецептори (RIG-I-like receptors) [125].

Сьогодні відомо, що TLRs є одним з найбільш важливих представників сімейства сигнальних PRRs - центральним елементом багаторівневої системи розпізнавання PAMPs [23, 103], порушення яких при інфікуванні дихальних шляхів призводить до активації декількох груп генів, що беруть участь регуляції запального процесу, вроджених механізмів захисту від інфекційних агентів, набутого імунітету [159], і, зокрема, відповідальних за синтез: пептидів, що володіють активністю проти інфекційних агентів; медіаторів, що беруть участь у процесі запалення (цитокінів, хемокінів, адгезинів, гострофазових білків, активних радикалів кисню та азоту); антигенів HLA (Human Leukocyte Antigens) системи, коstimулюючих молекул CD40, CD80, CD86, які, взаємодіючи з CD28, індукують порушення Т-клітин [63, 101].

TLRs - клас клітинних рецепторів з одним трансмембранним фрагментом, які розпізнають консервативні структури мікроорганізмів і активують клітинну імунну відповідь [151]. Відіграють ключову роль у вродженому імунітеті [142].

TLRs активуються різними лігандами, які, головним чином, є структурними компонентами бактерій, вірусів і грибків. Вони належать до групи сигнальних патерн-розпізнавальних рецепторів і розглядаються дослідниками в ролі ключових рецепторів природженого імунітету, оскільки TLRs забезпечують молекулярну ідентифікацію патогену із подальшим включенням важливих компонентів спадкового імунітету та відіграють вирішальну роль у ранньому захисті організму від чужорідних структур [29, 86].

Дані літератури свідчать також про те, що в силу свого прямого контакту з навколишнім середовищем, легені постійно піддаються впливу інфекційних і неінфекційних факторів, які вимагають надійної, але дуже керованої відповіді господаря, яка координується вродженими і адаптивними властивостями імунної системи [98]. Центральним елементом багаторівневої системи захисту організму є Toll-подібні рецептори [191].

Молекулярна структура TLRs характеризується наявністю екстра-та інтрацелюлярного цитозольного доменів. Екстрацелюлярний варіабельний N-термінальний домен містить олігопептидні фрагменти, які повторюються, з високим вмістом лейцинових повторів, які є структурно-молекулярною основою його здатності взаємодіяти з лігандами. Розташований з внутрішньої сторони клітинної мембрани цитозольний C-термінальний домен містить структурно високо консервативну послідовність, що складається приблизно з 200 амінокислотних залишків, яка гомологічна до рецептора IL-1 β , в зв'язку з чим отримала назву «Toll-інтерлейкін-1 рецепторна (TIR) область». Цитоплазматична область TLR контактує з TIR доменом, який виступає посередником гомо- і гетерофільних взаємодій між TLR і TIR-вмісними білками-адаптерами [88]. TIR-регіон TLR, будучи первинним компонентом внутрішньоклітинного механізму передачі сигналу, відразу після взаємодії ектодомена з лігандами відчуває структурно-просторові зміни, які ініціюють наступні внутрішньоклітинні білково-білкові взаємодії. Розпізнавання ектодоменом TLRs відповідних йому PAMPs інфекційних агентів призводить до розвитку TIR-TIR взаємодії інтрацелюлярних доменів, зумовлюючи остаточне формування димеру TLR. TIR-регіон, будучи

первинним компонентом внутрішньоклітинного механізму передачі сигналу, відразу після взаємодії ектодомена з лігандами відчуває структурно-просторові зміни, які ініціюють наступні внутрішньоклітинні білково-білкові взаємодії [166].

Сигнальні шляхи, що активуються TLRs, в цілому можна класифікувати на залежні від фактора мієлоїдної диференціації 88 (MyD88) і MyD88-незалежні. Цей фактор є універсальним білком-адаптером, потрібним для функціонування усіх TLRs, окрім TLR₃ [189].

Збудження MyD88-залежного шляху починається зі взаємодії адаптерної молекули MyD88 із смертельним доменом (DD) молекули IL-1R-асоційованими кіназами-4 (IRAK-4), яка в подальшому фосфорилує кіназу IRAK-1, що в свою чергу активує – TNF-рецептор-асоційований фактор 6 (TRAF-6). Убіквітинуювання TRAF-6 і протеїнкінази трансформуючого фактору росту β-кінази 1 (TAK-1) призводить до активації ядерного чинника транскрипції ядерного фактора каппа-В (NF-κB) [54]. У цитоплазмі клітини TAK1 також збуджує мітоген-активовані протеїнкінази (MAPK) - p38 MAPK, екстрацелюлярну сигнал-регульовану кіназу (ERK1/2) і групу атомів – аміногрупи NH₂-термінальну кіназу Janus (Януса) (JNK) [208], які індукують протеїн 1 (AP-1) і Elk-1 [199]. Активація факторів NF-κB і AP-1 призводить до експресії прозапальних цитокінів, у тому числі ключового у розвитку запалення IL-1β, IL-6 і TNF-α [161].

Реалізація функцій більшості TLRs безпосередньо залежить від експресії MyD88. В той же час, TLR₃ і TLR₄ здатні здійснювати передачу сигналу через MyD88-незалежний шлях. Обидва TLR₃ і TLR₄ є унікальними щодо інших TLRs через здатність активувати інтерферон регуляторний фактор 3 (IRF₃). Після активації TLR₄, MyD88-незалежний шлях може бути активований при взаємодії TIR- вмісних білків-адаптерів: TRIF і TRAM білків. Це досягається завдяки MAPK-сигналізації, активації факторів транскрипції NF-κB і IRF₃ та виробництву інтерферону I типу. TRIF-залежний сигнальний шлях активується внаслідок подразнення TLR₃ за допомогою набору IKKs, TBK₁, IKKε, які активують IRF₃. Крім того, TLR₃ може активувати IRF₂ через TRIF-залежну активацію фосфатидилінозитол-3-кінази [151].

Філогенетичні дослідження показали, що сімейство TLRs людей організовано 5 субсімействами: TLR₂ (TLR₁, TLR₂, TLR₆ і TLR₁₀), TLR₃, TLR₄, TLR₅, TLR₇ (TLR₇, TLR₈ і TLR₉) [108]. TLRs в людському організмі експресуються імунними, включаючи В-лімфоцити, макрофаги, моноцити, дендритні клітини, нейтрофіли, базофіли, так неімунними клітинами [119], такими як, епітеліальними та ендотеліальними, в тому числі і слизовими оболонками дихальних шляхів [8, 109]. Найбільш виражена активність експресії TLRs характерна для DC, макрофагів і В-лімфоцитів [99]. При виникненні інфекційно-запального захворювання відбувається зміна рівня експресії TLRs на Т-лімфоцитах [152].

Коли TLRs не активні, вони знаходяться на поверхні цитоплазматичної мембрани в мономерному стані [155]. При активації вони димеризуються, що призводить до подальшої передачі сигналу всередину клітини [100]. Більшість рецепторів утворюють гомодимери, в той час як, наприклад TLR₂, утворює гетеродимер з TLR₁, TLR₆ або TLR₁₀ в залежності від ліганда [115]. Взаємодія між мономерами різних TLRs розширює їх функціональний діапазон рекогніції [157]. У гетеродимерному стані вони набувають можливості взаємодіяти з PAMPs, які не можуть бути розпізнані гомодимерами цього рецепторного субсімейства [159, 85].

Гетеродимер TLR₂-TLR₁ розпізнає бактеріальні триацильні ліпопептиди грамнегативних бактерій. Причому TLR₂ одночасно взаємодіє з двома ацильними ланцюгами, а TLR₁ своїм гідрофобним каналом - з одним ацильним ланцюгом ліпопептида. Гетеродимер TLR₂-TLR₆ взаємодіє з діацильними, але не з триацильними ліпопептидами грампозитивних бактерій. Відсутність гідрофобного каналу в ектодомена TLR₆ не дозволяє гетеродимеру TLR₂-TLR₆ взаємодіяти з триацильними ліпопептидами. Лігандами гетеродимера TLR₂-TLR₆ також є ліпотейхоєва кислота грампозитивних бактерій і PAMPs грибів [105]. TLR₂ може формувати димери не тільки з TLRs, але і з іншими молекулами, такими як CD36, CD14 і дектин-1. Скавенджер II класу CD36, який експресується на поверхню імуніцитів, необхідний для рекогніції деяких лігандів TLR2 [132].

Рецептор TLR₂ в кооперації з CD14 бере участь в рекогніції діацильних ліпопептидів і ліпоарабіноманна мікобактерій [203]. Імунорецептор дектин-1 взаємодіє з β-гліканом зимозана грибів і викликає його інтерналізацію [38].

Основні ліганди TLR₂ є триацильні ліпопептиди, протеїноглікани (PGN) і ліпотейхоева кислота грампозитивних бактерій, LPS *Legionella pneumophila* і *Leptospira interrogans*, порини зовнішньої мембрани *Haemophilus influenzae* і *Neisseria spp.*, ліпоарабіноманнан мікобактерій, грибковий зимозан (комплекс, що містить β-глікани, маннани, хітин, ліпіди і протеїни грибів), tGPI-муцин трипаносоми і гемаглютинін вірусу кору [204]. TLR₂ бере участь в рекогніції PGN, тейхоевої та ліпотейхоевої кислот практично всіх типів бактерій, за винятком хламідій і мікоплазм [96]. Пряме зв'язування лігандів з ектодоменом TLR₂ викликає зміну конформації передсформованого і слабо зв'язаного димера рецепторного комплексу. Дані конформаційні зміни забезпечують організацію більш стійкої молекулярної структури [121].

На відміну від лігандів TLR₂, у рецептора TLR₃ лігандами є: вірусна длРНК, яка синтезується під час вірусної інфекції або з'являється як проміжна ланка циклу реплікації вірусу або як частина вірусного генома РНК; ендогенна мРНК; інтерферуюча РНК. TLR₃ призначений для рекогніції тільки такої вірусної длРНК, яка присутня в клітині, що гине, або вже загиблій клітині. Різноманітні віруси - вірус грипу, респіраторно-синцитіальний вірус, вірус гепатиту С, вірус імунодефіциту людини та вірус кору - збільшують експресію TLR₃. Проте, порушення TLR₃ вірусної длРНК не є фактором, наявність якого достатня для розвитку противірусної відповіді макроорганізмом [148].

Рецептор TLR₄ - ключовий сенсор основного компоненту зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій LPS, який є потужним екзогенним прозапальним фактором. TLR₄ бере участь в розпізнаванні широкого діапазону лігандів - пневмококової пневмолізину, менінгококового ліпоолігосахариду, шаперона 60 (HSP60) *Chlamydia pneumoniae*, гліколіпідів *Treponema brennaborensis*, протеїну F респіраторно-синцитіального вірусу, таксолу рослин, LPS грамнегативних бактерій [204].

Ектодомен на ділянці сайту, що зв'язує (386-407 амінокислотних залишків LRR14) рецептор TLR₅, взаємодіє з поверхневим білком бактеріальних джгутиків - флагелліну, молекула якого в залежності від походження складається з 259-1250 амінокислотних залишків. TLR₅ розпізнає флагелліновий мотив, який утворений послідовністю, яка гомологічна сегменту 89-96 амінокислотних залишків флагелліну *Salmonella typhimurium* і доступний рекогніції тільки в мономерній формі флагелліну [184].

TLR₇ високо експресується плазмацитоїдними DC, які мають унікальну здатність продукувати значні обсяги інтерферону- α (IFN- α). Продукція IFN I типу плазмацитоїдними дендритними клітинами (DC) відбувається незалежно від типу вірусу і спостерігається як при грипозній, так і при герпетичній інфекції [175].

Залежно від місця розташування в просторовому континуумі клітини сімейство TLRs умовно розділені на дві підгрупи, що поєднують TLRs, які функціонально асоційовані з цитоплазматичною мембраною клітини (TLR₁, TLR₂, TLR₄, TLR₅, TLR₆, TLR₁₀), і TLRs, які локалізуються і проявляють свою активність на мембранах інтрацелюлярних везикулах, таких як ендосоми, лізосоми, ендоплазматичний ретикулум (TLR₃, TLR₇, TLR₈, TLR₉). Різні мембраноасоційовані TLRs локалізуються в певних регіонах цитоплазматичної мембрани епітеліальних клітин: TLR₁, TLR₂, TLR₄, TLR₆ зосереджені на апікальній, а TLR₅ дислокований на її базолатеральній поверхні [2, 3, 4, 5].

Унікальність субсімейства TLR₂ полягає в здатності їх представників до кооперативного функціонування в процесі рекогніції PAMPs під час фагоцитозу, яке виражається в організації гетеродимерів TLR₂-TLR₁, TLR₂-TLR₆ або TLR₂-TLR₁₀ на поверхні цитоплазматичної мембрани. Взаємодія між мономерами різних TLRs розширює їх функціональний діапазон рекогніції. У гетеродимерному стані вони набувають можливості взаємодіяти з PAMPs, які не можуть бути розпізнані гомодимерами цього рецепторного субсімейства [159].

1.3 Регуляція взаємодії TLRs, IL-1 β , IL 10 з інфекційним агентом у новонароджених дітей, хворих на пневмонію

В останній час увага дослідників прикута до вивчення ролі білків-цитокінів, як вроджених чинників захисту, які продукуються клітинами крові і тканин (моноцитами, макрофагами, гранулоцитами, лімфоцитами) [118]. Цитокіни являють собою групу поліпептидних медіаторів міжклітинної взаємодії, що беруть участь головним чином у формуванні та регуляції захисних реакцій організму при потраплянні патогенів та порушення цілісності тканин, а також у регуляції ряду нормальних фізіологічних функцій [18, 79, 144]. Цитокіни активні в дуже малих концентраціях. Їх утворення і секреція відбувається короткочасно, у відповідь на присутність в організмі антигену [43]. До цитокінів відносять інтерферони, колонієстимулюючі фактори, хемокіни, цитокіни, які трансформують ростові фактори; TNF; IL зі сформованими історично порядковими номерами і деякі інші ендogenous медіатори. IL, які мають порядкові номери, починаючи з 1, не належать до однієї підгрупи цитокінів, які пов'язані з виконанням спільних функцій [117]. Вони в свою чергу можуть бути розділені на прозапальні цитокіни, ростові і диференціювальні фактори лімфоцитів, окремі регуляторні цитокіни [177].

Однією з основних властивостей цитокінів є те, що експресія їх генів починається у відповідь на проникнення в організм патогенів, антигенне подразнення або порушення цілісності тканин, що зазвичай протікає паралельно. Цитокіни синтезуються у відповідь на стимуляцію через короткий проміжок часу. Потрібно відзначити, що більшість цитокінів продукується не постійно, вони швидко синтезуються і секретуються під впливом антигенних і інших стимулів в малих кількостях. Тільки при інтенсивному і тривалому запальному процесі в крові відбувається накопичення прозапальних цитокінів, які можуть впливати на клітини дистальних органів. Синтез припиняється за рахунок різноманітних механізмів ауторегуляції, включаючи підвищену нестабільність РНК, і існування негативних зворотних зв'язків, опосередкованих простагландинами,

кортикостероїдними гормонами та іншими факторами [81]. Продукція цитокінів є складовою частиною клітинної відповіді, яка пов'язана з розпізнаванням клітинами мієломоноцитарного ряду подібних структурних компонентів різних патогенів, які називаються, як уже було сказано вище, патоген-асоційованими молекулярними структурами - PAMPs. Прикладами PAMPs служать ліпополісахариди грамнегативних бактерій, пептидоглікани грампозитивних мікроорганізмів, флагелліну або ДНК, яка багата на CpG послідовності, що характерно для ДНК всіх видів бактерій [145]. Лейкоцити експресують відповідні образ-розпізнавальні рецептори - PRRs, а саме: TLRs [123]. Після взаємодії мікроорганізмів або їх компонентів з TLRs запускається внутрішньоклітинний каскад передачі сигналу, що призводить до посилення функціональної активності лейкоцитів і експресії генів цитокінів [23, 202]. Для запуску синтезу T-клітинних цитокінів необхідна активація клітин специфічним антигеном за участі T-клітинного антигенного рецептора [179].

По мірі санації організму від патогенів поступово знижується рівень активності неспецифічних механізмів захисту і запального процесу. Збудження TLRs, що виникає при взаємодії з PAMPs інфекційних агентів, індукує не тільки механізми запалення, але і механізми, які беруть участь в пригашенні продукції прозапальних цитокінів [97, 64]. Якщо з тих чи інших причин не відбувається пригашення активності прозапальних механізмів, то надлишкова продукція TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12 та інших цитокінів може привести до розвитку інфекційно-токсичного шоку і летального результату захворювання [134, 82, 203]. В даний час ідентифіковано кілька механізмів, що пригнічують TLR-асоційоване збудження. Так, при рекогніції PAMPs, по-перше, відбувається зниження потенціалу збудження TLRs, по-друге, інгібуються внутрішньоклітинні сигнальні шляхи. Зниження потенціалу збудження TLR обумовлено збільшенням продукції солютабних форм TLRs, що перешкоджають взаємодії мембранозв'язаних TLRs з PAMPs; зниження експресії аксесуарних протеїнів [140]. Порушення TLR₂, TLR₇ і TLR₄ супроводжується зниженням рівня експресії сигнальної молекули IRAK-1. В процесі інгібіції внутрішньоклітинних TLR-асоційованих сигнальних шляхів бере

участь кілька груп ендогенних молекулярних структур: інгібітори адаптерних протеїнів, інгібітори внутрішньоклітинних сигнальних молекул, інгібітори факторів транскрипції [174].

Таким чином, трансмембранні TLRs є ключовими сенсорами PAMPs інфекційних агентів, функціонування яких зумовлює розвиток процесу запалення і імунної відповіді. У TLR-асоційованому збудженні беруть участь адаптерні молекули MyD88, TIRAP, TRIF, TIRP, які обумовлюють диференційоване збудження внутрішньоклітинних сигнальних каскадів [144].

Цікавим для нас є те, що TLRs не вступають в безпосередні взаємини з PAMPs, а будучи молекулярними структурами, тільки передають сигнал збудження компонентів внутрішньоклітинних сигнальних шляхів. Так, взаємодія PAMPs мікроорганізмів з PRRs макроорганізму збуджує внутрішньоклітинні молекулярні сигнальні шляхи, які призводять до активації певних факторів транскрипції. Після транслокації в ядро клітини фактори транскрипції посилюють експресію генів, які відповідальні за синтез плейотропних прозапальних цитокінів, зокрема TNF, IL-1. Цитокіни сімейства IL-1 представляють одну з ключових груп солютабних медіаторів, які зумовлюють розвиток процесу запалення [130].

Так, синтез цитокінів починається при проникненні в тканини патогенів або при порушенні їх цілісності, що зазвичай протікає паралельно. Продукція цитокінів є складовою частиною клітинної відповіді, яка пов'язана з розпізнаванням клітинами мієломноцитарного ряду подібних структурних компонентів різних патогенів, які називаються, як уже було сказано вище, патоген-асоційованими молекулярними структурами - PAMPs. Прикладами PAMPs служать ліпополісахариди грамнегативних бактерій, пептидоглікани грампозитивних мікроорганізмів, флагелліну або ДНК, яка багата на CpG послідовності, що характерно для ДНК всіх видів бактерій. Лейкоцити експресують відповідні образ-розпізнавальні рецептори - PRRs, а саме: TLRs [124]. Після взаємодії мікроорганізмів або їх компонентів з TLRs запускається

внутрішньоклітинний каскад передачі сигналу, що призводить до посилення функціональної активності лейкоцитів і експресії генів цитокінів [23, 202].

Активация TLRs призводить до синтезу двох найголовніших груп цитокінів: прозапальних цитокінів та інтерферонів I типу, головним чином IFN α/β . Ключовою за значимістю подією є синтез комплексу прозапальних цитокінів із сімейств IL-1, IL -6, TNF та хемокінів, що стимулюють більшість подальших подій в розвитку запальної реакції і забезпечують віяльне розширення активації різних типів клітин, що беруть участь в підтримці та регуляції запалення, включаючи всі типи лейкоцитів, дендритні клітини, T і B-лімфоцити, НК клітини, ендотеліальні та епітеліальні клітини, фібробласти та інші. Це забезпечує послідовні етапи розвитку запальної реакції, що є основним механізмом реалізації вродженого імунітету [131, 161].

Класифікація цитокінів може проводитися за їхніми біохімічними та біологічними властивостям, а також за типами рецепторів, за допомогою яких цитокіни здійснюють свої біологічні функції [146]. Клонування генів і аналіз будови рецепторів цитокінів показали, що також, як і самі цитокіни ці молекули можуть бути розділені на кілька типів за подібністю амінокислотних послідовностей і особливостями організації позаклітинних доменів [83]. Так, наприклад, сімейство рецепторів інтерлейкіна-1 належить до IV класу рецепторів та має три позаклітинних домена. Особливістю будови рецептора є те, що його внутрішньоклітинна частина подібна в будові та механізмах передачі сигналів до Toll-подібних рецепторів [57].

Суперсімейство IL-1 і факторів росту фібробластів включає в себе сімейство ФРФ та сімейство IL-1. Сімейство IL-1 в свою чергу поділяється на: інтерлейкін-1-альфа та -1-бета (IL-1 α і IL-1 β), які є прозапальними, і рецепторний антагоніст IL-1RN (IL-1 receptor antagonist), молекула якого володіє антизапальною дією. Ці білки кодуються генами IL1A, IL1B і IL1RN відповідно. Рівновага між експресією і пригніченням синтезу IL-1 визначає розвиток, регуляцію і результат запального процесу [7].

Інтерлейкін-1 (IL-1) - один з перших відкритих цитокінів, регулятор процесів запалення та імунітету. Він синтезується багатьма клітинами організму, в першу чергу активованими макрофагами, кератиноцитами, стимульованими В-лімфоцитами, фібробластами і макрофагами.. IL-1 здійснює різні функції: індукує хемотаксис поліморфноядерних лейкоцитів, хемотаксис макрофагів, проліферацію ендотеліальних клітин і остеобластів, стимулює диференціювання і проліферацію В-клітин, вивільнення факторів, пов'язаних з ростом і диференціюванням мієлоїдної та лімфоїдної клітинних ліній, відіграє роль у регуляції та транскрипції гена IL-2 і гена IL -3 в певних Т-клітинних лініях [72].

IL-1 β є переважаючою формою IL-1. Це багатофункціональний цитокін з широким спектром дії, який відіграє ключову роль в розвитку і регуляції неспецифічного захисту і специфічного імунітету. Цитокіни можуть утворюватися клітинами крові або клітинами тканин (нервової тканини, шкіри). Клітина, в якій утворився цитокін, виділяє його на поверхню. Цей цитокін зв'язується з рецептором наступної клітини і так передає їй певний сигнал [133]. Крім того, його виділяють В-лімфоцити, гліальні і ендотеліальні клітини, клітини шкіри, синовіальні клітини в суглобах. Перші його молекули з'являються в крові через 4-6 годин після контакту з антигеном, а вироблення його клітинами триває близько 2 діб [89]. Одним із багатьох ефектів IL-1 β - імунологічний. Імунологічна роль IL-1 β полягає в запуску перших стадій імунної відповіді, залученні в процес певних Т-лімфоцитів - Т-хелперів. Він стимулює перетворення В-лімфоцитів у плазматичні клітини, прискорює утворення антитіл [27].

Основна продукція IL-1 здійснюється переважно моноцитами периферичної крові і тканинними макрофагами, хоча продукувати цей цитокін здатні дуже багато типів клітин людського організму. Вивільнений із продукуючої клітини IL-1 β переважно знаходиться в мембранозв'язаному стані. Це забезпечує здатність активованих макрофагів індукувати проліферацію Т-клітин за допомогою клітинних контактів навіть при відсутності або мінімальному вмісті IL-1 β в циркулюючому руслі. Під впливом IL-1 β посилюється продукція IL-2 і експресія його рецепторів, що обумовлює Т-клітинну проліферацію. IL-1 β обумовлює

посилення процесу вивільнення нейтрофілів з кісткового мозку. Збільшенню припливу нейтрофілів в периферичне русло крові також сприяє колонієстимулюючий фактор GM-CSF, який продукується макрофагами у відповідь на дію IL-1. Мінімальне збільшення рівня концентрації IL-1 β викликає клінічно значиме підвищення температури тіла, втрата апетиту; активацію продукції кортикотропіну; посилення синтезу IL-6, який індукує матурацію В-клітин; продукцію гострофазових білків, таких як С-реактивний білок, сироватковий амілоїд А; вироблення лейкоцитами та ендотеліоцитами молекул адгезії, хемокінів й інших прозапальних цитокінів; активацію системи коагуляції крові; призводить до зниження рівня концентрації сироваткового заліза, цинку [61, 171].

Контроль за дією прозапальних цитокінів здійснюється протизапальними цитокінами, до яких відноситься безпосередньо IL-10. Він не тільки може пригнічувати синтез прозапальних цитокінів, а й сприяти синтезу рецепторних антагоністів інтерлейкінів [24].

Інтерлейкін 10 відноситься до одних з найважливіших протизапальних цитокінів. IL-10 є одним з основних інгібіторів синтезу прозапальних цитокінів, пригнічує активність макрофагів і надмірний ріст ендотелію [84]. IL-10, будучи фактором міжклітинних взаємодій, навіть в мінімальних концентраціях сприяє ефективній регуляції клітинного гомеостазу через активацію/гальмування ефекторних клітинних функцій [83]. Даний фактор експресується переважно активованими Т-хелперами 2-го типу (Th2) - лімфоцитами, а також моноцитами, макрофагами, В-лімфоцитами, NK-клітинами, кератиноцитами, тучними клітинами під дією фактора некрозу пухлин- α (TNF- α), інтерферону- α (IFN- α), інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-3, інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-7, інтерлейкіну-12 та інших цитокінів [207]. Може розглядатися як антагоніст ряду інших цитокінів. Він пригнічує продукцію всіх прозапальних цитокінів, інтерферону, проліферативну відповідь Т-клітин на антигени і мітогени, а також пригнічує секрецію активованими моноцитами IL-1 β , TNF і IL-6 [177]. Але одночасно IL-10 може стимулювати синтез IgE. Під дією IL-10 пригнічується

клітинна відповідь (регулюється Т-хелперами 1-го типу (Th1)) і посилюється гуморальна відповідь (Th2). Інгібують вироблення ІЛ-10 активовані ліпополісахаридом й інтерфероном- γ (IFN- γ) моноцити [167].

Отже, ІЛ-10 «захищає» організм від надлишкового впливу потужних факторів запалення, що призводять до пошкодження тканин, а також від вірогідності виникнення аутоімунних реакцій [184].

Таким чином, цитокіни є важливими показниками імунної системи. Визначення рівня цитокінів у біологічних рідинах має важливе прогностичне значення для об'єктивного уявлення про стан імунної системи хворого, активність різних типів імунокомпетентних клітин, важкість запального процесу.

Враховуючи аналіз джерел літератури, можна зробити висновки, що причини виникнення та поширення пневмоній у новонароджених часто пов'язані не тільки з їх анатомо-фізіологічними особливостями, а й з інфекційними захворюваннями матері під час вагітності. Діагностика неонатальна пневмонія із використанням вже довгий час відомих способів на сьогоднішній день є не досить точною. Тому, зростання частоти виникнення неонатальна пневмонія обумовлює необхідність відкриття нових способів удосконалення їх діагностики та диференціальної діагностики за допомогою компонентів імунного захисту. Поглиблене вивчення імунопатогенезу неонатальних інфекційних захворювань бактеріальної та змішаної етіології, зокрема, неонатальна пневмонія, дасть змогу підвищити якість діагностики та прогнозу перебігу хвороби, обумовити і використовувати раціональні методи лікування та імунокорекції в комплексній інтенсивній терапії.

Саме вирішенню цих питань було присвячене наше дослідження.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна організація дослідження

Робота виконана на кафедрі педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова впродовж 2013–2017 рр. на базі відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, відділення патології новонароджених (ВПН) Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні (головний лікар – Паненко В.В.) та на базі клінічної лабораторії обласної дитячої лікарні м. Вінниця (завідувач – Глушич О.В.), науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії кафедри біологічної та загальної хімії ВНМУ ім. М.І. Пирогова (свідоцтво МОЗ України про переатестацію № 049/15 від 02.03.2015р.) (завідувач - д.м.н.,професор Заїчко Н.В.).

У роботі дотримані етичні принципи щодо людей, які виступають суб'єктами дослідження з урахуванням основних положень GCP ICH та Хельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина виступає їх об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2000, 2008), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (2007 р.) і рекомендації Комітету з біоетики при Президії НАМН України (2002 р.). Наявні позитивний висновок комісії з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова від 01 червня 2017 року, протокол № 5 та локальної комісії з біомедичної етики при обласній дитячій клінічній лікарні м. Вінниця. Це передбачало дотримання концепції інформованої згоди з урахуванням етичних принципів стосовно дітей, які виступають об'єктом дослідження.

Для дослідження особливостей внутрішньогоспітального інфікування новонароджених проведено ретроспективний аналіз 348 стаціонарних карт новонароджених дітей, госпіталізованих у ВАІТН упродовж 2013 року.

А також, для досягнення мети та вирішення поставлених завдань проведено комплексне клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження 74 доношених новонароджених дітей, які народилися в період з 2014 по 2016 роки з вродженою та набутою пневмонією. В залежності від часу появи клінічних симптомів, 74 дитини основної групи розподілили на наступні групи:

- I група, в яку входили 43 дитини, у яких розлади дихання були діагностовані у перші 72 годин життя;
- II група, в яку увійшли 31 дитина, клініка у яких з'явилася після 72 годин життя.

У контрольну групу увійшли 28 доношених дітей, які не мали інфекційно-запальних захворювань. Діти цієї групи знаходилися на стаціонарному лікуванні відділення патології новонароджених ВОДКЛ з діагнозом: неонатальна жовтяниця (згідно наказу МОЗ України від 27.04.2006 № 255 «Жовтяниця новонароджених. Клінічний протокол надання неонатологічної допомоги дітям»).

Критеріями включення дітей у дослідження були клінічні симптоми дихальної недостатності та інтоксикації, наявність інфільтративних змін при рентгенологічному дослідженні легень, гестаційний вік 38-40 тижнів.

Критеріями виключення були вроджені вади розвитку органів та систем, генетична патологія, затримка внутрішньоутробного розвитку, недоношеність.

Для формування вибірки обрано метод рандомізації та описовий тип дослідження. Рандомізацію проводили блоком по 4 хворих для того, щоб досягнути рівномірного розподілу хворих у підгрупах.

2.2 Клінічна та параклінічна характеристика обстежених хворих. Вплив антенатальних факторів на формування вродженої та набутої пневмонії

Дизайн дослідження був розроблений, виходячи з поставленої мети та завдань з використанням системного підходу та комплексу клінічних, біохімічних, імунопатогенетичних та інструментальних методів дослідження.

Перший етап дослідження включав аналітичний огляд науково-медичної літератури, метааналізів, системних оглядів та електронних баз даних щодо вивчення проблеми неонатальної пневмонії, вивчення чинників ризику розвитку вродженої та набутої пневмонії періоду новонародженості, особливостей антенатальної та постнатальної захворюваності, сучасних поглядів на особливості розвитку неонатальної пневмонії у доношених новонароджених, формування несприятливих наближених та віддалених наслідків патології та сучасних методів їх прогнозування, діагностики, диференціальної діагностики, лікування та профілактики.

Другий етап включав клінічні методи обстеження (оцінка загального стану дітей при народженні та в динаміці раннього неонатального періоду), результати проведення загальноприйнятих клінічних (загальний аналіз крові, кількість тромбоцитів, гематокрит, глюкоза крові), біохімічних (білок і електроліти крові, С-реактивний білок), спеціальних (за потребою - обстеження на TORCH-інфекцію (якісна полімеразна ланцюгова реакція), визначення рівня імуноглобулінів класів М та G матері-дитини методом парних сироваток до цитомегаловірусу (CMV), токсоплазмозу (Тох. g.), вірусів простого герпесу 1 та 2 типів (HSV 1/2)), бактеріологічних (бактеріологічні дослідження матеріалу з зіву, носа, очей, пупка, калу, змивів з ендотрахеальних трубок), імунологічних (визначення вмісту Toll Like Reseptor 2 в сироватці крові та вміст інтерлейкінів 1 β і інтерлейкіну10 в сироватці крові методом імуноферментного аналізу) та інструментальних досліджень (рентгенологічне дослідження органів грудної клітини).

Діагноз пневмонії у обстежених дітей встановлювали відповідно до МКХ 10 (<http://www.who.int/classifications/apps/icd10online/>) та діючого Наказу МОЗ України №18 від 13.01.2005 р. «Про затвердження Протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю "дитяча пульмонологія"».

У подальшому ми проаналізували термін гестації, масу тіла при народженні та стать дітей досліджуваних груп. Оцінка антропометричних та гендерних показників новонароджених показала, що групи обстеження є співставними. Дані наведені в табл.2.1.

Таблиця 2.1 - Антропометричні та гендерні показники новонароджених дітей з пневмонією

Показники			I група (n=43)	II група (n=31)	Контрольна група (n=28)
Гестаційний вік, тижні	M ± m		39,18 ± 0,2	39,48 ± 0,2	40,63 ± 0,1
Маса тіла при народженні, г	M ± m		2680,0 ± 86,35*	2890,0 ± 115,37	3312,9 ± 108,34
Стать	хлопчики	абс.	24	27	16
		%	55,81	87,10*	57,14
	дівчатка	абс.	19	4	12
		%	44,2	12,9*	42,86
Примітка: * - вірогідність відмінностей відносно показників контрольної групи, p<0,05.					

Як свідчить таблиця 2.1 середній гестаційний вік у групах дослідження достовірно не відрізнявся. Середня маса тіла при народженні у дітей I групи була достовірно меншою (2680 ± 86,35 г), ніж у дітей контрольної групи (3313 ± 108,34 г, p<0,05). У всіх групах дослідження переважали хлопчики: 24 (55,81%) дітей, 27 (87,10%) дітей і 16 (57,14%) дітей.

Для оцінки важкості стану при народженні та наявності порушень процесів гострої адаптації усім новонародженим дітям в пологовому будинку визначали оцінку за шкалою Апгар на 1 і 5 хвиликах життя. Дана характеристика представлена в таблиці 2.2.

За даними клінічного обстеження при народженні (оцінка за шкалою Апгар на 1 і 5 хвиликах життя) було видно, що у новонароджених I групи порушення процесів гострої адаптації зустрічалося значно частіше. Так, на 1-й хвилині життя оцінка за шкалою Апгар <4 балів була в 5 (11,6 %) дітей I групи та 3 (9,7 %) дітей II групи; 4-6 балів – у 17 (39,6 %) та 6 (19,3 %) дітей. На 5-й хвилині життя оцінка

за шкалою Апгар <4 балів була у 2 (4,6 %) дитини I групи та 2 (6,5 %) дітей II групи; 4-6 балів – у 6 (13,9 %) та 2 (6,5 %) дітей.

Таблиця 2.2 - Оцінка за шкалою Апгар новонароджених дітей з пневмонією

Показники			I група (n=43)	II група (n=31)	Контрольна група (n=28)
1 хвилина	<4 балів	абс.	5	3	1
		%	11,6	9,7	3,6
	4-6 балів	абс.	17	6	1
		%	39,6**	19,3	3,6
	7-10 балів	абс.	21	22	26
		%	48,8	71*	92,8
5 хвилина	<4 балів	абс.	2	2	-
		%	4,6	6,5	-
	4-6 балів	абс.	6	2	1
		%	13,9	6,5	3,6
	7-10 балів	абс.	35	27	27
		%	81,5*	87,0	96,4
Примітки: * - вірогідність відмінностей відносно показників контрольної групи, $p<0,05$;					
** - вірогідність відмінностей відмінностей відносно показників контрольної групи, $p<0,001$.					

Разом з тим, 21 (48,8 %) дитина I групи та 22 (71 %) дитини II групи народилися в задовільному стані, їх стан погіршився впродовж перших години життя за рахунок дихальних розладів та/або неврологічної симптоматики. Оцінка за шкалою Апгар на 1-й та 5-й хвилинах життя у дітей контрольної групи становила 7-10 балів.

За даними літературних джерел, інфекційні захворювання матері під час вагітності призводять до тривалої антигенної стимуляції імунної системи плоду і до порушення адекватної імунної відповіді новонародженого. В нормі імунні реакції розгортаються на доклінічному рівні, при цьому вони призводять або до повного руйнування антигенного агресора за наявності достатнього рівня імунного захисту і санації вогнища пошкодження, або до часткового зменшення його патогенної дії при імунній недостатності з подальшою персистенцією антигенного агента, забезпечуючи в організмі стан нестійкого імунітету. Одним зі значущих проявів функціональної неповноцінності імунної системи новонароджених є висока частота виникнення вродженої пневмонії [16].

Тому з метою визначення ймовірного впливу антенатальних факторів ризику розвитку та формування наслідків, ми проаналізували дані щодо особливостей перебігу вагітності, пологів, соматичної та акушерсько-гінекологічної патології в матерів 74 дітей, включених у дослідження (табл.2.3).

При вивченні цих особливостей було встановлено, що виникнення захворювання в доношених дітей значною мірою пов'язано з ускладненнями під час вагітності та пологів у матері. Так, у матерів новонароджених I групи достовірно частіше спостерігалися інфекційні захворювання під час вагітності, а у матерів II групи частіше були зміни, що вказували на гіпоксію плоду, порівняно з захворюваннями під час вагітності у матерів дітей контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 2.3 - Особливості соматичної та акушерсько-гінекологічної патології, перебігу вагітності та пологів у матерів новонароджених дітей з пневмонією

Показники	I група (n=43)		II група (n=31)		Контрольна група (n=28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Загроза переривання вагітності	21	48,84	18	58,1	11	39,28
ГРВІ	15	34,89	8	25,81	6	21,43
Інфекційні захворювання під час вагітності	26	60,46*	10	32,26	7	25
Забруднені навколоплідні води	19	44,19*	9	29,03*	3	10,71
Зміни в плаценті інфекційні	2	4,65	1	3,22	-	
Зміни в плаценті гіпоксичні	4	9,30	2	6,45	-	
Хоріоамніоніт	1	2,32	-		-	
Опасистість	3	6,98	3	9,68	1	3,57
Прееклапсія	3	6,98	-		-	
Анемія	14	32,56*	7	22,58	4	14,28
Тривалий безводний проміжок	4	9,30	2	6,45	2	7,14
Примітка: * - вірогідність відмінностей відносно показників контрольної групи, $p < 0,05$.						

Ми також дослідили інфекційні захворювання під час вагітності новонароджених дітей, залучених у дослідження (табл.2.4).

Таблиця 2.4 - Інфекційні захворювання під час вагітності у матерів новонароджених дітей з пневмонією

Показники	І група (n=43)		ІІ група (n=31)		Контрольна група (n=28)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Захворювання верхніх дихальних шляхів з підвищенням температури тіла	7	16,28	4	12,90	6	21,43
Вітряна віспа	1	2,33	1	3,23	0	0,0
Herpes labialis	4	9,30	0	0,0	0	0,0
Кольпіти/вагініти	9	20,93*	2	6,45	0	0,0
Пієлонефрити	5	11,63	3	9,68	1	3,57
Примітка:* – вірогідність відмінностей відносно показників контрольної групи, $p < 0,05$.						

Так, гострі запальні захворювання верхніх дихальних шляхів з підвищенням температури тіла (ангіни, бронхіти), запальні захворювання сечостатевої системи (пієлонефрити, кольпіти, вагініти) у матерів новонароджених дітей з пневмонією не мали між собою достовірної різниці, однак, варто звернути увагу, що у матерів дітей І групи перебіг вагітності був частіше ускладнений інфекційними захворюваннями, порівняно з перебігом вагітності у матерів ІІ групи.

Дітей І групи було обстежено на наявність TORCH-інфекції. При аналізі отриманих результатів виявилось, що у новонароджених І групи виявлено інфікування вірусом простого герпесу 1/2 типу 12 дітей (46,15 %), цитомегаловірусом - 10 дітей (38,46 %) та токсоплазмами - 4 дітей (15,38 %). У 1 дитини спостерігалось поєднання усіх трьох збудників TORCH-інфекції, ще у 6 – мікст-інфікування двома збудниками.

Таким чином, як показали наші дослідження, вроджені та набуті інфекції як і раніше залишаються одними з найбільш серйозних захворювань у новонароджених та дітей раннього віку.

Усім дітям, які знаходились на штучній вентиляції легень (ШВЛ), проводили бактеріологічне дослідження з інтубаційної трубки. Результати отриманих бактеріологічних досліджень новонароджених наведені в таблиці 2.5.

Таблиця 2.5 - Бактеріологічне дослідження новонароджених дітей з пневмонією з інтубаційної трубки

Показники	І група (n=43)		ІІ група (n=31)	
	абс.	%	абс.	%
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	4,65	1	3,23
<i>Streptococcus intermedius</i>	1	2,33	-	
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	2,33	-	
<i>Citrobacter intermedius</i>	-		1	3,23
<i>Enterobacter aerogenes</i>	-		1	3,23
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	2,33	2	6,45
<i>Escherichia coli</i>	2	4,65	1	3,23
<i>Klebsiella oxytoca</i>	-		1	3,23
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2,33	-	

Згідно отриманих даних, було встановлено, що у дітей ІІ групи госпітальна колонізація спостерігалася частіше (22,6 %), ніж у дітей І групи (18,62 %). У 6 дітей (19,35 %) ІІ групи переважала умовно-патогенна грамнегативна флора (*Citrobacter intermedius*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* та *Klebsiella oxytoca*), а у 4 дітей (9,3 %) І групи – умовно-патогенні грампозитивні мікроорганізми (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus anginosus*) поряд з умовно-патогенною грамнегативною флорою

(*Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*) у 4 дітей (9,3 %) ($p < 0,05$).

2.3 Методи дослідження

У ході дослідження проаналізовано обмінні карти вагітних (Ф. №113/о) для вивчення характеру соматичної та акушерсько-гінекологічної патології в матерів дітей груп дослідження, а також особливостей перебігу гестаційного та інтранатального періодів розвитку.

Оцінку стану здоров'я дітей в неонатальному періоді проводили за допомогою методів клінічного обстеження, яке включало загальний огляд із визначенням м'язового тону, вроджених рефлексів, дослідження органів та систем методом пальпації, перкусії, та аускультативної. Параметри фізичного розвитку визначали шляхом антропометричних досліджень маси тіла, довжини тіла, окружності голови та грудної клітки за загальноприйнятими методиками. Маса тіла визначали на спеціальних медичних дитячих терезах з максимально допустимим навантаженням до 20 кг і точністю зважування до 10,0 г. Довжину тіла визначали за допомогою ростоміра для вимірювання дітей до 3 років. Обвід голови та грудної клітки вимірювали полотняною сантиметровою стрічкою.

Загальноклінічні аналізи крові та сечі проводили усім дітям одразу після госпіталізації в стаціонар та в подальшому кожні 7-10 діб або частіше, за необхідністю. У біохімічне обстеження дітей входило визначення у сироватці крові рівня загального білку, калію, натрію, хлору, кальцію, глюкози, СРБ за загальноприйнятими методиками.

Рівень СРБ визначався методом латексної аглютинації за допомогою СРБ – латекс – тесту. Дане дослідження проводилося в атестованій клінічній лабораторії Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні. Дітям дослідження проводили при госпіталізації до стаціонару.

При кількісному визначенні оцінку проводять згідно з останнім титром сироватки, який дав позитивний результат. Для визначення кількості СРБ в мг/л в

пробі, необхідно найбільше розведення сироватки, що дало видиму аглютинацію, помножити на 6 мг/л. Нормальними вважаються показники до 6 мг/л.

Для етіологічної діагностики внутрішньоутробної і/або перинатальної інфекції у пацієнтів проводилися методи з використанням якісної ПЛР, визначення титру специфічних IgM, IgG матері-дитини методом парних сироваток до CMV, Tox. g., HSV 1/2. Усім дітям здійснювали бактеріологічне дослідження матеріалу з зіву, носа, очей, пупка, калу, змивів з ендотрахеальних трубок.

Для проведення спеціальних імунологічних досліджень (визначення рівня TLR₂ та рівня IL-1 β і IL-10 в сироватці крові у перші три дні життя), забір крові проводився шляхом пункції периферійних вен у кількості 0,3-0,5 мл, що не загрожувало здоров'ю та життю дитини. Проби крові дітей контрольної групи були отримані аналогічним способом у перші три доби життя. Всі маніпуляції проводили після отримання поінформованої згоди батьків (матері/батька) дитини.

Кров, яку використовували для дослідження, забирали у стерильні пластикові пробірки. Сироватку крові отримували шляхом центрифугування упродовж 15 хвилин при 1000 g, аліквоти сироватки відбирали в мікропробірки Eppendorf і зберігали при температурі -20⁰ C до проведення дослідження.

Рівень розчинного TLR₂ в сироватці крові визначали методом ІФА за набором «Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit for Toll Like Receptor 2 (Human)» фірми «Biomatik», США (у відповідності до інструкції фірми-виробника). В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до TLR₂, додавали по 100 мкл стандартних розчинів (з концентраціями EGF – 0; 0,312; 0,625; 1,25; 2,5; 5; 10 та 20 нг/мл), 100 мкл проб сироватки крові, герметизували адгезивною плівкою та інкубували протягом 60 хвилин при температурі 37⁰C. Лунки тричі промивали буферним розчином, вносили 100 мкл робочого розчину реагента В (стрептавідин-пероксидази), перемішували, інкубували протягом 30 хвилин при температурі 37⁰ C для утворення на твердій фазі комплексу АТ-АГ-АТ-ензим. Лунки відмивали від надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них по 90 мкл хромогенного субстрату. Перемішували, інкубували 30 хвилин при температурі 37⁰ C, реакцію зупиняли 50 мкл стоп-розчину і фотометрували при

450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Чутливість набору < 0,115 нг/мл, коефіцієнт варіації < 10 %.

Рівень прозапального цитокіну ІЛ-1 β в сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) за набором реактивів «ИНТЕРЛЕЙКИН-1-бета-ИФА-БЕСТ» (А-8766; ЗАТ «Вектор-Бест», Росія) відповідно до інструкції фірми-виробника. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до ІЛ-1 β , додавали по 100 мкл буферного розчину, по 100 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями ІЛ-1 β – 0; 5; 20; 40; 100; 250 пг/мл), контрольних проб та проб сироватки крові, герметизували адгезивною плівкою, інкубували 120 хвилин при температурі 37 ° С на шейкері (300 rpm). Лунки 5 раз промивали буферним розчином, вносили 100 мкл кон'югату антитіл до ІЛ-1 β з біотином, герметизували адгезивною плівкою, інкубували 60 хвилин при температурі 37 ° С на шейкері (300 rpm). Потім лунки знов відмивали від надлишку незв'язаних реагентів і вносили 100 мкл ензимного кон'югату (стрептавідин-пероксидаза хріна), герметизували адгезивною плівкою, інкубували 30 хвилин при температурі 37 ° С на шейкері (300 rpm). Лунки відмивали від надлишку реагентів, вносили 100 мкл хромогену – тетраметилбензидину (ТМВ-субстрату), інкубували 25 хв. при температурі 18-25 ° С в темноті, реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при довжині хвилі 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Чутливість – 1 пг/мл, коефіцієнт варіації <10 %. Контроль якості: в контрольній пробі вміст ІЛ-1 β – 76,6 пг/мл, що відповідає паспорту до набору (68-92 пг/мл).

Рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 в сироватці крові визначали імуноферментним методом (ELISA) за набором «ИНТЕРЛЕЙКИН-10-ИФА-БЕСТ» (А-8774; ЗАТ «Вектор-Бест», Росія) відповідно до інструкції фірми-виробника. В лунки планшетів, на стінках яких адсорбовані антитіла до ІЛ-10, додавали по 100 мкл фосфатно-сольового буферного розчину, 100 мкл стандартних розчинів (з відомими концентраціями ІЛ-10 – 0; 5; 20; 50; 200; 500 пг/мл), контрольних проб та проб сироватки крові, герметизували адгезивною плівкою. Інкубували 2 години при температурі 37 ° С. Лунки відмивали від

надлишку незв'язаних реагентів, вносили в них 100 мкл кон'югату біотинильованих антитіл до ІЛ-10, інкубували 1 годину при температурі 37 ° С. Потім лунки відмивали від надлишку реагентів, вносили 100 мкл хромогену – тетраметилбензидину (ТМВ-субстрату), інкубували 30 хв. при температурі 18-25⁰С в темноті, реакцію зупиняли 100 мкл стоп-розчину і фотометрували при довжині хвилі 450 нм (диференційний фільтр 630 нм) на автоматичному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Чутливість – 1 пг/мл, коефіцієнт варіації <10 %. Контроль якості: в контрольній пробі вміст ІЛ-10 – 160,5 пг/мл, що відповідає паспорту до набору (128-172 пг/мл).

З метою визначення площі ураження легень, проводилося рентгенографічне дослідження органів грудної клітки. Так, виявлення рентгенологічних ознак запалення (інфільтрація) в легенях у перші 72 години життя, розцінювали як прояв внутрішньоутробного інфікування – вроджена пневмонія. Повторні рентгенографічні дослідження здійснювали за показами для оцінки перебігу легеневого захворювання. Рентгенографію органів грудної клітки виконували на пересувному рентгенівському апараті Philips PRACTIX-160.

Ультразвукове дослідження мозку, серця та внутрішніх органів, проводили після поступлення дитини в стаціонар та в динаміці кожні 7-10 діб. Для дітей, які знаходились у ВАІТН, використовували ультразвуковий діагностичний прилад (портативний) MyLab25 (країна-виробник Італія) датчиками USP-CO28F7A/WK, USP-LOSDF48/WK, USP-PE24FPA/WK, USP-PO38FOA/WK з джерелом безперервного живлення SURT 1000 XLI. В подальшому після стабілізації стану ультразвукове обстеження мозку, серця та внутрішніх органів проводили на ультразвуковій діагностичній системі HD II XE “Philips” (країна-виробник США) з використанням датчиків C5-2, L12-3, S8-3.

Поширеність пневмонії у Вінницькій області, ми досліджували, виходячи з наданих нам даних медико-статистичного інформаційно-аналітичного центру (МСІАЦ) щодо загальної захворюваності та розладів дихальної системи новонароджених дітей Вінницької області.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням методів варіаційної статистики за допомогою пакету комп'ютерних програм «Microsoft Office Excel 2009», адаптованого для медико-біологічних обчислень. Вірогідність відмінностей між відносними величинами (відсотками) визначено точним методом Фішера «ф». Характер розподілу даних (нормальний чи непараметричний) визначали співставленням кривих розподілу даних з графіками нормального інтегрального розподілу, а також за величинами асиметрії (А) та ексцесу (Е). За умов нормального розподілу величин використано параметричні методи статистики з розрахунком середньої арифметичної величини (М) та похибки репрезентативності середньої величини (m), стандартне відхилення (σ) і визначення 95 % довірчого інтервалу (СІ). При непараметричному – медіану (Me) та межі інтерквартильного відрізка [Q1; Q3].

Порівняння кількісних показників із нормальним розподілом проведено з використанням t-критерію Стюдента. З непараметричним розподілом – U-критерію Манна-Уїтні.

Для відносних величин (відсотки) використовували точний метод Фішера. Відмінності між порівнюваними групами вважали статистично достовірними при $p < 0,05$.

Для визначення сили та напрямку зв'язку між показниками в досліджуваних групах використовували кореляційний аналіз – парну кореляцію Пірсона (r_{xy}) – при нормальному розподілі даних та рангову кореляцію Спірмена (r_s) – при непараметричному розподілі даних. З метою визначення чутливості та специфічності дослідження вмісту TLR₂ в сироватці крові було застосовано ROC – аналіз, для характеристики інформативності інших діагностичних методів дослідження (вміст IL-1 β і IL-10 в сироватці крові) використовувався аналіз основних операційних характеристик дослідження (тесту): чутливість та специфічність та додаткових: точність, прогностична цінність позитивного результату, прогностична цінність негативного результату.

Чутливість діагностичного тесту ми розраховували як % новонароджених дітей з позитивним результатом дослідження, які хворі на пневмонію, віднесений до загального числа новонароджених дітей, хворих на пневмонію.

Специфічність діагностичного тесту ми розраховували як % новонароджених дітей з негативними результатами тесту, які здорові, віднесений до загального числа здорових новонароджених дітей.

Точність діагностичного тесту це відсоткове співвідношення результатів тесту, точно встановлених тестом. Ми розраховували точність, як суму істинно позитивних результатів тесту та істинно негативних результатів тесту, віднесену до загальних результатів діагностичного тесту.

Позитивна прогностична цінність показує з якою ймовірністю дитина з позитивним результатом буде мати ознаки. Щоб підрахувати позитивну прогностичну цінність, ми розділи істинно позитивні результати тесту на суму істинно позитивних результатів тесту та хибно позитивних результатів тесту.

Негативна прогностична значимість показує з якою ймовірністю дитина з негативним результатом тесту не матиме ознак. Щоб підрахувати негативну прогностичну цінність, ми розділили істинно негативні результати тесту на суму істинно негативних результатів тесту та хибно негативних результатів тесту.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПНЕВМОНІЇ ПЕРІОДУ НОВОНАРОДЖЕНОСТІ

Пневмонія - гостре інфекційне захворювання, викликане мікроорганізмами різної, переважно бактеріальної етіології, яке характеризується ураженням респіраторних відділів легень, наявністю внутрішньоальвеолярної ексудації, яка виявляється при фізикальному або інструментальному дослідженні, і різного ступеня вираженості симптомами системного запалення. У ранньому неонатальному періоді пневмонія проявляється картиною дихальних розладів, а клінічні симптоми вогнищового і системного запалення можуть бути недостатньо виражені [13].

За умов значної питомої ваги перинатальних інфекцій та ранніх неспецифічних клінічних симптомів у новонароджених дітей, питання діагностики є дуже складним [19].

Рутинні методи лабораторної діагностики, такі як визначення кількості лейкоцитів та лейкоцитарної формули, швидкість осідання еритроцитів, кількісне визначення вмісту С-реактивного білку та прокальцитоніну не є специфічними критеріями для періоду новонародженості [30].

Тому, поглиблене вивчення імунопатогенезу неонатальних інфекційних захворювань бактеріальної та змішаної етіології, зокрема, неонатальної пневмонії [136], дасть змогу підвищити якість діагностики і прогнозу перебігу хвороби, обумовити і використовувати раціональні методи лікування [138] та імунокорекції в комплексній інтенсивній терапії [139].

3.1 Поширеність пневмонії у Вінницькій області

Ми проаналізували поширеність розладів дихальної системи новонароджених дітей на тлі загальної захворюваності новонароджених в період з

2012 по 2016 рр. за даними МСІАЦ Вінницької області. Дані представлені на рисунку 3.1.

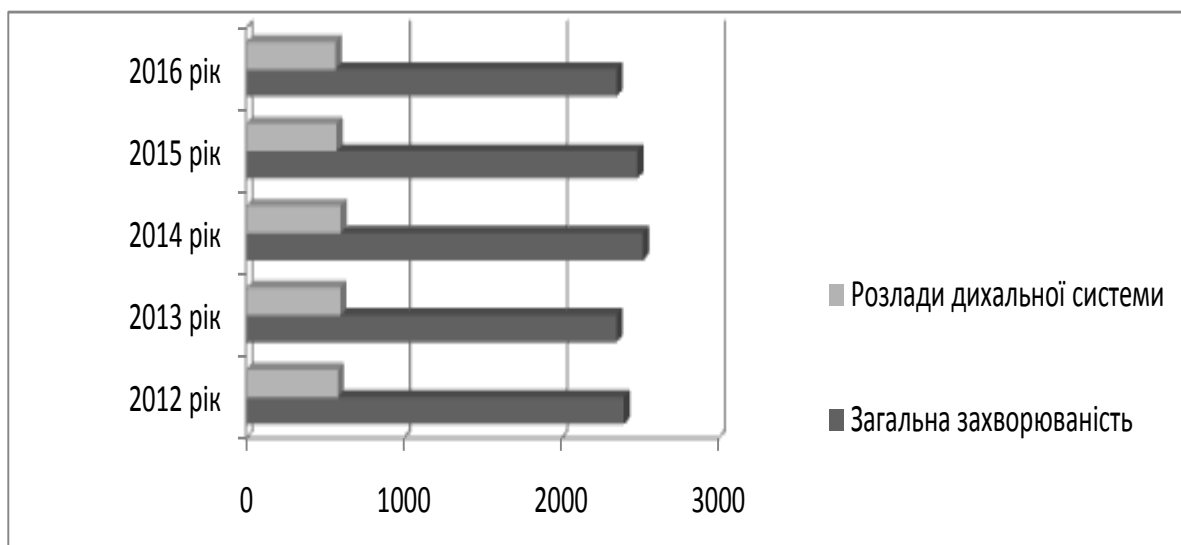


Рисунок 3.1 - Поширеність розладів дихання серед загальної захворюваності новонароджених дітей Вінницької області

На основі аналізу даних встановлено, що в період 2012-2016 рр. розлади дихальної системи у новонароджених Вінницькій області займали четверту частину серед усіх захворювань неонатального періоду.

Також ми зробили аналіз динаміки кількості пацієнтів з розладом дихальної системи новонароджених у Вінницькій області впродовж 2012-2016 рр., яка графічно зображена на рисунку 3.2.

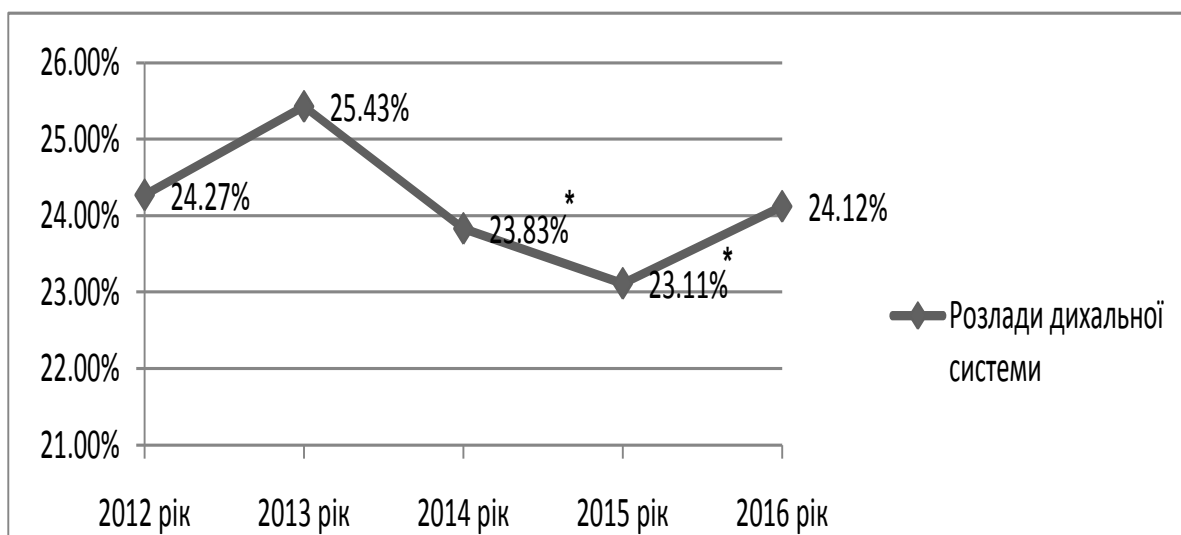


Рисунок 3.2 - Динаміка частоти розладів дихальної системи серед новонароджених дітей Вінницької області за період 2012-2016 рр.

Примітка: 1. * - вірогідність відмінностей відносно показників 2013р., $p < 0,05$.

Як свідчать дані, представлені на рисунку 3.2, частота зустрічаємості розладів дихання серед новонароджених протягом останніх років суттєво не відрізнялася, лише за період 2014-2015 рр. відзначалося зменшення частоти в порівнянні з 2013 роком, $p < 0,05$.

Для оцінки місця вродженої та набутої пневмонії новонароджених у структурі розладів дихання у новонароджених у Вінницькій області в період 2012-2016 рр., ми встановили, яку частку вони займають, дані представлені в таблиці 3.1.

На підставі аналізу отриманих даних частки вродженої та набутої пневмонії серед загальної кількості розладів дихання у новонароджених дітей Вінницької області за період 2012-2016 рр., було встановлено, що вроджена пневмонія новонароджених зустрічаються втричі частіше, ніж набута.

Таблиця 3.1 - Частка вродженої та набутої пневмонії серед загальної кількості розладів дихання у новонароджених у Вінницькій області

	2012 рік		2013 рік		2014 рік		2015 рік		2016 рік	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Вроджена пневмонія	187	32,13	220	36,79	228	38	212	36,93	230	40,56
Набута пневмонія	75	12,89*	79	13,21*	74	12,33*	79	13,76*	85	14,99*
Примітка: * - вірогідність відмінностей відносно показників групи вроджена пневмонія, $p < 0,05$.										

При цьому серед загальної кількості розладів дихання у новонароджених відмічається зростання захворюваності на вроджену пневмонію на 8 %, а на набуту - на 2 %.

3.2 Особливості клінічних та параклінічних показників у новонароджених з вродженою та набутою пневмонією

При клінічному обстеженні новонароджених в перші дні життя спостерігалися виразні симптоми інтоксикації. Млявість, блідість шкірних покривів із сіруватим відтінком, зниження активності смоктання, рефлексів періоду новонародженості та м'язевого тонуусу відмічалось у 24 дітей (55 %) I групи та у 10 дітей (32,3 %) II групи, $p < 0,05$. Також була виражена дихальна недостатність III ступеня - у кожній п'ятій дитини I групи (20,93 %), у кожній десятій дитини II групи (9,68 %), $p < 0,05$. Дихальна недостатність ж II ступеня відмічалася у кожній четвертій дитини I групи (23,26 %) та у кожній п'ятій дитини II групи (19,35 %).

При проведенні комплексного об'єктивного обстеження новонароджених дітей, залучених до дослідження, нами враховувалися результати об'єктивного дослідження органів дихання. Тимпаніт в прикореневих відділах або вкорочення

перкуторного тону в нижніх відділах легень визначалися у 20 дітей I групи (46,5 %) та у 8 дітей II групи (25,8 %), $p < 0,05$. Аускультативно над легенями – послаблене дихання вислуховувалося у 100% дітей досліджуваних груп, при цьому також вислуховувалося багато дрібнопухирчастих, крепітуючих хрипів у 18 дітей I групи (41,9 %) та у 5 дітей II групи (16,1 %), $p < 0,05$.

Заслуговує уваги й те, що при аускультативній оцінці серцевої діяльності, було відзначено, що тахікардія була у 21 дитини I групи (48,8 %) та у 8 дітей II групи (25,8 %), $p < 0,05$, а глухість тонів серця - у 11 дітей I групи (25,6 %) та у 2 дітей II групи (6,4 %), $p < 0,05$.

Окрім об'єктивного обстеження ми проводили щоденне вимірювання артеріального тиску під час перебування дітей у ВАІТН. Середній артеріальний тиск (САТ) у дітей I групи становив $37,25 \pm 0,62$ мм рт. ст. [35,75; 40,83], і був достовірно нижчим, ніж у дітей контрольної групи $41,48 \pm 0,52$ мм рт. ст. [39,64; 42,94], $p < 0,05$. А у дітей II групи САТ становив $39,45 \pm 0,47$ мм рт. ст. [38,65; 41,72], що не мав достовірної різниці між показниками САТ у дітей контрольної групи, $p > 0,05$.

Усім дітям при поступленні у відділення неонатального центру та в подальшому в динаміці проводилися рутинні лабораторні дослідження. Показники загального аналізу крові при госпіталізації (перші три доби життя) у дітей досліджуваних груп наведені у таблиці 3.2.

Аналіз наведених даних показав, що в перші дні життя показники загального аналізу крові у дітей з патологією органів дихання суттєво не відрізнялися від показників контрольної групи. Однак, середні значення гемоглобіну, еритроцитів та гематокриту були вірогідно вищими у дітей I групи ($201,9 \pm 3,05$ г/л, $5,32 \pm 0,03 \times 10^{12}$ /л та $0,62 \pm 0,01$), ніж у дітей контрольної групи ($187,25 \pm 5,23$ г/л, $5,07 \pm 0,12 \times 10^{12}$ /л та $0,52 \pm 0,02$), $p < 0,05$.

Збільшена кількість лейкоцитів спостерігалася і у дітей контрольної групи, що обумовлено особливостями неонатального періоду. Оцінка показників лейкоцитарної формули показала, що паличкоядерні та сегментоядерні

нейтрофіли були вірогідно вищими у дітей I групи ($6,81 \pm 1,31$ % та $56,81 \pm 1,74$ %), ніж у дітей контрольної групи ($3,25 \pm 0,80$ % та $45,57 \pm 3,19$ %), $p < 0,05$.

Таблиця 3.2 - Показники загального аналізу крові перших трьох діб життя новонароджених дітей з пневмонією

Показник	I група (n=43)	II група (n=31)	Контрольна група (n=28)
	M ± m		
Гемоглобін, г/л	$201,9 \pm 3,05^*$	$199,4 \pm 5,49$	$187,25 \pm 5,23$
Еритроцити, абс. × $10^{12}/л$	$5,32 \pm 0,03^*$	$5,35 \pm 0,12$	$5,07 \pm 0,12$
Кольоровий показник	$1,06 \pm 0,02$	$1,06 \pm 0,01$	$1,06 \pm 0,01$
Лейкоцити, абс. × $10^9/л$	$14,3 \pm 2,70$	$12,75 \pm 1,03$	$9,20 \pm 2,75$
Паличкоядерні, %	$6,81 \pm 1,31^*$	$4,2 \pm 0,78$	$3,25 \pm 0,80$
Сегментоядерні, %	$56,81 \pm 1,74^*$	$51,13 \pm 3,02$	$45,57 \pm 3,19$
Лімфоцити, %	$29,71 \pm 1,96^*$	$34,61 \pm 3,08$	$36,88 \pm 2,98$
Моноцити, %	$4,65 \pm 0,11^*$	$6,2 \pm 0,63$	$7,21 \pm 1,01$
Еозинофіли, %	$1,76 \pm 0,98$	$2,67 \pm 0,40$	$2,9 \pm 0,55$
Гематокрит	$0,62 \pm 0,01^*$	$0,59 \pm 0,01^*$	$0,52 \pm 0,02$
Тромбоцити, абс. × $10^9/л$	$287,28 \pm 3,15$	$304,95 \pm 2,35$	$283,92 \pm 3,55$
Примітка: * - вірогідність відмінностей відносно показників контрольної групи, $p < 0,05$.			

Разом з тим серед обстежених дітей I групи відмічалось вірогідно нижчий показник лімфоцитів та моноцитів ($29,71 \pm 1,96$ % та $4,65 \pm 0,11$ %), ніж у дітей контрольної групи ($36,88 \pm 2,98$ % та $7,21 \pm 1,01$ %), $p < 0,05$. Низька діагностична

цінність загального аналізу крові у новонароджених обумовлена і фізіологічним переважанням нейтрофілів у перші дні життя.

Проаналізовано результати дослідження загального білка, глюкози та електролітів сироватки крові. Дані наведені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3 - Показники загального білка, глюкози та електролітів сироватки крові новонароджених дітей з пневмонією

Показники	I група (n=43)	II група (n=31)	Контрольна група (n=28)
	Me[Q1; Q3]		
Загальний білок, г/л	49[46; 59]*	52,5[50,3; 59]*	56[52,5; 58,9]
Глюкоза крові, ммоль/л	3,5[3; 4,2]	3,5[3,2; 3,8]	3,5[3,05; 3,8]
Калій, ммоль/л	4,3[3,7; 4,73]	4,6[3,8; 5,2]	4,56[4,3; 4,9]
Натрій, ммоль/л	137[130,9; 142,2]	142[139,2; 145,2]*	137,25[135,75; 142,9]
Хлор, ммоль/л	104,2[99,6; 109,3]*	106,2[103,5; 109]	108,95[104,5; 110,1]
Примітка: * - вірогідність відмінностей відносно показників контрольної групи, $p < 0,05$.			

Слід зазначити, що в основній групі відмічалася гіпопротеїнемія відносно контрольної групи, $p < 0,05$. Середні показники електролітів та цукру крові у дітей усіх груп були в межах вікових норм, що можна пояснити проведенням їм адекватної інфузійної терапії.

Лише рівень хлору в крові дітей I групи, був вірогідно нижчим, ніж у дітей контрольної групи (104,2[99,6; 109,3] ммоль/л та 108,95[104,5; 110,1] ммоль/л), ($p < 0,05$) та рівень натрію у дітей II групи був достовірно вищим 142[139,2; 145,2] ммоль/л, ніж у дітей контрольної групи 137,25[135,75; 142,9] ммоль/л, $p < 0,05$.

Так, як дослідження СРБ є протокольним, що дозволяє диференціювати вроджену та набуту інфекцію у новонароджених дітей, було проведено

визначення його рівня. Дані, що характеризують величину показнику СРБ наведені в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 - Показники С-реактивного білка новонароджених дітей з пневмонією

Показники	I група (n=43)		II група (n=31)	
	абс.	%	абс.	%
≤6 мг/л	22	64,71	10	76,92
6 – 12 мг/л	5	14,71	1	7,69
12 – 24 мг/л	-	-	1	7,69
>24 мг/л	7	20,59*	1	7,69

Примітка: * – вірогідність відмінностей відносно показників I та II груп, $p < 0,05$.

Аналіз отриманих даних свідчить, що високий показник СРБ у дітей I групи спостерігався вірогідно частіше, ніж у дітей II групи, $p < 0,05$. Водночас, у половини дітей I групи показник СРБ не перевищував 6 мг/л.

Також нами було проведено аналіз залежності локалізації запального процесу від часу виникнення пневмонії, дані наведені у таблиці 3.5.

Отримані результати свідчать, що набута пневмонія частіше (93,55 %) реалізовувалися у вигляді вогнищового і сегментарного ураження, тоді як ураження долі чи всієї легені спостерігалось утричі частіше при вродженій інфекції. Разом з тим, у 2 дітей I групи пневмонія була ускладнена пневмотораксом (4,6 %) та у 3 дітей ателектазом (7 %), у 2 дітей II групи - ателектазом легень (6,4 %).

Таблиця 3.5 - Локалізація запального процесу за даними рентгенографії органів грудної клітки новонароджених дітей з пневмонією

Показники	I група (n=43)		II група (n=31)	
	абс.	%	абс.	%
Вогнищева	16	37,21	7	22,58
Сегментарна	20	46,51*	22	70,97
Полісегментарна	1	2,33	-	-
Зливна	6	13,95	2	6,45

Примітка: * – вірогідність відмінностей відносно показників I та II груп, $p < 0,05$.

В ході проведення наукової роботи нами була проаналізована частота супутньої патології дітей, залучених у дослідження. Дані наведені у таблиці 3.6.

На підставі даних аналізу було встановлено, що неонатальна енцефалопатія, яка клінічно проявлялася синдромом пригнічення, спостерігалася у 31 (72 %) дитини I групи та у 16 дітей (51,61 %) II групи, $p < 0,05$; судомним синдромом та комою. Останні відмічались лише у дітей I групи (відповідно: 5 дітей (11,63 %) та 1 дитина (2,33 %)).

Асфіксію та пологову спінальну травму при народженні перенесли відповідно 2 дітей та 5 дітей з вродженою пневмонією (4,65 % та 11,63 %), 1 дитина (3,23 %) та 2 дітей (6,45 %) з набутою пневмонією.

Також за результатами отриманих даних, було встановлено, що внутрішньозлуночкові крововиливи мали 3 дитини (7%), перивентрикулярну лейкомаляцію – 2 дитини (4,65 %), гідроцефальний синдром – 2 дитини (4,65 %).

Нейроінфекція у вигляді енцефаліту/вентрикуліту була у кожній 8 дитини (11,63 %), гепатит мала кожна 10 дитина (9,3 %), кардит – 3 дитини (7%).

Таблиця 3.6 - Частота супутньої патологій новонароджених дітей з пневмонією

Показники	I група (n=43)		II група (n=31)	
	абс.	%	абс.	%
Енцефалопатія неонатальна	31	72,1*	16	51,61
Асфіксія	2	4,65	1	3,23
Пологова спінальна травма	5	11,63	2	6,45
Внутрішньошлуночкові крововиливи	3	7	0	0,0
Перивентрикулярна лейкомаляція	2	4,65	1	3,23
Гідроцефальний синдром	2	4,65	0	0,0
Енцефаліт/вентрикуліт	5	11,63*	0	0,0
Гепатит	4	9,3	0	0,0
Кардит	3	7	0	0,0

Примітка:* – вірогідність відмінностей відносно показників I та II груп, $p < 0,05$.

Відповідно до важкості стану, 32 дітей I групи (74,4 %) та 10 дітей II групи (32,3 %), включених у дослідження, потребували проведення інтенсивної терапії, яка надавалась у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених. Після стабілізації їх стану, діти переводились у відділення патології новонароджених, де проводилось подальше лікування відповідно до Наказів МОЗ України №18 від 13.01.2005 р. та № 484 від 21.08.2008. Інша частина новонароджених дітей (відповідно 25,6 % та 67,7 %), у зв'язку з середнім ступенем важкості, одразу поступала у відділення патології новонароджених, для отримання необхідної кваліфікованої допомоги. Дані про тривалість перебування у відділеннях неонатального центру наведені в таблиці 3.7.

Таблиця 3.7 - Середня тривалість перебування у відділеннях неонатального центру новонароджених дітей з пневмонією, $M \pm m$

Показники	I група (n=43)	II група (n=31)	Контрольна група (n=28)
Тривалість перебування в ВАІТН, діб	7,19 ± 0,36*	2,16 ± 0,67	-
Тривалість перебування в ВПН, діб	14,65 ± 1,15**	14,47 ± 1,91**	9,11 ± 0,62
Примітки: * - вірогідність відмінностей відносно показників I та II груп, $p < 0,05$; ** - вірогідність відмінностей відмінностей відносно показників контрольної групи, $p < 0,05$.			

На підставі отриманих даних встановлено, що діти I групи у зв'язку з важкістю стану при народженні, перебували у відділенні АІТН втричі довше, ніж діти II групи, при цьому, діти контрольної групи у ВАІТН не перебували взагалі, $p < 0,05$. Щодо перебування дітей I та II груп на стаціонарному лікуванні у відділенні патології новонароджених, то середня тривалість ліжко-днів їх достовірно не відрізнялась, $p > 0,05$. Проте, середня тривалість перебування дітей I та II груп у ВПН, була достовірно більшою, ніж контрольної групи, $p < 0,05$.

Усі діти отримували стандартну базисну терапію шляхом дотримання охоронного режиму, при необхідності – респіраторну підтримку, інфузійну терапію розчинами глюкози, 0,9 % водним розчином хлориду натрію для забезпечення фізіологічних потреб і патологічних втрат рідини, часткове парентеральне харчування із застосуванням неонатальних амінокислот, комплексну антибіотикотерапію, ентеральне харчування зцідженим грудним молоком за умов збереження толерантності до їжі.

Важкість стану дітей при народженні, що визначалася ступенем дихальної недостатності, обумовлювала ті чи інші види респіраторної підтримки, які наведені в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8 - Види респіраторної підтримки, які застосовувалися у новонароджених дітей з пневмонією

Показники	І група (n=43)		ІІ група (n=31)	
	абс.	%	абс.	%
Киснева терапія	21	48,9*	9	29
CPAP	7	16,28	3	9,68
ШВЛ	22	51,2*	9	29
ВЧВЛ	2	4,6	1	3,2

Примітка: * - вірогідність відмінностей відносно показників І та ІІ груп, $p < 0,05$.

Респіраторна підтримка у вигляд кисневої терапії вільним потоком застосовувалась у половини дітей І групи - 48,9 % та третини дітей ІІ групи - 29 %, CPAP-терапія (Constant Positive Airway Pressure) постійним позитивним тиском в дихальних шляхах проводилась кожній шостій дитині І групи та кожній 10 дитині ІІ групи, традиційна ШВЛ - більшій половині дітей (51,2 %) І групи та третині дітей (29 %) ІІ групи, високочастотна вентиляція легень (ВЧВЛ) – 2 (4,6 %) та 1 (3,2 %) дитині. При цьому, киснева терапія та ШВЛ застосовувались вірогідно частіше дітям І групи, ніж ІІ групи, $p < 0,05$.

Також нами було проаналізована середня тривалість респіраторної підтримки новонароджених дітей з пневмоніями. Дані наведені в таблиці 3.9.

Як свідчать отримані дані, загалом тривалість респіраторної підтримки у дітей з вродженою пневмонією була достовірно більшою (у 3,7 разів), ніж у дітей з набутими пневмоніями, $p < 0,05$.

Таблиця 3.9 - Середня тривалість респіраторної підтримки новонароджених дітей з пневмонією, $M \pm m$

Показники	I група (n=43)	II група (n=31)
Тривалість респіраторної підтримки, діб, <i>всього</i>	$6,97 \pm 0,22^*$	$1,87 \pm 0,66$
Тривалість кисневої терапії, діб	$1,07 \pm 0,22^*$	$0,42 \pm 0,1$
Тривалість СРАР- терапії, діб	$0,19 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,08$
Тривалість ШВЛ, діб	$5,44 \pm 0,01^*$	$1,23 \pm 0,4$
Тривалість ВЧВЛ, діб	$0,27 \pm 0,01^*$	$0,1 \pm 0,01$
Примітка: * - вірогідність відмінностей відносно показників I та II груп, $p < 0,05$.		

Так, тривалість кисневої терапії була вірогідно більшою (в 2,5 рази) у дітей з вродженою пневмонією ($1,07 \pm 0,22$ доба), ніж у дітей з набутою пневмонією ($0,42 \pm 0,1$ доби), $p < 0,05$. Така ж тенденція спостерігалася і у дітей, які знаходились на ВЧВЛ ($0,27 \pm 0,01$ доби та $0,1 \pm 0,1$ доби), $p < 0,05$. Щодо тривалості ШВЛ, то вона була в 4,4 рази більшою у дітей з вродженою пневмонією ($5,44 \pm 0,01$ доби), ніж з набутими ($1,23 \pm 0,4$ доби), $p < 0,05$.

3.3 Медикаментозна терапія при неонатальних пневмоніях

Лікування пневмоній здійснювалося згідно клінічного протоколу № 484 «Протокол надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами».

Проведено аналіз об'єму медикаментозних методів терапії, які проводились новонародженим дітям з неонатальними пневмоніями, дані представлені в таблиці 3.10.

Аналіз засвідчив, що антибіотикотерапія проводилась усім дітям з народження або з моменту виникнення клінічних симптомів дихальної недостатності та інтоксикації.

Інотропна підтримка здійснювалась дофаміном та/або добутаміном частіше дітям з вродженою пневмонією (16,28 %), ніж дітям, у яких була клініка набутої пневмонії (3,22 %).

Таблиця 3.10 - Характеристика медикаментозних заходів у новонароджених дітей з пневмонією

Показники	І група (n=43)		ІІ група (n=31)	
	абс.	%	абс.	%
Антибіотикотерапія	43	100,0	31	100,0
Інотропна підтримка	7	16,28	1	3,22
Противірибкова терапія	12	27,91	4	12,9
Довенні імуноглобуліни	5	11,63*	0	0,0
Плазма	1	2,33*	0	0,0

Примітка: * – вірогідність відмінностей відносно показників І та ІІ груп, $p < 0,05$.

Противірибкова терапія з профілактичною метою проводилась частіше дітям з вродженою пневмонією (27,91 %), ніж дітям з набутою пневмонією (12,9 %) і

хоча вірогідної відмінності між ними немає, проте відмічається тенденція до збільшення призначення їх у дітей з проявами вродженої інфекції, так як курс антибіотикотерапії у них тривав більше 7 днів.

Діти I групи, які мали супутню патологію, потребували довенного введення імуноглобулінів (11,63 %) та переливання свіжозамороженої плазми (2,33 %), що становило вірогідну відмінність серед дітей, які мали набуту пневмонію, $p < 0,05$.

Проведено аналіз призначення антибіотикотерапії новонародженим дітям з неонатальними пневмоніями, дані представлені в таблиці 3.11.

Таблиця 3.11 - Характеристика антибіотикотерапії у новонароджених дітей з пневмонією

Показники	I група (n=43)		II група (n=31)	
	абс.	%	абс.	%
Напівсинтетичні захищені пеніциліни	23	53,49	21	67,74
Аміноглікозиди II покоління	23	53,49*	10	32,26
Аміноглікозиди III покоління	28	65,12**	7	22,58
Цефалоспорины II покоління	9	20,93	9	29,03
Цефалоспорины III покоління	43	100,0	18	58,06
Цефалоспорины IV покоління	2	4,65	-	
Глікопептиди	7	16,28	2	6,45
Карбапенеми	2	4,65	4	12,9
Макроліди	13	30,23*	2	6,45
Поліміксини	1	2,33	-	
Лінкозаміди	1	2,33	-	

Примітки: * – вірогідність відмінностей відносно показників I та II груп, $p < 0,05$;
 ** - вірогідність відмінностей відмінностей відносно показників I та II груп, $p < 0,001$.

Встановлено, що перший курс препаратів дітям усіх груп призначався емпірично, до отримання результату бактеріологічного обстеження. Стартовими антибіотиками згідно клінічного протоколу МОЗ України № 484 «Протокол надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами» були напівсинтетичні захищені пеніциліни частота застосування їх у обох групах була майже однаковою (53,49 % та 67,74 %, $p > 0,05$) або цефалоспорины II покоління (20,93 % та 29,03 %, $p > 0,05$). Беталактамні антибіотики поєднували з аміноглікозидами II покоління, частота їх призначення у дітей з вродженою пневмонією була достовірно вищою (53,49 %), ніж у дітей з набутою пневмонією (32,26 %), $p < 0,05$. Аміноглікозиди III покоління також вірогідно частіше призначались дітям з вродженою пневмонією (65,12 % проти 22,58 %), $p < 0,001$.

При відсутності клінічного ефекту призначали альтернативні антибіотики: цефалоспорины III покоління, цефалоспорины IV покоління, глікопептиди, карбапенеми, макроліди. Частота застосування цефалоспоринів III покоління у дітей з вродженою пневмонією була 100,0 %, а у дітей з набутою пневмонією - 58,06 %. Варто зауважити, що цефалоспорины IV покоління використовувались, лише у дітей з вродженою пневмонією (4,65 %). Глікопептиди частіше застосовувались у дітей I групи (16,28 %), ніж у дітей II групи (6,45 %), хоча вірогідної різниці між ними не було, така ж тенденція відмічалась що до карбапенемів (12,9 % проти 4,65). Макроліди достовірно частіше застосовувались у дітей з вродженою пневмонією (30,23 %), ніж у дітей з набутою пневмонією (6,45 %), $p < 0,05$.

Поліміксини та лінкозаміди призначались лише дітям з вродженою пневмонією з частотою 2,33 %.

Така тактика антибактеріальної терапії є ескалаційною і її отримувала переважна кількість хворих новонароджених – 67,44 % - діти з вродженою пневмонією та 96,77 % - діти з набутими пневмоніями. У інших пацієнтів (32,56 % - діти з вродженою пневмонією та 3,23 % - дітей з набутими пневмоніями)

важкість стану при поступленні у ВАІТН потребувала проведення деескалаційної терапії, а саме: цефалоспорины III та IV покоління, глікопептиди, карбапенеми.

До антибіотиків, які традиційно застосовуються у лікуванні новонароджених, відносяться пеніциліни (ампіцилін, амоксицилін, амоксицилін + клавулонова кислота, ампіцилін + сульбактам, тикарцилін + клавуланова кислота), аміноглікозиди (II покоління: гентаміцин, III покоління: амікацин, тобраміцин, нетилміцин) цефалоспорины (II покоління: цефуроксим, III покоління: цефоперазон, цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон + сульбактам), глікопептиди (ванкоміцин), рідше - лінкозаміни (кліндаміцин), оксазолідини (лінезолід).

Проведений аналіз продемонстрував, що більшість пацієнтів ВАІТН лікували за принципом ескалаційної терапії, тобто від «меншого до більшого»: напівсинтетичні захищені пеніциліни або цефалоспорины II покоління та аміноглікозиди II та III покоління, далі призначались цефалоспорины III - IV поколінь, глікопептиди та карбапенеми.

Отже, проведене нами клінічне обстеження новонароджених в перші дні життя показало, що діти I групи мали виражені симптоми інтоксикації та дихальної недостатності достовірно частіше, ніж діти II групи, $p < 0,05$. Було встановлено, що не мають діагностичного значення такі показники загального аналізу крові, як лейкоцитоз та зсув лейкоцитарної формули. Високі показники СРБ відмічались у 1/3 пацієнтів з пневмоніями. Виявлено, що набуті пневмонія частіше (93,55 %) реалізовувалися у вигляді вогнищового і сегментарного ураження, тоді як ураження долі чи всієї легені спостерігалось утричі частіше при вродженій інфекції.

У дітей з пневмонією також відмічались й інші ураження органів та систем (неонатальна енцефалопатія, асфіксія, пологова спінальна травма, внутрішньоплуночкові крововиливи, перивентрикулярна лейкомаляція, гідроцефальний синдром, енцефаліт/вентрикуліт, гепатит та кардит. Також загальний стан у дітей I групи був важчим та потребував тривалішої дихальної підтримки за допомогою ШВЛ у кожного другого пацієнта. Усім дітям основної

групи призначалися антибіотики. Виявлено, що дітям з вродженою пневмонією, достовірно частіше призначалися специфічні протигрибкові, довенні імуноглобуліни та переливання свіжозамороженої плазми, що пов'язано з наявністю у них фонової інфекції різної етіології.

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях:

1. Яблонь О.С., Ремінна І. І. До проблеми діагностики та диференціальної діагностики пневмоній у новонароджених дітей. Вісник ВНМУ. №2. 2016. С. 462-466.
2. Yablon O., Zaichko N., Reminna I. Indices of Inborn Immunity (TLR2, Interleukins 1 β and 10) in Cases of Pneumonia among Newborn Infants. Journal of Education, Health and Sport. ISSN 2391-8306. 2017. Vol. 7(3). P. 519-530. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.439972>
<http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4376>

РОЗДІЛ 4

РОЛЬ ВРОДЖЕНОГО ІМУНІТЕТУ В РЕАЛІЗАЦІЇ ВРОДЖЕНОЇ ТА НАБУТОЇ ПНЕВМОНІЇ

Світові дослідження демонструють тісний зв'язок механізмів пренатального та неонатального ушкодження органів і систем у доношених новонароджених дітей, об'єднаних спільними запалення-асоційованими реакціями, що реалізуються у вигляді вродженої та набутої пневмонії, з активацією вродженого імунітету. Дана патологія, в свою чергу, веде до високої смертності та інвалідності цієї категорії дітей. Тому, для підвищення ефективності діагностики та диференціальної діагностики вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей було поглиблене вивчення патогенетичної ролі імуні-запальних реакцій, опосередкованих функціонуванням Toll-подібних рецепторів вродженого імунітету[46, 47].

4.1 Вміст Toll-подібних рецепторів 2 типу в сироватці крові у новонароджених з пневмонією

Показники вмісту TLR₂ у сироватці крові новонароджених дітей основної групи та контрольної групи при поступленні (перші три дні життя) проаналізовано, дані наведені в таблиці 4.1.

Як свідчать отримані нами дані, вміст TLR₂ у сироватці крові дітей, які мали в неонатальному періоді клінічні симптоми дихальної недостатності та інтоксикації, достовірно перевищував показники контрольної групи, $p < 0,05$. Однак, показник TLR₂ у дітей I групи був достовірно нижчим ($0,6 \pm 0,09$ нг/мл) [95 % ДІ 0,57; 0,63] нг/мл, ніж у дітей групи II ($1,8 \pm 0,03$ нг/мл) [95 % ДІ 1,64; 1,96] нг/мл, $p < 0,05$.

Таблиця 4.1 - Показники вмісту TLR₂ у сироватці крові (нг/мл) у новонароджених дітей з пневмонією

	I група (n=43)	II група (n=31)	Контрольна група (n=28)
Показник TLR ₂ , нг/мл	0,6 ± 0,09 [95 % ДІ 0,57; 0,63]*^	1,8 ± 0,03 [95 % ДІ 1,64; 1,96]*	0,4 ± 0,02 [95 % ДІ 0,3; 0,5]
<p>Примітки: ДІ - 95 % довірчі інтервали; * – вірогідність відмінностей відносно показників контрольної групи, p<0,05; ^ – вірогідність відмінностей відносно показників I та II групи, p<0,05.</p>			

Тобто, у новонароджених дітей від матерів з інфекційним ускладненням вагітності, має місце стан імунної недостатності, який не перешкоджує подальшій персистенції інфекційного агента, забезпечуючи в організмі стан нестійкого імунітету. Результатом таких проявів функціональної неповноцінності імунної системи новонароджених можливо і є висока частота виникнення вродженої пневмонії.

Було проаналізовано вміст TLR₂ у сироватці крові дітей, включених у дослідження, в залежності від важкості стану, враховуючи потребу у проведенні інвазивної респіраторної підтримки (ШВЛ). Дані наведені в таблиці 4.2.

Показники TLR₂ у сироватці крові дітей I групи, які потребували інвазивної респіраторної підтримки, були вірогідно нижчими від аналогічних показників дітей II групи, p<0,05. Такі ж відмінності показників були й у тих дітей, які ШВЛ не потребували: 0,5 ± 0,07 нг/мл [95 % ДІ 0,19; 0,81] нг/мл та 1,8 ± 0,04 нг/мл [95 % ДІ 1,62; 1,98] нг/мл, p<0,05. Разом з тим, вміст TLR₂ у сироватці крові дітей I групи, які знаходилися на ШВЛ, був достовірно вищим (0,7 ± 0,02 нг/мл [95 % ДІ 0,61; 0,79] нг/мл), ніж у тих, хто ШВЛ не потребував (0,5 ± 0,07 нг/мл [95 % ДІ 0,19; 0,81] нг/мл), p<0,05.

Таблиця 4.2 - Показники вмісту TLR₂ у сироватці крові (нг/мл) в залежності від потреби ШВЛ у дітей з пневмонією

	I група (n=43)		II група (n=31)	
Показник TLR ₂ , нг/мл	ШВЛ проводилася (n=22)	0,7 ± 0,02 [95 % ДІ 0,61; 0,79]*^	ШВЛ проводилася (n=9)	1,9 ± 0,06 [95 % ДІ 1,74; 2,06]
	ШВЛ не проводилася (n=21)	0,5 ± 0,07 [95 % ДІ 0,19; 0,81]*	ШВЛ не проводилася (n=22)	1,8 ± 0,04 [95 % ДІ 1,62; 1,98]

Примітки: ДІ - 95 % довірчі інтервали;
* – вірогідність відмінностей відносно показників I та II групи, p<0,05;
^ – вірогідність відмінностей відносно показників в межах групи, p<0,05.

Проведено аналіз показника TLR₂ у сироватці крові дітей, включених у дослідження, в залежності від рівня СРБ (рисунок 4.1).

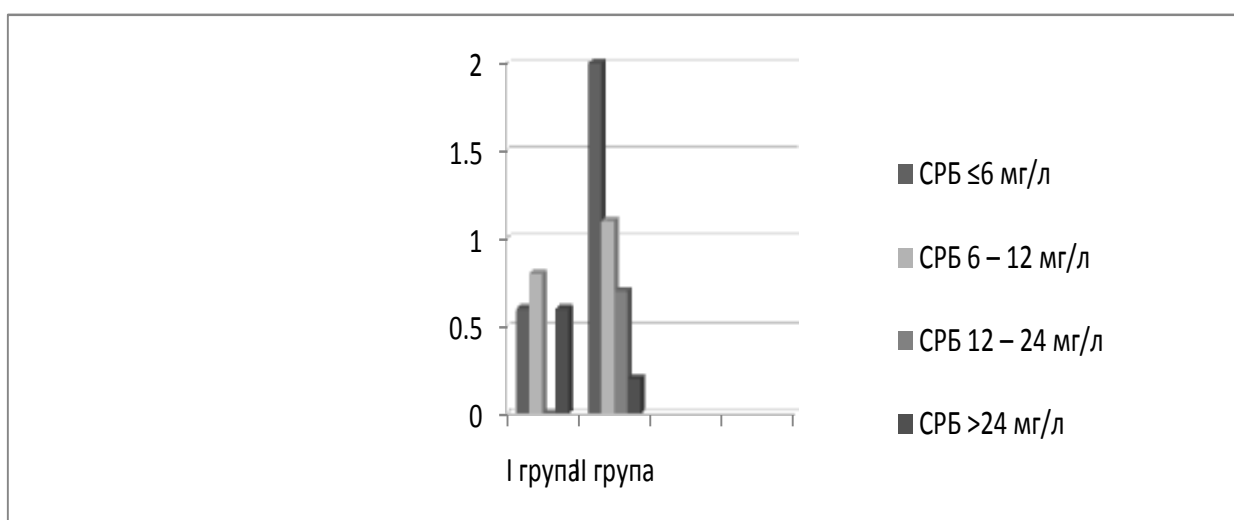


Рисунок 4.1 - Показник вмісту TLR₂ (нг/мл) у сироватці крові новонароджених дітей з пневмонією в залежності від рівня СРБ

За результатами проведеного аналізу встановлено, що чим вищий показник СРБ у дітей обох досліджуваних групах, тим нижчий рівень TLR₂ у сироватці крові, $p < 0,05$.

Проведено аналіз вмісту TLR₂ у сироватці крові дітей, включених у дослідження, в залежності від локалізації та поширеності запального процесу в легенях за даними рентгенографії органів грудної клітини. Дані наведені в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 - Показник вмісту TLR₂ (нг/мл) у сироватці крові новонароджених дітей з пневмонією в залежності від локалізації запального процесу в легенях

	І група (n=43)		ІІ група (n=31)	
Показники TLR ₂ , нг/мл	вогнищева (n=16)	0,5 ± 0,01 [95 % ДІ 0,46; 0,54]*	вогнищева (n=7)	2,0 ± 0,09 [95 % ДІ 1,8; 2,2]
	сегментарна (n=20)	0,7 ± 0,02 [95 % ДІ 0,62; 0,78]*	сегментарна (n=22)	1,6 ± 0,03 [95 % ДІ 1,47; 1,73]
	полісегментарна (n=2)	0,3 ± 0,01 [95 % ДІ 0,29; 0,31]	полісегментарна (n=0)	-
	зливна (n=6)	0,6 ± 0,01 [95 % ДІ 0,58; 0,62]*	зливна (n=2)	3,4 ± 0,07 [95 % ДІ 3,35; 3,45]
Примітки: ДІ - 95 % довірчі інтервали; * – вірогідність відмінностей відносно показників порівнюваних груп, $p < 0,05$.				

Встановлено, що у дітей I групи із вогнищевим та сегментарним запаленням вміст TLR_2 удвічі перевищував аналогічний показник дітей із зливною пневмонією, $p < 0,05$. Натомість, у дітей II групи спостерігався найвищий показник із зливним запальним процесом, а найнижчий - при вогнищевому і сегментарному характері ураження легень ($p < 0,05$). Тобто, із поширенням інфільтративних змін в легенях, у дітей II групи спостерігалось збільшення рівня TLR_2 , а у дітей I групи - зменшення. Таке явище можна пояснити тим, що під час вагітності, ускладненій інфекційними захворюваннями, виникає тривала антигенна стимуляція імунної системи плоду, що призводить до порушення адекватної імунної відповіді новонародженого, яка лабораторно проявляється низьким рівнем TLR_2 в сироватці крові [120].

4.2 Вміст інтерлейкінів 1β і 10 в сироватці крові у новонароджених з пневмонією

Збудження $TLRs$, що виникає при взаємодії з молекулярними структурами інфекційних агентів, індукує не тільки механізми запалення, але і механізми, які беруть участь в пригашенні продукції прозапальних цитокінів. Синтез цитокінів починається при проникненні в тканини патогенів або при порушенні їх цілісності, що зазвичай протікає паралельно. Прозапальні цитокіни стимулюють більшість подальших подій в розвитку запальної реакції і забезпечують віяльне розширення активації різних типів клітин, що беруть участь в підтримці та регуляції запалення, включаючи всі типи лейкоцитів, дендритні клітини, Т і В-лімфоцити, НК клітини, ендотеліальні та епітеліальні клітини, фібробласти та інші. Це забезпечує послідовні етапи розвитку запальної реакції, що є основним механізмом реалізації вродженого імунітету [4, 115, 159].

Також одним із важливих «захасників» організму є протизапальні цитокіни, які перешкоджають надлишковому впливу потужних факторів запалення, що призводять до пошкодження тканин, а також від вірогідності виникнення аутоімунних реакцій. Тому нами було проаналізовано показники вмісту $IL-1\beta$ та

IL-10 у сироватці крові новонароджених дітей основної групи та контрольної групи протягом перших трьох днів життя. Дані наведені в таблиці 4.4.

Таблиця 4.4 - Показники вмісту IL-1 β та IL-10 у сироватці крові (пг/мл) у новонароджених дітей з пневмонією

	I група (n=43)	II група (n=31)	Контрольна група (n=28)
Показник IL-1 β , пг/мл	9,2 \pm 0,02 [95 % ДІ 9,91; 9,21]*	11,7 \pm 0,01 [95 % ДІ 11,65; 11,75]*	4,3 \pm 0,03 [95 % ДІ 4,15; 4,45]
Показник IL-10, пг/мл	12,1 \pm 0,01 [95 % ДІ 12,02; 12,18]*	14,7 \pm 0,02 [95 % ДІ 14,59; 14,81]*	9,9 \pm 0,08 [95 % ДІ 9,49; 10,31]
Примітки: ДІ - 95 % довірчі інтервали; * - вірогідність відмінностей відносно показників контрольної групи, p<0,05.			

Встановлено, що вміст IL-1 β у сироватці крові дітей з клінікою дихальної недостатності та інтоксикації достовірно перевищував показники контрольної групи. Проте, показник IL-1 β у сироватці крові дітей I групи був достовірно (більш, ніж у два рази) вищим, ніж у дітей контрольної групи, а показник IL-1 β дітей II групи був у три рази вище, ніж у дітей контрольної групи, p<0,05.

Також проаналізовано показники IL-10 у сироватці крові дітей обстежуваних груп та встановлено, що вміст IL-10 у дітей I групи та II групи був достовірно вищим, ніж у дітей контрольної групи, p<0,05.

Проведено аналіз вмісту IL-1 β та IL-10 пг/мл у сироватці крові дітей в залежності від важкості стану, враховуючи потребу у проведенні штучної вентиляції легень. Дані наведені у таблицях 4.5, 4.6.

Таблиця 4.5 - Показники вмісту ІЛ-1 β у сироватці крові (пг/мл) у новонароджених дітей з пневмонією в залежності від потреби ШВЛ

	І група (n=43)		ІІ група (n=31)	
Показник ІЛ-1 в, пг/мл	ШВЛ проводилася (n=22)	9,0 \pm 0,02 [95 % ДІ 8,91; 9,09]*^	ШВЛ проводилася (n=9)	14,2 \pm 0,03 [95 % ДІ 14,12; 14,28]^
	ШВЛ не проводилася (n=21)	9,5 \pm 0,03 [95 % ДІ 9,37; 9,63]*	ШВЛ не проводилася (n=22)	10,6 \pm 0,02 [95 % ДІ 10,51; 10,69]
Примітки: ДІ - 95 % довірчі інтервали; * – вірогідність відмінностей відносно показників порівнюваних груп, p<0,05; ^ – вірогідність відмінностей відносно показників в межах групи, p<0,05.				

Виявлено, що показник ІЛ-1 β у сироватці крові дітей І групи, які знаходились на ШВЛ, був достовірно нижчим, ніж такий, у дітей ІІ групи, p<0,05. Також нами був зроблений аналіз вмісту ІЛ-1 β у тих дітей, які ШВЛ не потребували, було встановлено, що у дітей І групи він був достовірно нижчим, ніж у дітей ІІ групи, p<0,05. При цьому, зробивши аналіз в межах групи, було встановлено, що вміст ІЛ-1 β у сироватці крові дітей І групи, яким проводилася ШВЛ, був вірогідно нижчим, ніж у дітей, яким ШВЛ не проводилася, p<0,05. На відміну від дітей ІІ групи, вміст ІЛ-1 β , у яких ШВЛ проводилася, був вірогідно вищим, ніж у дітей, які ШВЛ не потребували, p<0,05.

При порівнянні показників ІЛ-10 у сироватці крові дітей І групи, які потребували ШВЛ та аналогічних показників дітей ІІ групи, встановлено достовірну відмінність між ними: 13,4 \pm 0,02 [95 % ДІ 13,31; 13,49] пг/мл та 23,3 \pm 0,07 [95 % ДІ 23,11; 23,49] пг/мл, p<0,05. Таку ж достовірну відмінність було встановлено й у тих дітей, які ШВЛ не отримували: у дітей І групи вміст ІЛ-10 був

достовірно нижчим, ніж у дітей II групи, $p < 0,05$. Ми провели аналіз даних показників в межах групи, за яким було встановлено, що вміст ІЛ-10 у сироватці крові дітей I групи, які отримували ШВЛ, був вірогідно вищим, ніж у дітей, які інвазивної респіраторної підтримки не отримували, $p < 0,05$. Така ж тенденція відмічалась, щодо вмісту ІЛ-10 у сироватці крові дітей II групи, $p < 0,05$.

Таблиця 4.6 - Показники вмісту ІЛ-10 у сироватці крові (пг/мл) у новонароджених дітей з пневмонією в залежності від потреби ШВЛ

	I група (n=43)		II група (n=31)	
Показник ІЛ-10, пг/мл	ШВЛ проводилася (n=22)	13,4 ± 0,02 [95 % ДІ 13,31; 13,49]*^	ШВЛ проводилася (n=9)	23,3 ± 0,07 [95 % ДІ 23,11; 23,49]^
	ШВЛ не проводилася (n=21)	10,8 ± 0,01 [95 % ДІ 10,76; 10,84]*	ШВЛ не проводилася (n=22)	11,2 ± 0,01 [95 % ДІ 11,16; 11,24]
Примітки: ДІ - 95 % довірчі інтервали; * – вірогідність відмінностей відносно показників порівнюваних груп, $p < 0,05$; ^ – вірогідність відмінностей відносно показників в межах групи, $p < 0,05$.				

Також було проведено аналіз показника ІЛ-1 β у сироватці крові дітей, в залежності від рівня СРБ (рисунок 4.2).

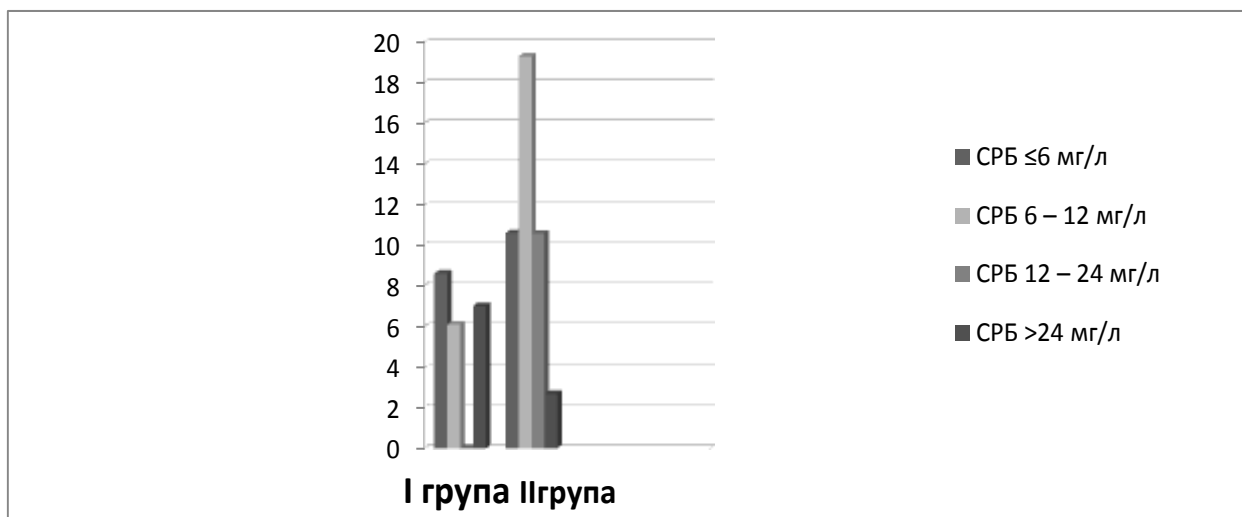


Рисунок 4.2 - Показник вмісту ІЛ-1 β (пг/мл) у сироватці крові новонароджених дітей з пневмонією в залежності від рівня СРБ

Зробивши аналіз отриманих результатів було зроблено висновок, що чим вищий показник СРБ, тим нижчий рівень ІЛ-1 β у сироватці крові. А також, у дітей I групи при високому показнику СРБ (>24 мг/л), рівень ІЛ-1 β був утричі більшим, ніж у дітей II групи: $7 \pm 0,01$ пг/мл та $2,68$ пг/мл, $p < 0,05$.

Аналіз показника ІЛ-10 у сироватці крові дітей, в залежності від рівня СРБ (рисунок 4.3).

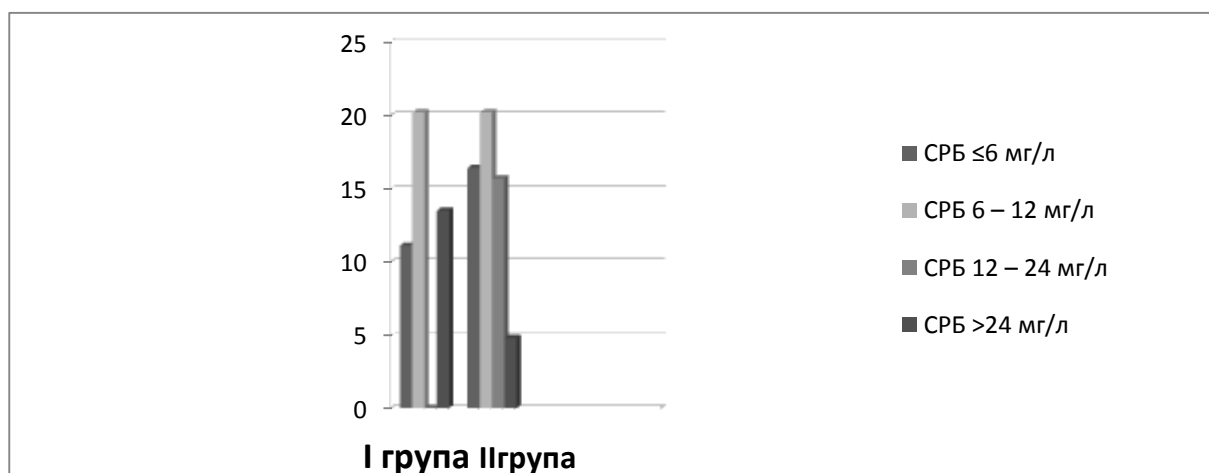


Рисунок 4.3 - Показник вмісту ІЛ-10 (пг/мл) у сироватці крові новонароджених дітей з пневмонією в залежності від рівня СРБ

Такі ж результати спостерігались і при аналізі отриманих показників ІЛ-10 у сироватці крові. У дітей І групи при високому показнику СРБ (>24 мг/л), рівень ІЛ-10 був утричі більшим, ніж у дітей ІІ групи: $13,54 \pm 0,02$ пг/мл та $4,89$ пг/мл, $p < 0,05$.

Проведено аналіз вмісту ІЛ-1 β та ІЛ-10 у сироватці крові дітей в залежності від локалізації та поширеності запального процесу в легенях за даними рентгенографії органів грудної клітини. Дані наведені в таблицях 4.7, 4.8.

Таблиця 4.7 - Показник вмісту ІЛ-1 β (пг/мл) у сироватці крові новонароджених дітей з пневмонією в залежності від локалізації запального процесу в легенях

	І група (n=43)		ІІ група (n=31)	
Показник ІЛ-1 в, пг/мл	вогнищева (n=16)	$14,7 \pm 0,04$ [95 % ДІ 14,55; 14,85]*	вогнищева (n=7)	$10,7 \pm 0,04$ [95 % ДІ 10,61; 10,79]
	сегментарна (n=20)	$4,55 \pm 0,09$ [95 % ДІ 4,17; 4,93]*	сегментарна (n=22)	$11,5 \pm 0,02$ [95 % ДІ 11,41; 11,59]
	полісегментарна (n=2)	$9,43 \pm 0,01$ [95 % ДІ 9,42; 9,44]	полісегментарна (n=0)	-
	зливна (n=6)	$10,2 \pm 0,02$ [95 % ДІ 10,16; 10,24]*	зливна (n=2)	$16,8 \pm 0,04$ [95 % ДІ 16,77; 16,83]
Примітки: ДІ - 95 % довірчі інтервали; * – вірогідність відмінностей відносно показників порівнюваних груп, $p < 0,05$.				

Встановлено, що у дітей I групи із вогнищевим та сегментарним запаленням вміст ІЛ-1 β у сироватці крові значно перевищував такий у дітей із зливними пневмоніями ($14,7 \pm 0,04$ та $4,55 \pm 0,09$ проти $10,2 \pm 0,02$ пг/мл), $p < 0,05$. Натомість, у дітей II групи – навпаки: найвищий показник – $16,85 \pm 0,04$ пг/мл у дітей зі зливним запальним процесом, а найнижчий – $10,7 \pm 0,04$ пг/мл при вогнищевому характері ураження легень ($p < 0,05$).

Таблиця 4.8 - Показник вмісту ІЛ-10 (пг/мл) у сироватці крові новонароджених дітей з пневмонією в залежності від локалізації запального процесу в легенях

	I група (n=43)		II група (n=31)	
Показник ІЛ-10, пг/мл	вогнищева (n=16)	$13,3 \pm 0,02$ [95 % ДІ 13,23; 13,38]*	вогнищева (n=7)	$9,1 \pm 0,02$ [95 % ДІ 9,05; 9,15]
	сегментарна (n=20)	$10,3 \pm 0,01$ [95 % ДІ 10,26; 10,34]*	сегментарна (n=21)	$14,5 \pm 0,02$ [95 % ДІ 14,41; 14,59]
	полісегментарна (n=2)	$13,26 \pm 0,01$ [95 % ДІ 13,25; 13,27]	полісегментарна (n=0)	-
	зливна (n=6)	$15,2 \pm 0,03$ [95 % ДІ 15,14; 15,26]*	зливна (n=2)	$36,3 \pm 0,02$ [95 % ДІ 36,29; 36,31]
Примітки: ДІ - 95 % довірчі інтервали; * – вірогідність відмінностей відносно показників порівнюваних груп, $p < 0,05$.				

Такі ж дані відмічались і при аналізі отриманих показників ІЛ-10 у сироватці крові дітей обстежуваних груп. У дітей І групи високі показники ІЛ-10 частіше спостерігались при вогнищевих та сегментарних ($13,3 \pm 0,02$ [95 % ДІ 13,23; 13,38] пг/мл та $10,3 \pm 0,01$ [95 % ДІ 10,26; 10,34] пг/мл), ніж при зливних пневмоніях ($15,2 \pm 0,03$ [95 % ДІ 15,14; 15,26] пг/мл), $p < 0,05$. А у дітей ІІ групи найвищий рівень ІЛ-10 ($36,3 \pm 0,02$ [95 % ДІ 36,29; 36,31] пг/мл) - зі зливними пневмоніями, ніж із вогнищевими та сегментарними ($9,1 \pm 0,02$ [95 % ДІ 9,05; 9,15] пг/мл та $14,5 \pm 0,02$ [95 % ДІ 14,41; 14,59] пг/мл), $p < 0,05$.

Отже, проведене дослідження продемонструвало суттєві відмінності у вмісті ІЛ-1 β та ІЛ-10 у сироватці крові при вродженому і набутому запальному процесі в легенях у доношених новонароджених дітей. Як уже зазначалось, на дітей з вродженою пневмонією, ще внутрішньоутробно впливала інфекційна захворюваність матері, яка призвела до зниження рівня активності неспецифічних механізмів захисту (TLR₂ в сироватці крові). А так як, у крові рівень TLR₂ у таких дітей знижений, то відповідно і внутрішньоклітинний сигнал їх теж недостатньо сильний, щоб призвести до достатньої експресії генів цитокінів.

Нами було проведено кореляційний аналіз між показниками вмісту TLR₂ і ІЛ-1 β , ІЛ-10 в сироватці крові у новонароджених (рисунок 4.4).

Встановлено, що достовірний прямий зв'язок середньої сили існує між показниками TLR₂ і ІЛ-1 β та ІЛ-10 у дітей з пневмонією (відповідно $r_s=0,3$ та $r_s=0,4$, $p < 0,05$).

Також було проведено кореляційний аналіз між показниками TLR₂ і ІЛ-1 β , ІЛ-10 в сироватці крові у новонароджених, в залежності від необхідності проведення ШВЛ у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених. Між показниками TLR₂ і ІЛ-1 β та TLR₂ і ІЛ-10 в сироватці крові новонароджених дітей І групи, які отримували ШВЛ, були встановлені достовірні прямі зв'язки середньої сили ($r_s=0,3$; $r_s=0,3$, $p < 0,05$). У дітей ІІ групи, які отримували ШВЛ між показниками TLR₂ і ІЛ-10 в сироватці крові встановлений достовірний прямий сильний зв'язок ($r_s=0,8$, $p < 0,05$).

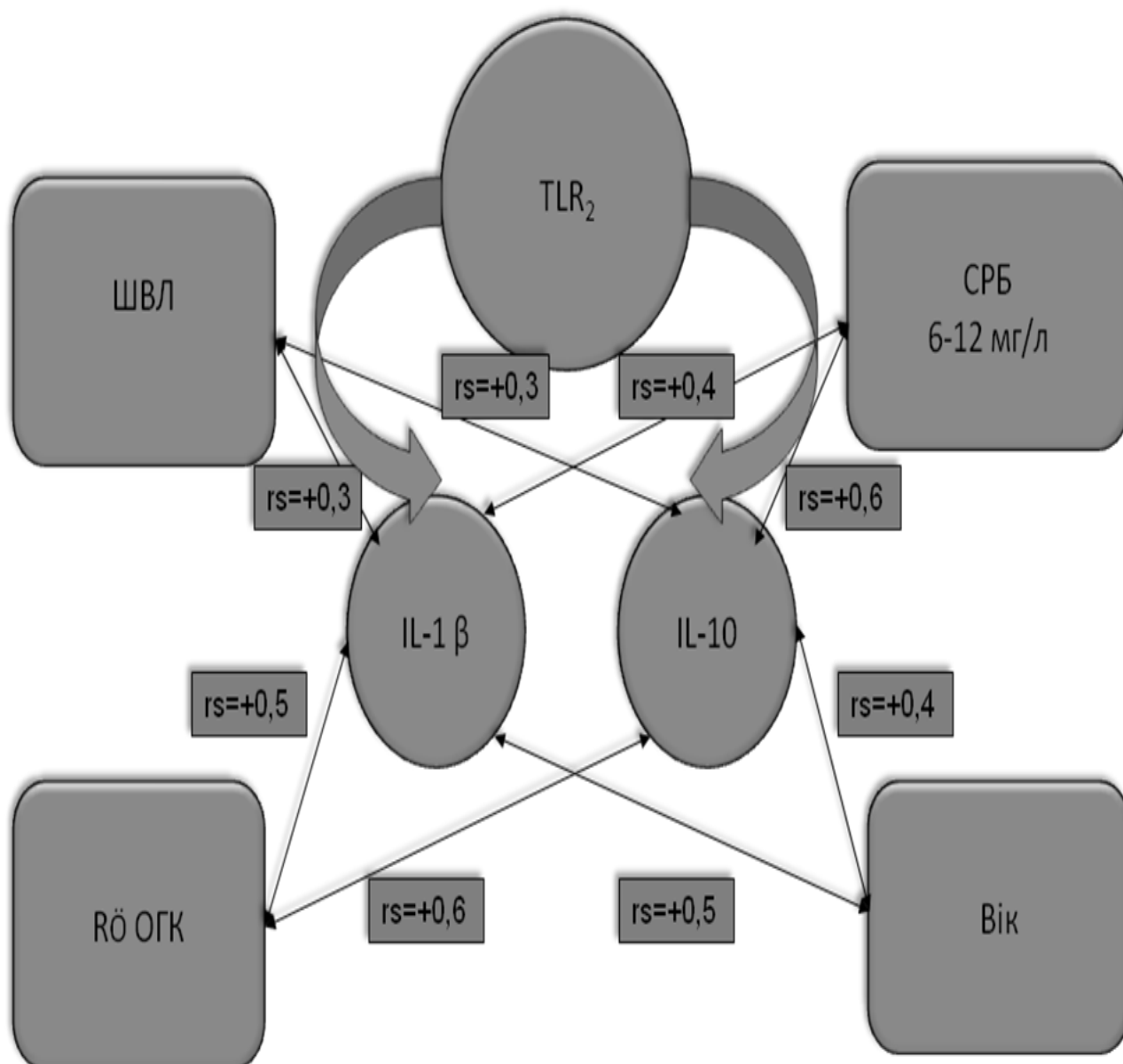
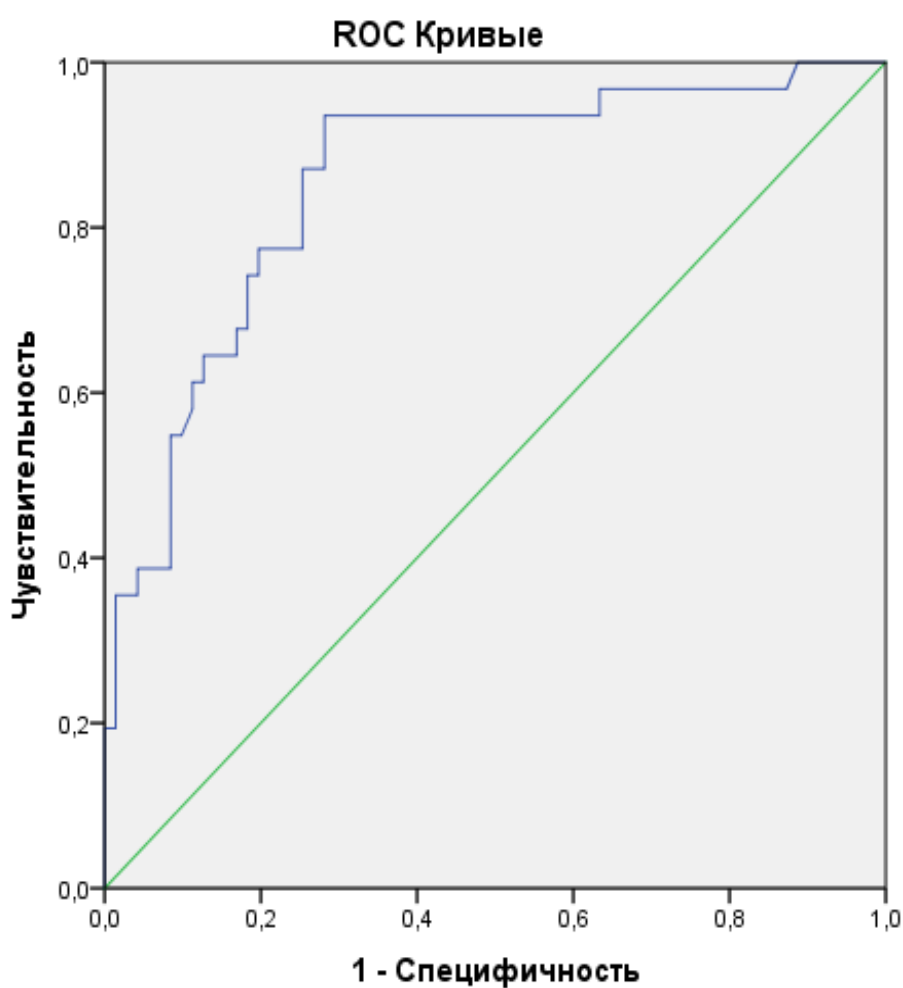


Рисунок 4.4 – Кореляційні зв'язки

Було встановлено зв'язок між показниками TLR₂ і IL-1 β, TLR₂ і IL-10 в залежності від рівня СРБ. Встановлено, що достовірний прямий зв'язок середньої сили існує між показниками TLR₂ і IL-1 β, TLR₂ і IL-10 у дітей I групи ($r_s = 0,4$ і $r_s = 0,6$, $p < 0,05$) при рівні СРБ 6-12 мг/л.

4.3 Діагностичне та прогностичне значення вмісту Toll-подібних рецепторів 2 типу та інтерлейкінів 1 β і 10 в сироватці крові

Діагностика вродженої та набутої пневмонії є досить складним завданням, головним чином через відсутність достовірних прогностичних критеріїв. Тому ми дослідили діагностичну цінність TLR₂ в сироватці крові новонароджених дітей у перші три дні життя з набутою пневмонією (рисунок 4.5), використовуючи ROC – аналіз.



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рисунок 4.5 – ROC-крива залежності вмісту TLR₂ для прогнозування розвитку набутої пневмонії у новонароджених дітей

Результати ROC-аналізу підтвердили, що показник $TLR_2 \geq 0,64$ нг/мл дозволяє ідентифікувати хворих новонароджених з набутою пневмонією з чутливістю 77,4 % та специфічністю 77,3 %. Площа під кривою (AUC) становить 0,856 (95 % ДІ 0,776; 0,937), що підтверджує добру якість моделі $TLR_2 \geq 0,64$ нг/мл.

Аналіз основних операційних характеристик дослідження: чутливість та специфічність та додаткових: точність, прогностична цінність позитивного результату, прогностична цінність негативного результату для IL-1 β та IL-10, наведені в таблиці 4.9.

Таблиця 4.9 - Діагностична та прогностична цінність вмісту IL-1 β та IL-10 для прогнозування виникнення пневмонії у новонароджених дітей

	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %	Прогностична цінність позитивного результату, %	Прогностична цінність негативного результату, %
Показник IL-1 β , $\geq 9,2$ пг/мл	88,0	82,0	86,0	93,0	72,0
Показник IL-10, $\geq 12,1$ пг/мл	86,0	79,0	84,0	91,0	69,0

Аналіз отриманих даних показав, що досліджувані показники є високочутливими – 87 %, високоспецифічними (80 %), з досить високою точністю

(85 %), високими прогностичними цінностями позитивного та негативного результатів, тобто якщо визначається вміст IL-1 β в сироватці крові у новонароджених дітей в перші дні життя $\geq 9,2$ пг/мл свідчить на користь набутої пневмонії. Вміст IL-10 в сироватці крові у новонароджених дітей в перші дні життя $\geq 12,1$ пг/мл - набута пневмонія.

Отже, результати проведеного дослідження продемонстрували, що показник вмісту TLR₂ в сироватці крові є раннім і чутливим маркером виникнення пневмоній у новонароджених дітей.

Таким чином, отримані нами дані показали, що вміст TLR₂ у дітей, які мали клініку розладів дихання у перші 72 годин життя був значно нижчим, ніж у дітей клініка у яких з'явилася після 72 годин. При аналізі вмісту TLR₂ у сироватці крові дітей з пневмонією, в залежності від потреби у проведенні інвазивної респіраторної підтримки, було зроблено висновок, що у дітей I групи ці показники були вірогідно нижчими, ніж у дітей II групи, $p < 0,05$. Також було визначено залежність показника TLR₂ від рівня СРБ - чим вищий цей показник, тим нижчий вміст TLR₂ (у дітей обох досліджуваних груп). Оцінка показнику TLR₂, в залежності від локалізації запального процесу в легенях, показала, що, із поширенням інфільтративних змін в легенях, у дітей II групи спостерігалось збільшення рівня TLR₂, а у дітей I групи - зменшення, $p < 0,05$.

У ході дослідження нами також встановлено, що вміст IL-1 β у сироватці крові дітей з пневмонією був достовірно вищим, ніж у дітей контрольної групи, $p < 0,05$. І така ж закономірність спостерігалася і щодо показників IL-10, які були достовірно вищими у дітей I та II групи, ніж у дітей контрольної групи, $p < 0,05$.

Таким чином, отримані нами дані показали, що існують суттєві відмінності у вмісті TLR₂, IL-1 β та IL-10 у сироватці крові при вродженому і набутому запальному процесі в легенях у доношених новонароджених дітей.

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях:

1. Яблонь О.С., Ремінна І. І. Роль TLR₂ в реалізації вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей. Современная педиатрия. 2016. №8(80). С. 26-29.
2. Ремінна І. І. Особливості запальної реакції у новонароджених, хворих на вроджену та набуту пневмонію. Здоровье ребенка. 2017. Т. 12(1). С. 43-47.
3. Ремінна І.І. Показники вродженого імунітету (TLR₂ типу), як критерії діагностики вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей. Матеріали XIV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2017». Збірник наукових статей. (Вінниця, 11-12.05.2017 р.). Вінниця, 2017. – С. 286-287.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ВНУТРІШНЬОГОСПІТАЛЬНОГО ІНФІКУВАННЯ НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ, ЯКІ ПЕРЕБУВАЮТЬ У ВІДДІЛЕННІ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Новонароджені з тяжкою перинатальною патологією є головним резервуаром госпітальних штамів бактерій. Особливо часто інфікування внутрішньогоспітальними штамами мікроорганізмів відбувається в умовах блоку інтенсивної терапії [122]. Інфікування дітей в умовах стаціонару зазвичай відбувається повітряно-крапельним шляхом, при безпосередньому контакті з джерелом інфекції, гематогенним шляхом [169], у результаті аспірації мікроорганізмів, які колонізують ротоглотку та шлунок [69, 76], а також при потраплянні безпосередньо у дихальні шляхи з дихальної апаратури при її неадекватній обробці [106, 112], при колонізації води, яку використовують у зволожувачах, конденсату, що утворюється вдихальних контурах під час проведення санації трахеобронхіального дерева [77, 95], через навколишні предмети, руки персоналу [110, 111], інструментарій, білизну, обладнання, предметипобуту, що оточують дитину [104, 107, 180].

Таким чином, внутрішньолікарняні інфекції новонароджених є надзвичайно важливою сучасною проблемою. Однак, існуючі в нашій країні методи оцінки епідемічної ситуації недостатньо чутливі, а діюча система нагляду орієнтована на захворюваність, а не на фактори, які її детермінують. Офіційно зареєстрована захворюваність в декілька разів менша, ніж реально існуюча [45, 170, 188, 205]. Санітарно-бактеріологічні дослідження, що проводяться за діючою в сучасний період схемою, дозволяють оцінити при внутрішньогоспітальній інфекції здебільшого якість дезінфекції, а не ступінь активізації епідемічного процесу. Більшість таких систем не мають чітких алгоритмів збору, аналізу інформації і вибору рекомендацій [93, 95].

З метою дослідження особливостей внутрішньогоспітального інфікування новонароджених, ми провели ретроспективний аналіз 348 стаціонарних карт усіх

новонароджених, госпіталізованих у ВАІТН впродовж 2013 року. Було виявлено при поступленні позитивні бактеріологічні висіви у 41 (11,78 %) дитини, що свідчило про їх колонізацію умовно-патогенними мікроорганізмами до поступлення у стаціонар. У решти 307 не колонізованих новонароджених проведено бактеріологічне дослідження через 7 днів перебування в стаціонарі ВАІТН, виявлено патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми у 63 дітей (20,52 %), а серед усіх дітей, включених в дослідження, це склало 18,1 % (рисунок 5.1).

Досліджувана група дітей, n=348

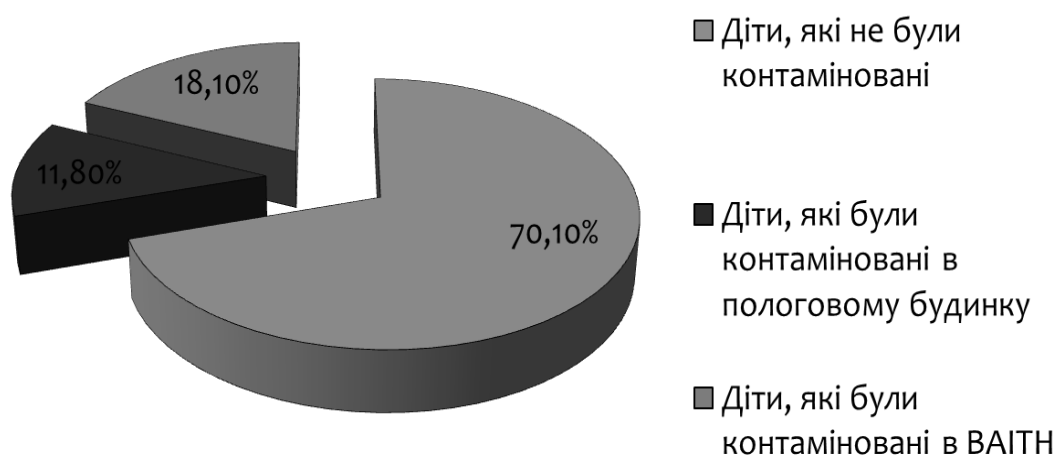


Рисунок 5.1 - Поширеність госпітального інфікування серед пацієнтів ВАІТН

У 7 новонароджених дітей патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми висівалися і при поступленні у ВАІТН, і через 7 днів перебування у ВАІТН, причому відбулася заміна мікрофлори.

Для оцінки бактеріальної колонізації усім дітям, які поступали в стаціонар, були проведені бактеріологічні посіви матеріалу з очей, носа, зіву, пупка та калу, а також з інтубаційної трубки. В динаміці бактеріологічне дослідження було повторене на 7 добу перебування дітей в стаціонарі. Для визначення тих чи інших мікроорганізмів використовувалися відповідні поживні середовища.

Аналіз мікробіологічного спектру дітей, колонізованих до поступлення у стаціонар, показав, що у доношених та недоношених 32-36 тижнів гестації найчастіше виділявся *Staphylococcus aureus* (37,5 %), *Enterobacter cloacae* (25 %). З однаковою частотою 12,5 % виділялися *Enterobacter aerogenes* (у новонародженого в терміні гестації 32-36 тижнів), *Klebsiella oxytoca* та *Pseudomonas aeruginosa* (у новонароджених >37 тижнів гестації).

Також встановлено, що до поступлення в стаціонар частіше колонізувалися доношені новонароджені – 71,4%, тоді як недоношених колонізованих було 28,6%.

Аналіз результатів бактеріологічних досліджень, які проводилися через 7 діб перебування у ВАІТН показав, що частіше виділялася умовно-патогенна мікрофлора, а саме: *Enterobacter aerogenes* (32,1 %), *Enterobacter cloacae* (19 %), *Staphylococcus aureus* (15,5 %), *Escherichia coli* (9,5 %). Достовірної різниці між частотою виділення цих збудників в залежності від терміну гестації не виявлено. Рідше виявляли *Klebsiella oxytoca* (7,1 %) та *Staphylococcus epidermidis* (6 %) - у новонароджених в терміні гестації ≤ 31 тиждень та >37 тижнів. *Pseudomonas aeruginosa* виявлялася з однаковою частотою (3,6 %), у новонароджених всіх досліджуваних груп (рисунок 5.2).

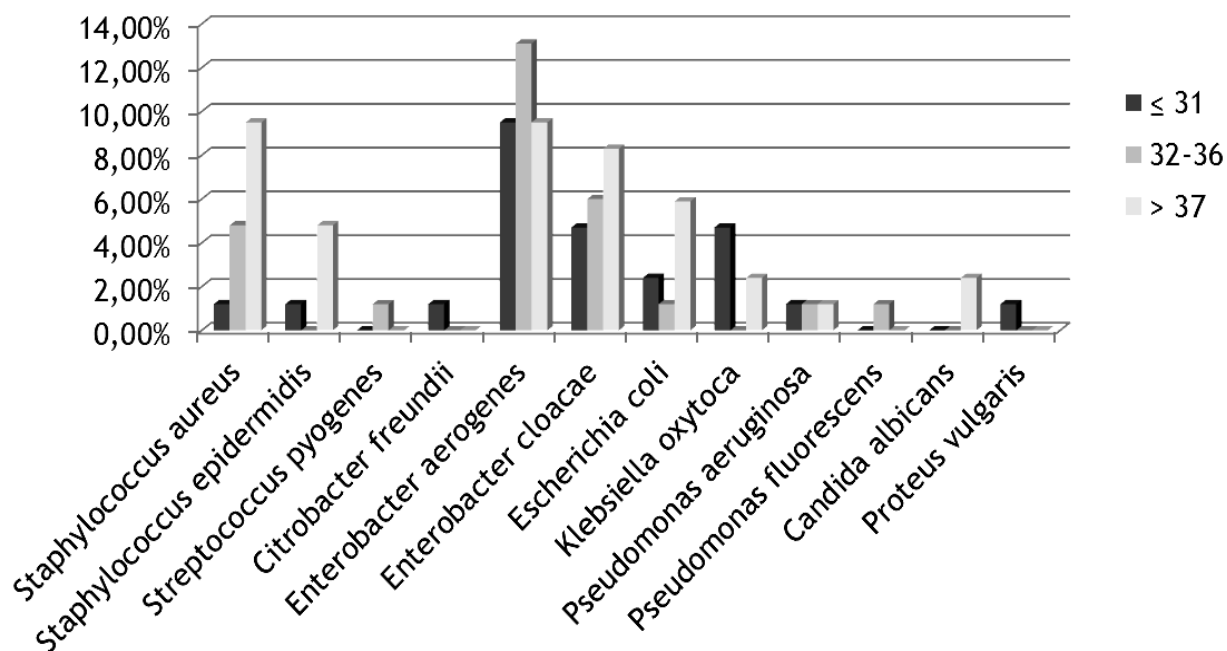


Рисунок 5.2 - Мікробіологічний спектр у дітей, колонізованих у ВАІТН, залежно від гестації

По 1,2 % виділялись *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas fluorescens* - у новонароджених в терміні гестації 32-36 тижнів, *Citrobacter freundii* та *Proteus vulgaris* - у новонароджених в терміні гестації ≤ 31 тиждень. Таким чином, отримані нами дані засвідчили, що в умовах перебування у ВАІТН недоношені діти частіше колонізувалися госпітальною умовно-патогенною флорою – 62 %, тоді як частка доношених склала 38 %. Серед колонізованих передчасно народжених дітей переважали з масою тіла < 1500 г – 57,2 %.

Було проведено аналіз мікробіологічного спектру в залежності від локалізації збудника (рисунок 5.3). та зроблено висновок, що найчастіше виділялися мікроорганізми у новонароджених дітей з калу 49 разів (49,5 %) та інтубаційної трубки 26 разів (26,3 %), з пупка – 8 разів (8,1 %), з зіву – 6 разів (6,1 %), з носа – 5 разів (5 %), з очей – 3 рази (3 %), з сечі – 2 рази (2 %). Достовірної різниці між частотою виділення цих збудників в залежності від терміну гестації не виявлено.

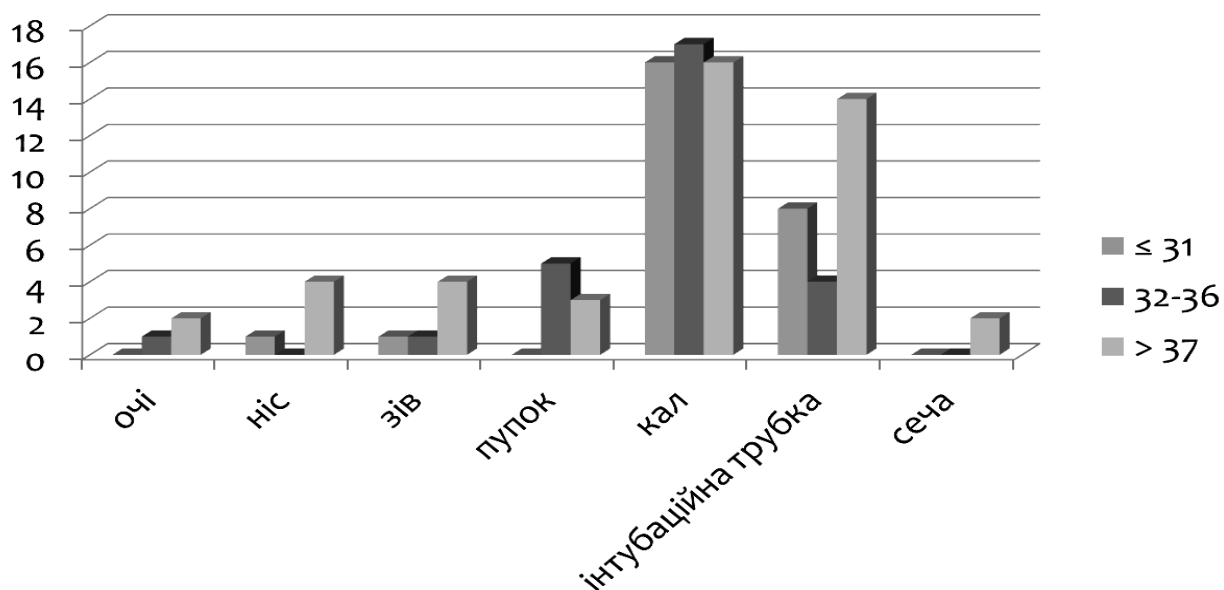


Рисунок 5.3 - Локалізація збудника у дітей, колонізованих у ВАІТН, залежно від гестації

Дослідження впливу госпітальної колонізації на захворюваність у новонароджених, які перебували в відділенні анестезіології та інтенсивної терапії, показало, що приводом до госпіталізації у ВАІТН були переважно внутрішньоутробні інфекції та ураження центральної нервової системи.

Серед інфекційно-запальних захворювань домінувала пневмонія, яка були майже у кожній доношеній дитині (91,7 %); внутрішньоутробні інфекції - 41,2 % та нейроінфекції - 11,8 % частіше спостерігалися у глибоко недоношених дітей, а також гепатити (5,9 %) та виразково-некротичний ентероколіт (5,9 %); сепсис, гострий гематогенний остеомієліт та перитоніт мали лише доношені діти – по 4,2 %.

Серед неінфекційних захворювань причиною госпіталізації у ВАІТН найчастіше були ураження центральної нервової системи гіпоксичного генезу - 88,2 %, респіраторний дистрес-синдром - 58,8 % (виключно у глибоко недоношених новонароджених). У кожній другій недоношеній дитині в терміні гестації 32-36 тижні були жовтяниці різної етіології (50 %). Також частіше

спостерігалися у недоношених дітей вроджені вади серця – 25 %, травного тракту – 20,8 % та ураження очей.

На тлі цих патологічних станів в умовах інтенсивної терапії та інвазивних втручань створювалися умови для реалізації госпітальної колонізації. Зокрема, аналіз тривалості перебування на ШВЛ в залежності від терміну гестації показав, що найдовше на її перебували діти з терміном гестації ≤ 31 тижня – в середньому, $12,4 \pm 2,9$ діб, новонароджені в 32-36 тижнів гестації – $4,4 \pm 2,3$ доби, а доношені немовлята – $6,5 \pm 1,2$ діб.

Отже, нами встановлено роль госпітальної колонізації умовно-патогенними збудниками, яка спостерігалася удвічі частіше у пацієнтів з набутою пневмонією. 11,8% пацієнтів ВАІТН колонізувалися до поступлення у стаціонар, частіше це доношені новонароджені (71,4 %). Серед 20,52 % пацієнтів, колонізованих у ВАІТН, переважали недоношені діти (62 %). Найчастіше збудники госпітальних інфекцій виділяли з калу (49,5%) та інтубаційної трубки (26,3%).

Госпіталізація у ВАІТН була спричинена переважно внутрішньоутробною інфекцією та ураженням ЦНС.

Основні результати розділу опубліковано у наступних працях:

1. Яблонь О.С., Ремінна І.І., Моравська О.А., Берцун К.Т., Чекотун Т.В. Внутрішньолікарняне інфікування новонароджених, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії: залежність від гестаційного віку. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2016. Т. VI. № 4(22). С. 17-22.
2. Рибак І.І. Стан внутрішньолікарняного інфікування новонароджених, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії. Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. Збірник наукових статей. (Вінниця, 17-18.04. 2012 р.). Вінниця, 2012. С. 93-94.
3. Ремінна І.І. Зміна чутливості госпітальних штамів у новонароджених, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії. Український науково-

медичний молодіжний журнал. Науково-практичне видання. Київ, 2013. Спеціальний випуск №2. С.154-155.

4. Ремінна І.І. Внутрішньолікарняне інфікування новонароджених, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії. Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. Збірник наукових статей. (Вінниця, 17-18.05.2013 р.). Вінниця, 2013. С. 92-93.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

В Україні протягом останніх років інфекції перинатального періоду, особливо вроджена пневмонія, займають 3-4 місце в структурі захворюваності та смертності новонароджених, із тенденцією до зростання. Серед причин летальності питома вага інфекцій становить 23-25 %, інфекцій перинатального періоду в новонароджених у відділенні інтенсивної терапії – приблизно 40-60 %. ВУІ є однією з найбільш важливих медико-соціальних проблем сучасної перинатології. В умовах значної поширеності перинатальних інфекцій у вагітних та новонароджених, відсутності специфічних клінічних проявів у більшості таких дітей, обмеженої можливості бактеріологічного обстеження в родопомічних закладах, недостатнього впровадження системи мікробіологічного контролю своєчасна діагностика та лікування бактеріальних інфекцій у новонароджених є досить проблемними завданнями. Водночас саме своєчасна діагностика та ефективна антибактеріальна терапія визначають результати інтенсивного лікування та виходжування хворих новонароджених з важкою перинатальною патологією [40].

Літературні дані вказують на те, що зниженню резистентності до інфекцій сприяє фізіологічна імуносупресія клітинної ланки імунітету вагітної, супутні захворювання, а також екологічні та соціальні фактори. Характер розвитку патологічних синдромів, зокрема частота розвитку інфекційного процесу та тяжкість перебігу захворювання у новонародженого, в першу чергу залежить від системи імунітету [185]. Саме стан імунної системи новонародженого, який порівняно до дорослої людини зазвичай характеризують як фізіологічний транзиторний імунодефіцит, відіграє провідну роль у патогенезі захворювання [9].

Дисертаційна робота присвячена вивченню імунопатогенетичних особливостей перебігу пневмонії періоду новонародженості, на основі аналізу причин її виникнення при народженні та в динаміці раннього неонатального періоду, результатів сучасних методів дослідження, діагностики, диференціальної діагностики та прогнозування.

Робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Оптимізація діагностики та лікування соматичної патології у дітей», № держреєстрації 0115U007075. Дизайн дослідження був розроблений, виходячи з поставленої мети та завдань із застосуванням системного підходу та комплексу клінічних, біохімічних, імунопатогенетичних та інструментальних методів дослідження.

Для дослідження особливостей внутрішньогоспітального інфікування новонароджених проведено ретроспективний аналіз 348 стаціонарних карт дітей, госпіталізованих у ВАІГН упродовж 2013 року.

У проспективне дослідження було залучено 74 доношені новонароджені дитини, які народилися в період з 2014 по 2016 років та перебували на стаціонарному лікуванні у неонатальному центрі ВОДКЛ ВАІГН та ВПН. Критеріями включення дітей у дослідження були клінічні симптоми дихальної недостатності та інтоксикації, наявність інфільтративних змін при рентгенологічному дослідженні легень, гестаційний вік 38-40 тижнів. Критеріями виключення були вроджені вади розвитку органів та систем, генетична патологія, затримка внутрішньоутробного розвитку, недоношеність.

В залежності від часу появи клінічних симптомів, 74 дитини основної групи розподілили на наступні групи:

- I група - 43 дитини, у яких розлади дихання були діагностовані у перші 72 годин життя;
- II група - 31 дитина, клініка у яких з'явилася після 72 годин життя.

У контрольну групу увійшли 28 доношених дітей, які не мали інфекційно-запальних захворювань.

За показниками гестаційного віку, оцінці антропометричних та гендерних показників новонароджених вірогідної відмінності встановлено не було. Щодо маси тіла немовлят, то у дітей I групи вона була достовірно меншою ($2680 \pm 86,35$ г), ніж у дітей контрольної групи ($3313 \pm 108,34$ г, $p < 0,05$).

Отримані нами результати, підтверджуються даними ВООЗ, які вказують на те, що діти з вродженою пневмонією, у зв'язку з впливом на них інфекційних факторів внутрішньоутробно, народжуються з меншою вагою та раніше терміну [40]. Часто діти народжуються в критичному стані, що вимагає проведення реанімаційних заходів. Дуже важливо оцінити анамнез і виділити в ньому інфекційні фактори.

Аналіз важкості стану при народженні, що оцінювався за шкалою Апгар на 1 та 5 хвилинах життя показав, що низькі оцінки (<4 балів та 4-6 бали) достовірно частіше зустрічалися у дітей з вродженою пневмонією (11,6 % та 39,6 % - на 1-й хвилині життя, 4,6 % та 13,9 % - на 5 хвилині життя), ніж у дітей з набутою пневмонією (9,7 % та 19,3 % - на 1-й хвилині життя, 6,5 % та 6,5 % - на 5 хвилині життя), $p < 0,05$. Разом з тим, у 48,8 % дітей I групи та у 71 % дитини II групи був задовільний стан при народженні, а погіршився впродовж перших години життя за рахунок дихальних розладів та/або неврологічної симптоматики.

Запальні зміни плаценти, суб- і декомпенсовані форми плацентарної недостатності є провідними чинниками в реалізації внутрішньоутробного інфікування [90].

Отже, потенційна загроза внутрішньоутробної трансмісії інфекційних збудників від матері до її майбутньої дитини істотно зростає в тих випадках, коли жінка має обтяжений соматичний, акушерсько-гінекологічний і інфекційний анамнез. При цьому факторами ризику внутрішньоутробного інфікування є: запальні захворювання уrogenітального тракту у матері, несприятливий перебіг вагітності. Встановлено, що найбільш часто інфікування плода і розвиток важких варіантів ВУІ відзначаються в тих випадках, коли під час вагітності жінка переносить первинну інфекцію. Плід розвивається в складних умовах взаємовідносин з організмом матері, тому наявність у вагітної вогнищ інфекції завжди є чинником ризику для плода та новонародженого [201].

Проникнення збудника в організм плоду в ранній фетальний період може призводити до розвитку інфекційно-запального процесу з формуванням в пошкоджених органах фіброзно-склеротичних деформацій. Інфікування плода в

пізній фетальний період може супроводжуватися запальним ушкодженням як окремих органів і систем, так і генералізованим ураженням. В цілому при антенатальному інфікуванні клінічні симптоми захворювання проявляються уже після народження [178].

При вивченні особливостей перебігу вагітності, пологів, соматичної та акушерсько-гінекологічної патології у матерів новонароджених дітей, які увійшли до дослідження, встановлено, що виникнення захворювання в доношених дітей значною мірою пов'язано з ускладненнями під час вагітності та пологів у матері. Так, у матерів новонароджених I групи перебіг даної вагітності був достовірно частіше ускладнений інфекційними захворюваннями (60,46 %), у матерів II групи - у два рази рідше (32,26 %), ніж у матерів дітей контрольної групи (25 %, $p < 0,05$).

Отримані нами результати, підтверджуються даними ВООЗ, які вказують на те, що внутрішньоутробна інфекція займає від 10 до 61 % у структурі неонатальної смертності [41], а особливе її значення зумовлене високим рівнем захворюваності вагітних, роділь [18]. Перенесені інфекційні захворювання матері під час вагітності є чинниками ризику розвитку внутрішньоутробної пневмонії [13]. Діти з вродженою пневмонією, у зв'язку з впливом на них інфекційних факторів внутрішньоутробно, народжуються з меншою вагою та раніше терміну [40].

Аналіз результатів обстеження дітей I групи на наявність TORCH-інфекції показав, що новонароджені були інфіковані вірусом простого герпесу 1/2 типу у 46,15 %, у 38,46 % - цитомегаловірусом, а токсоплазмами - у 4 дітей (15,38 %). Ще у 1 дитини спостерігалось поєднання усіх трьох збудників TORCH-інфекції, а у 6 – мікст-інфікування двома збудниками.

Ослабленні новонароджені, які знаходяться в умовах відділення анестезіології та інтенсивної терапії мають особливо високу сприйнятливність до госпітальної інфекції. Найбільшу небезпеку в якості джерела інфекції представляє медичний персонал з числа тривалих носіїв і хворих стертими формами, які тривалий час знаходяться в стаціонарі і є носіями внутрішньолікарняних штамів.

Аналіз показників щодо внутрішньогоспітального інфікування дітей, залучених у дослідження, показав, що у дітей II групи госпітальна колонізація спостерігалася частіше (22,6 %), ніж у дітей I групи (18,62 %). У 19,35 % дітей II групи переважала умовно-патогенна грамнегативна флора (*Citrobacter intermedius*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* та *Klebsiella oxytoca*), а у дітей I групи (9,3 %) – умовно-патогенні грампозитивні мікроорганізми (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus anginosus*) поряд з умовно-патогенною грамнегативною флорою (*Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli* та *Pseudomonas aeruginosa*) у 9,3 %, ($p < 0,05$). Результати нашого дослідження демонструють роль госпітальної колонізації у дітей, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії та анестезіології, що підтверджується сучасними світовими дослідженнями, які визначають її головним чинником ризику розвитку нозокоміальних інфекцій (20-50 % хворих) [42, 160].

Аналіз проведеного клінічного обстеження новонароджених в перші дні життя встановив, що виразні симптоми інтоксикації (млявість, блідість шкірних покривів із сіруватим відтінком, зниження активності смоктання, рефлексів періоду новонародженості та м'язевого тону) вірогідно частіше спостерігалися у дітей I групи (55 %), ніж у дітей II групи (32,3 %), $p < 0,05$. Дихальна недостатність III ступеня вірогідно частіше також була у дітей I групи (20,93 %), ніж у дітей II групи (9,68 %), $p < 0,05$. Така ж тенденція відмічалася щодо дихальної недостатності II ступеня - у кожній четвертій дитини I групи (23,26 %) та у кожній п'ятій дитини II групи (19,35 %).

Оцінка результатів перкуторного дослідження органів дихання показала, що тимпаніт в прикореневих відділах або вкорочення перкуторного тону в нижніх відділах легень вислуховувалися вірогідно частіше у дітей I групи (46,5 %), ніж у дітей II групи (25,8 %), $p < 0,05$. Аналіз даних аускультативної над легенями також засвідчив, що послаблене дихання вислуховувалося у 100% дітей досліджуваних груп, велика кількість дрібнопухирчастих, крепітуючих хрипів вірогідно частіше вислуховувалася у дітей I групи (41,9 %), ніж у дітей II групи (16,1 %), $p < 0,05$.

При аускультатції серця, було відзначено, що глухість тонів серця була у 11 дітей I групи (25,6 %) та у 2 дітей II групи (6,4 %), $p < 0,05$.

Аналіз показників САТ показав, що у дітей I групи відмічалася артеріальна гіпотонія $37,25 \pm 0,62$ мм рт. ст. [35,75; 40,83], і це достовірно менше, ніж у дітей контрольної групи - $41,48 \pm 0,52$ мм рт. ст. [39,64; 42,94], $p < 0,05$.

За результатами показників загального аналізу крові в перші дні життя у дітей з патологією органів дихання було встановлено, що показники крові суттєво не відрізнялися від показників контрольної групи. Але середні значення гемоглобіну, еритроцитів та гематокриту були вірогідно вищими у дітей I групи ($201,9 \pm 3,05$ г/л, $5,32 \pm 0,03 \times 10^{12}$ /л та $0,62 \pm 0,01$), ніж у дітей контрольної групи ($187,25 \pm 5,23$ г/л, $5,07 \pm 0,12 \times 10^{12}$ /л та $0,52 \pm 0,02$), $p < 0,05$. Підвищена кількість лейкоцитів відмічалась і у дітей контрольної групи, що можна пояснити особливостями неонатального періоду. Проведена оцінка показників лейкоцитарної формули показала, що паличкоядерні та сегментоядерні нейтрофіли були вірогідно вищими у дітей I групи ($6,81 \pm 1,31$ % та $56,81 \pm 1,74$ %), ніж у дітей контрольної групи ($3,25 \pm 0,80$ % та $45,57 \pm 3,19$ %), $p < 0,05$. Разом з тим серед обстежених дітей I групи відмічалось вірогідно нижчий показник лімфоцитів та моноцитів ($29,71 \pm 1,96$ % та $4,65 \pm 0,11$ %), ніж у дітей контрольної групи ($36,88 \pm 2,98$ % та $7,21 \pm 1,01$ %), $p < 0,05$. Також до низької діагностичної цінності загального аналізу крові у новонароджених можна віднести і те, що відмічалось фізіологічне переважання нейтрофілів у перші дні життя. Аналіз результатів середніх показників загального білка, глюкози та електролітів сироватки крові встановив, що в основній групі відмічалася гіпопротеїнемія відносно контрольної групи, $p < 0,05$. Решта показників у дітей усіх груп були в межах вікових норм, що можна пояснити проведенням адекватної інфузійної терапії дітям цієї категорії. Серед дітей I групи лише рівень хлору в крові був вірогідно нижчим, ніж у дітей контрольної групи ($104,2[99,6; 109,3]$ ммоль/л та $108,95[104,5; 110,1]$ ммоль/л), $p < 0,05$ й у дітей II групи рівень натрію був достовірно вищим $142[139,2; 145,2]$ ммоль/л, ніж у дітей контрольної групи $137,25[135,75; 142,9]$ ммоль/л, $p < 0,05$.

За аналізом рівня СРБ в сироватці крові новонароджених дітей з пневмонією, було встановлено, що високі показники СРБ (6 – 12 мг/л, 12 – 24 мг/л та >24 мг/л) у дітей I групи спостерігалися частіше (35,3 %), ніж у дітей II групи (23 %), хоча одержані нами значення не мали між собою вірогідної різниці. Водночас, у половини дітей I групи показник СРБ не перевищував 6 мг/л. Проте, такі дані співпадають з даними світової літератури, і ще раз підтверджують й доводять, що рутинні методи лабораторної діагностики, такі як визначення кількості лейкоцитів та лейкоцитарної формули, швидкість осідання еритроцитів, кількісне визначення вмісту С-реактивного білку та прокальцитоніну не є специфічними змінами при пневмонії періоду новонародженості [30].

При аналізі локалізації запального процесу за даними рентгенографії органів грудної клітки новонароджених дітей було встановлено, що у дітей з набутою пневмонією частіше було вогнищеве (22,58 %) та сегментарне ураження (70,97 %) легень, а у дітей з вродженою пневмонією така локалізація була у - 37,21 % та 46,51 % відповідно. При вродженій інфекції утричі частіше спостерігалось ураження долі (2,33 %) чи всієї легені (13,95 %), тоді як у дітей набутої пневмонії реалізовувалась у вигляді ураження всієї долі лише у 6,45 %, $p < 0,05$. Узагальнивши отримані дані, можна сказати, що набутої пневмонії частіше (93,55 %) реалізовувалися у вигляді вогнищевого і сегментарного ураження, тоді як ураження долі чи всієї легені спостерігалось утричі частіше при вродженій інфекції (16,28 %), $p < 0,05$.

За результатами аналізу частоти супутньої патології дітей залучених у дослідження, було встановлено, що неонатальна енцефалопатія, а саме: синдром пригнічення спостерігався у 72 % дітей I групи та у 51,61 % дітей II групи, $p < 0,05$; судомний синдром – у 11,63 % дітей та кома - у 2,33 % лише у дітей I групи. Асфіксія та пологова спінальна травма при народженні були відповідно у 4,65 % дітей та 11,63 % дітей з вродженою пневмонією. 3,23 % дітей перенесли асфіксію з набутою пневмонією, а 6,45 % дітей – пологову спінальну травму цієї ж групи. Внутрішньоплуночкові крововиливи мали 3 дитини (7 %), перивентрикулярну лейкомаляцію – 2 дитини (4,65 %), гідроцефальний синдром – 2 дитини (4,65 %).

Інфекційно-запальне ураження речовини мозку (енцефаліт/вентрикуліт) мали 11,63 % дітей, гепатит – 4 дитини (9,3 %), кардит – 3 дитини (7 %).

Важкість стану дітей при народженні та наявність дихальних розладів обумовлювали проведення інтенсивної терапії зі застосуванням методів респіраторної підтримки. Так, діти I групи перебували у ВАІТН втричі довше, ніж діти II групи. При цьому, у половини дітей I групи - 48,9 % та третини дітей II групи - 29 % застосовувалась респіраторна підтримка у вигляді кисневої терапії вільним потоком, $p < 0,05$. СРАР – терапія використовувалась для лікування кожної шостої дитини I групи та кожної 10 дитини II групи, ШВЛ отримувала більша половина дітей (51,2 %) I групи та третина дітей (29 %) II групи, $p < 0,05$, а високочастотну вентиляцію легень – 2 (4,6 %) та 1 (3,2 %) дитина, відповідно. Діти з вродженою пневмонією потребували тривалішої ШВЛ ($5,46 \pm 0,1$ доби), ніж діти з набутою пневмонією ($1,26 \pm 0,4$ доби). Отже, отримані дані засвідчують той факт, що у дітей з вродженою пневмонією стан при народженні є важчим і потребує більш інтенсивної та тривалої терапії.

За результатами аналізу особливостей медикаментозної терапії встановлено, що усім дітям з пневмоніями застосовувалися антибіотики згідно клінічного протоколу МОЗ України № 484. Інотропна підтримка здійснювалась дофаміном та/або добутаміном частіше дітям з вродженою пневмонією (16,28 %), ніж дітям, у яких була клініка набутої пневмонії (3,22 %), $p > 0,05$. Протигрибкова терапія з профілактичною метою проводилась частіше дітям з вродженою пневмонією (27,91 %), ніж дітям з набутою пневмонією (12,9 %), $p > 0,05$. Разом з тим нами було відзначено, що довенні імуноглобуліни (11,63 %) та свіжозаморожена плазма (2,33 %) призначались лише дітям з вродженою пневмонією у зв'язку з виявленими етіологічними чинниками супутньої патології, що і що склало суттєву відмінність щодо групи з набутими пневмоніями, $p < 0,05$.

В силу свого прямого контакту з навколишнім середовищем, легені постійно піддаються впливу інфекційних і неінфекційних факторів, які вимагають надійної, але дуже керованої відповіді господаря, яка координується вродженими і адаптивними властивостями імунної системи [98].

Проблема ранньої діагностики неонатальна пневмонія є актуальним та дуже важливим питанням на сьогоднішній день, а поглиблене вивчення ролі вродженої імунної системи, а саме функціонування Toll-подібних рецепторів за для первинного захисту організму від патогенних чинників, є одним із головних завдань сучасної неонатології [47].

Так, основним структурно-молекулярним компонентом вродженої системи неспецифічного захисту є образ-розпізнавальні рецептори, які розпізнають високо унікальні, що не мають аналогів в макроорганізмі, консервативні молекулярні структури. Серед образ-розпізнавальних рецепторів існує група сигнальних трансмембранних Toll-подібних рецепторів. Toll-подібні рецептори розпізнають консервативні структури мікроорганізмів і активують клітинну імунну відповідь [191]. TLRs активуються різними лігандами, які, головним чином, є структурними компонентами бактерій, вірусів і грибків [125].

Вважається, що розпізнавання та зв'язування TLRs з ендogenousними лігандами сприяє захисту й відновленню тканин. Наприклад, взаємодія гіалуронової кислоти з TLR₂ ініціює запальну відповідь, підтримує цілісність епітеліальних клітин і сприяє відновленню тканин при гострому ураженні легень [19]. TLRs, індукуючи утворення циклооксигенази, хемокінів, ростових факторів і матриксних металопротеаз, здатні стимулювати ангіогенез та ремоделінг тканин [2]. Водночас, здатність TLRs зв'язуватись з ендogenousними лігандами зумовлює їх залучення до патологічних процесів в організмі. [3, 4, 5]. Зв'язування TLRs як з ендogenousними, так і з екзогенними лігандами, та подальша активація імунної відповіді пояснюється «danger» теорією, згідно з якою, власні компоненти організму можуть ініціювати імунну відповідь, якщо вони є сигналами небезпеки (пошкоджені тканини, дефектні клітини тощо); водночас, генетично чужорідні субстанції здатні формувати толерантність імунної відповіді, якщо вони не несуть небезпеки (коменсали, плід) [22].

Отже, саме наявність лігандів TLRs є вирішальним критерієм ініціювання імунної відповіді. Присутність лігандів TLRs є ключовим сигналом небезпеки для організму; імунна відповідь, ініційована активацією TLRs, розгортається швидко,

не потребує попередніх і додаткових стимулів, забезпечує повноцінний та вчасний захист від патогенів [1, 12, 13, 22].

Тому ми провели аналіз вмісту TLR₂ в сироватці крові дітей з пневмонією у перші три дні життя, за результатами якого було встановлено, що у дітей з вродженою та набутою пневмонією вміст TLR₂ був достовірно вищим ((0,6 ± 0,09 нг/мл) [95 % ДІ 0,57; 0,63] нг/мл та (1,8 ± 0,03 нг/мл) [95 % ДІ 1,64; 1,96] нг/мл)), ніж у дітей групи контролю (0,4 ± 0,02 нг/мл [95 % ДІ 0,3; 0,5] нг/мл), p<0,05. Разом з тим, вміст TLR₂ у дітей I групи був достовірно нижчим (0,6 ± 0,09 нг/мл [95 % ДІ 0,57; 0,63] нг/мл), ніж у дітей групи II (1,8 ± 0,03 нг/мл [95 % ДІ 1,64; 1,96] нг/мл), p<0,05.

Також ми проаналізували вміст TLR₂ у сироватці крові дітей, включених у дослідження, в залежності від важкості стану, враховуючи потребу у проведенні ШВЛ. Встановлено, що вміст TLR₂ у сироватці крові дітей, які потребували ШВЛ, I групи, були достовірно нижчими (0,7 ± 0,02 нг/мл [95 % ДІ 0,61; 0,79] нг/мл), ніж у дітей II групи (1,9 ± 0,06 нг/мл [95 % ДІ 1,74; 2,06] нг/мл), p<0,05. Аналогічна картина спостерігалась й у тих дітей, які ШВЛ не потребували: 0,5 ± 0,07 нг/мл [95 % ДІ 0,19; 0,81] нг/мл проти 1,8 ± 0,04 нг/мл [95 % ДІ 1,62; 1,98] нг/мл, p<0,05. Проаналізувавши вміст TLR₂ у сироватці крові дітей в межах однієї групи, було встановлено, що у дітей I групи, які знаходилися на ШВЛ, вміст TLR₂ був вірогідно вищим (0,7 ± 0,02 нг/мл [95 % ДІ 0,61; 0,79] нг/мл), ніж у тих, хто ШВЛ не потребував (0,5 ± 0,07 нг/мл [95 % ДІ 0,19; 0,81] нг/мл), p<0,05. Такі результати підтверджують той факт, що проведення інвазивної респіраторної підтримки вимагає важкий стан дитини, який обумовлений високим вмістом TLR₂ у сироватці крові.

Було визначено залежність вмісту TLR₂ від рівня СРБ та встановлено, що у дітей I групи чим вищий показник СРБ 6 – 12 мг/л, тим нижчий вміст TLR₂: 0,8 ± 0,6 нг/мл, при СРБ >24 мг/л - TLR₂ : 0,6 ± 0,03 нг/мл, і у дітей II групи теж виявлена така залежність: СРБ 6 – 12 мг/л - TLR₂: 1,1 нг/мл, СРБ 12 – 24 мг/л - TLR₂: 0,7 нг/мл, СРБ >24 мг/л - TLR₂: 0,2 нг/мл.

Виявлена залежність вмісту TLR₂ від локалізації та поширеності запального процесу в легенях (за даними рентгенографії органів грудної клітини). Встановлено, що у дітей I групи із вогнищевим та сегментарним запаленням вміст TLR₂ був вірогідно вищим ($0,5 \pm 0,01$ нг/мл [95 % ДІ 0,46; 0,54] нг/мл та $0,7 \pm 0,02$ нг/мл [95 % ДІ 0,62; 0,78] нг/мл), ніж із зливною пневмонією: $0,6 \pm 0,01$ нг/мл [95 % ДІ 0,58; 0,62] нг/мл, $p < 0,05$. При цьому, у дітей II групи – навпаки: найвищий показник був зі зливним запальним процесом ($3,4 \pm 0,07$ нг/мл [95 % ДІ 3,35; 3,45] нг/мл), а найнижчий - при вогнищевому та сегментарному характері ураження легень ($1,6 \pm 0,03$ нг/мл [95 % ДІ 1,47; 1,73] нг/мл та $2,0 \pm 0,09$ нг/мл [95 % ДІ 1,8; 2,2] нг/мл), ($p < 0,05$). Тобто, поширений процес в легенях у дітей I групи виникав на тлі низького вмісту TLR₂.

Отримані нами результати, відповідають даним літературних джерел, які вказують на те, що інфекційні захворювання матері під час вагітності призводять до тривалої антигенної стимуляції імунної системи плоду і до порушення адекватної імунної відповіді новонародженого, тобто функціональної неповноцінності імунної системи [51].

Після взаємодії мікроорганізмів або їх компонентів з TLRs запускається внутрішньоклітинний каскад передачі сигналу, що призводить до посилення функціональної активності лейкоцитів і експресії генів цитокінів [23, 202]. Вони беруть участь головним чином у формуванні та регуляції захисних реакцій організму при потраплянні патогенів та порушення цілісності тканин, а також у регуляції ряду нормальних фізіологічних функцій [177].

Тому нами було проаналізовано показники вмісту IL-1 β та IL-10 у сироватці крові дітей, які мали в неонатальному періоді клінічні симптоми дихальної недостатності та інтоксикації та групи контролю протягом перших трьох днів життя.

Було встановлено, що вміст IL-1 β у сироватці крові дітей I групи був достовірно вищим ($9,2 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 9,91; 9,21] пг/мл), ніж у дітей групи контролю ($4,3 \pm 0,03$ пг/мл [95 % ДІ 4,15; 4,45] пг/мл), і показник IL-1 β дітей II групи був вірогідно вищим ($11,7 \pm 0,01$ пг/мл [95 % ДІ 11,65; 11,75] пг/мл), ніж у

дітей групи контролю, $p < 0,05$. Така ж динаміка спостерігалася і щодо показників ІЛ-10, які були достовірно вищими у дітей I та II групи ($12,1 \pm 0,01$ пг/мл [95 % ДІ 12,02; 12,18] пг/мл та $14,7 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 14,59; 14,81] пг/мл), ніж у дітей групи контролю ($9,9 \pm 0,08$ пг/мл [95 % ДІ 9,49; 10,31] пг/мл), $p < 0,05$.

Ми провели аналіз залежності вмісту ІЛ-1 β та ІЛ-10 пг/мл у сироватці крові дітей в залежності від важкості стану, враховуючи потребу у проведенні штучної вентиляції легень. Було встановлено, що вміст ІЛ-1 β у сироватці крові дітей I групи, які знаходились на ШВЛ, був достовірно нижчим ($9,0 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 8,91; 9,09] пг/мл), ніж у дітей II групи ($14,2 \pm 0,03$ пг/мл [95 % ДІ 14,12; 14,28] пг/мл), $p < 0,05$. Аналіз вмісту ІЛ-1 β у тих дітей, які ШВЛ не потребували показав, що у дітей I групи він був також достовірно нижчим ($9,5 \pm 0,03$ пг/мл [95 % ДІ 9,37; 9,63] пг/мл), ніж у дітей II групи ($10,6 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 10,51; 10,69] пг/мл), $p < 0,05$. Така ж тенденція відмічалася стосовно вмісту ІЛ-10 у сироватці крові дітей з пневмоніями. Так, вміст ІЛ-10 у дітей I групи, які потребували ШВЛ був достовірно нижчим ($13,4 \pm 0,02$ пг/мл пг/мл), ніж у дітей II групи ($23,3 \pm 0,07$ пг/мл [95 % ДІ 23,11; 23,49] пг/мл), $p < 0,05$. Аналогічна відмінність була встановлена й у тих дітей, які ШВЛ не отримували: у дітей I групи вміст ІЛ-10 був достовірно нижчим ($10,8 \pm 0,01$ пг/мл [95 % ДІ 10,76; 10,84] пг/мл), ніж у дітей II групи ($11,2 \pm 0,01$ пг/мл [95 % ДІ 11,16; 11,24] пг/мл), $p < 0,05$. Зробивши аналіз в межах групи стосовно визначення залежності вмісту ІЛ-1 β та ІЛ-10 у сироватці крові від потреби у проведенні ШВЛ було встановлено: вміст ІЛ-1 β у сироватці крові дітей I групи, яким проводилась ШВЛ, був вірогідно нижчим ($9,0 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 8,91; 9,09] пг/мл), ніж у дітей, яким ШВЛ не проводилась ($9,5 \pm 0,03$ пг/мл [95 % ДІ 9,37; 9,63] пг/мл), $p < 0,05$. На відміну від дітей II групи, вміст ІЛ-1 β , у яких ШВЛ проводилась, був вірогідно вищим ($14,2 \pm 0,03$ пг/мл [95 % ДІ 14,12; 14,28] пг/мл), ніж у дітей, які ШВЛ не потребували ($10,6 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 10,51; 10,69] пг/мл), $p < 0,05$. Щодо вмісту ІЛ-10 у сироватці крові дітей, то його вміст був вірогідно вищим ($13,4 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 13,31; 13,49] пг/мл) у дітей I групи, які отримували ШВЛ, ніж у дітей, які інвазивної респіраторної підтримки не отримували ($10,8 \pm 0,01$ пг/мл [95 % ДІ 10,76; 10,84] пг/мл), $p < 0,05$. У сироватці

крові дітей II групи вміст IL-10 також був вірогідно вищим ($23,3 \pm 0,07$ пг/мл [95 % ДІ 23,11; 23,49] пг/мл) у тих дітей, які ШВЛ отримували, ніж у тих, які її не отримували ($11,2 \pm 0,01$ пг/мл [95 % ДІ 11,16; 11,24] пг/мл), $p < 0,05$.

Також було проведено аналіз показника IL-1 β у сироватці крові дітей в залежності від рівня СРБ та виявлено, у дітей I групи при високому показнику СРБ (>24 мг/л), рівень IL-1 β був вірогідно вищим ($7 \pm 0,01$ пг/мл), ніж у дітей II групи ($2,68$ пг/мл), $p < 0,05$. Такі ж результати спостерігались і при аналізі показників IL-10 у сироватці крові. У дітей I групи при високому показнику СРБ (>24 мг/л), рівень IL-10 був достовірно вищим ($13,54 \pm 0,02$ пг/мл), ніж у дітей II групи ($4,89$ пг/мл), $p < 0,05$.

Ми проаналізували вміст IL-1 β та IL-10 у сироватці крові дітей в залежності від локалізації та поширеності запального процесу в легенях (за даними рентгенографії органів грудної клітини). Встановлено: у дітей I групи із вогнищевим ($14,7 \pm 0,04$ пг/мл [95 % ДІ 14,55; 14,85] пг/мл) та сегментарним запаленням ($4,55 \pm 0,09$ пг/мл [95 % ДІ 4,17; 4,93] пг/мл) вміст IL-1 β у сироватці крові значно перевищував такий у дітей із зливними пневмоніями ($10,2 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 10,16; 10,24] пг/мл), $p < 0,05$. У дітей ж II групи – навпаки: найвищий показник - зі зливним запальним процесом ($16,85 \pm 0,04$ пг/мл [95 % ДІ 16,77; 16,83] пг/мл), а найнижчий – при вогнищевому характері ураження легень ($10,7 \pm 0,04$ пг/мл [95 % ДІ 10,61; 10,79] пг/мл), ($p < 0,05$). Щодо вмісту IL-10 в сироватці крові, то у дітей I групи високі показники частіше спостерігались при вогнищевих ($13,3 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 13,23; 13,38] пг/мл) та сегментарних ($10,3 \pm 0,01$ пг/мл [95 % ДІ 10,26; 10,34] пг/мл), ніж при зливних пневмоніях ($15,2 \pm 0,03$ пг/мл [95 % ДІ 15,14; 15,26] пг/мл), $p < 0,05$. А у дітей II групи найвищий рівень IL-10 ($36,3 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 36,29; 36,31] пг/мл) - зі зливними пневмоніями, ніж із вогнищевими ($9,1 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 9,05; 9,15] пг/мл) та сегментарними ($14,5 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 14,41; 14,59] пг/мл), $p < 0,05$.

Проведений кореляційний аналіз між показниками вмісту TLR₂ і IL-1 β , IL-10 в сироватці крові у новонароджених та було встановлено, що достовірний прямий зв'язок середньої сили існує між показниками TLR₂ і IL-10 у дітей II групи

($r_s=0,4$, $p<0,05$). Між показниками TLR_2 і $IL-1 \beta$, $IL-10$ в сироватці крові у новонароджених в залежності від необхідності проведення ШВЛ також встановлено достовірні прямі зв'язки середньої сили ($r_s=0,3$; $r_s=0,3$) між показниками TLR_2 і $IL-1 \beta$ та TLR_2 і $IL-10$ в сироватці крові новонароджених дітей I групи, які отримували ШВЛ, $p<0,05$ та достовірний прямий сильний зв'язок ($r_s=0,8$) між показниками TLR_2 і $IL-10$ в сироватці крові дітей II групи, які отримували ШВЛ, $p<0,05$.

Кореляційний аналіз між вмістом СРБ та показниками TLR_2 і $IL-1 \beta$, TLR_2 і $IL-10$ показав, що достовірний прямий зв'язок середньої сили існує між показниками TLR_2 і $IL-1 \beta$, TLR_2 і $IL-10$ у дітей I групи ($r_s=0,4$ і $r_s=0,6$, $p<0,05$) при рівні СРБ 6-12 мг/л.

З метою визначення чутливості та специфічності дослідження вмісту TLR_2 в сироватці крові було застосовано ROC – аналіз, а також досліджено діагностичну та прогностичну цінність $IL-1 \beta$, $IL-10$ в сироватці крові новонароджених дітей у перші три дні життя на підставі визначення чутливості та специфічності, точності, прогностичної цінності позитивного та негативного результатів. Встановлено, що показник $TLR_2 \geq 0,64$ нг/мл дозволяє ідентифікувати хворих новонароджених з набутою пневмонією з чутливістю 77,4 % та специфічністю 77,3 %. Площа під кривою (AUC) становить 0,856 (95 % ДІ 0,776; 0,937), що підтверджує добру якість моделі $TLR_2 \geq 0,64$ нг/мл.

Визначена висока чутливість (87 %) та досить висока специфічність (80 %), точність (85 %), високі прогностичні цінності позитивного та негативного результатів дослідження вмісту $IL-1 \beta$, $IL-10$ у сироватці крові. Вміст $IL-1 \beta$ в сироватці крові у новонароджених дітей в перші дні життя $\geq 9,2$ пг/мл свідчить про набуту пневмонію. Вміст $IL-10$ в сироватці крові у новонароджених дітей в перші дні життя $\geq 12,1$ пг/мл – набута пневмонія.

Незважаючи на досягнення в охороні здоров'я проблема внутрішньолікарняних інфекцій залишається однією з найгостріших у сучасних умовах, набуваючи все більшої медичну і соціальну значимість. За даними ряду досліджень, рівень смертності в групі госпіталізованих і здобули внутрішньо лікарняні інфекції в 8-

10 разів перевищує такий серед госпіталізованих без внутрішньолікарняних інфекцій [20].

Обмежена можливість бактеріологічного обстеження в родопомічних закладах, недостатнє впровадження системи мікробіологічного контролю, несвоєчасна діагностика та лікування внутрішньоутробних інфекцій у новонароджених є досить проблемними питаннями. Профілактика внутрішньолікарняних інфекцій вимагає не лише великих матеріальних затрат, пов'язаних з будівництвом, придбанням обладнання, професійної підготовки медичного персоналу з питань профілактики інфекцій у ході лікування і догляду за хворими. Співробітники і пацієнти повинні знати і про взаємозв'язок способу поведінки, правильного харчування і стану здоров'я. Водночас саме своєчасна діагностика та ефективна комплексна терапія визначають результати інтенсивного лікування та виходжування хворих новонароджених з важкою перинатальною патологією. Боротьба з внутрішньолікарняними інфекціями являє собою складний та трудомісткий процес, насамперед тому, що збудники, як правило, достатньо широко циркулюють у внутрішньолікарняному середовищі, мають високу стійкість до зовнішнього впливу та різноманітні механізми передачі [10].

Спектр збудників госпітальних інфекцій постійно змінюється [178]. Впродовж останніх десятиліть на зміну грампозитивним мікроорганізмам прийшли грамнегативні [73, 147]. Останнім часом основними збудниками бактеремії у новонароджених знову стали грампозитивні коки, особливо *S. aureus* і коагулозонегативні стафілококи [180, 67, 120].

Тому ми спробували більш широко дослідити проблему внутрішньогоспітального інфікування новонароджених в умовах перебування у ВАІТН.

Встановлено, що серед пацієнтів ВАІТН 11,8% колонізовано до поступлення у стаціонар. Частіше це були доношені новонароджені (71,4 %), які колонізувалися умовно-патогенною мікрофлорою. 18,1 % пацієнтів було колонізовано у ВАІТН, переважно це були недоношені діти (61,9 %), у яких

виділені умовно-патогенні збудники. Найчастіше збудники госпітальних інфекцій висівали з калу (49,5 %) та інтубаційної трубки (26,3 %).

Госпітальна колонізація обумовлює інфекційно-запальну захворюваність пацієнтів ВАІГН. Частіше та важче хворіли недоношені новонароджені з терміном гестації ≤ 31 тижня, які в комплексному лікуванні найдовше отримували ШВЛ.

Ми доповнили схему патогенезу пневмонії періоду новонародженості за якою перинатальна інфекція, гіпоксія плоду, дефіцит джерел енергії та поліморфізм генів призводили до активації TLR₂, які в свою чергу запускали активацію прозапальних та протизапальних цитокінів (IL-1 β , IL-10), яка викликала пероксидацію білків, ліпідів та ДНК, що призводила до апоптозу та некрозу клітин (Додаток А).

ВИСНОВКИ

1. Пневмонія новонароджених є захворюванням, яке загрожує життю дитини. Четверту частину серед усіх хвороб новонароджених Вінницької області становлять розлади дихання. Встановлено, що вроджені пневмонії новонароджених зустрічаються втричі частіше, ніж набуті. Впродовж останніх 5 років спостерігається зростання захворюваності новонароджених на пневмонію на 2 - 8 %.
2. Ретроспективне дослідження показало, що 11,8 % новонароджених колонізовано умовно-патогенною мікрофлорою до поступлення у відділення анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених, серед них 71,4 % доношених. Через тиждень перебування у відділенні анестезіології та інтенсивної терапії новонароджених ще 18,1 % пацієнтів мали позитивні результати бактеріологічних посівів, що розцінювали, як госпітальну колонізацію. Переважала умовно-патогенна мікрофлора, а саме: *Enterobacter aerogenes* (32,1 %), *Enterobacter cloacae* (19 %), *Staphylococcus aureus* (15,5 %), *Escherichia coli* (9,5 %).
3. Ранній розвиток пневмонії асоціюється з інфекційними захворюваннями матері під час вагітності у 60,46 %. Про неблагополуччя під час антенатального періоду говорить достовірно нижча маса тіла при народженні ($2680,0 \pm 86,35$) г, $p < 0,05$. Перебіг вродженої пневмонії був достовірно важчим, ніж набутої, що клінічно проявлялося більш виразними симптомами інтоксикації (55 %), дихальної недостатності (44,2 %), аускультативно – крепітацією (41,9 %), артеріальною гіпотензією (39,8 %), $p < 0,05$.
4. Вміст TLR2 у сироватці крові новонароджених дітей з вродженою пневмонією склав $0,6 \pm 0,09$ нг/мл [95 % ДІ 0,57; 0,63] нг/мл, з набутою - $1,8 \pm 0,03$ нг/мл [95 % ДІ 1,64; 1,96] нг/мл, що в 4,5 рази перевищувало показники групи контролю $0,4 \pm 0,02$ нг/мл [95 % ДІ 0,3; 0,5] нг/мл, $p < 0,05$. Разом з тим, показник TLR2 у дітей з вродженою пневмонією був утричі

нижчим, ніж у дітей з набутою пневмонією, $p < 0,05$. Результати ROC-аналізу підтвердили, що показник TLR2 дозволяє ідентифікувати хворих новонароджених з набутою пневмонією з чутливістю 77,4 % та специфічністю 77,3 %.

5. Вміст IL-1 β у сироватці крові дітей I та II групи був достовірно вищим ($9,2 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 9,91; 9,21] пг/мл) і ($11,7 \pm 0,01$ пг/мл [95 % ДІ 11,65; 11,75] пг/мл), ніж у дітей групи контролю ($4,3 \pm 0,03$ пг/мл [95 % ДІ 4,15; 4,45] пг/мл), $p < 0,05$. Вміст IL-10 ($12,1 \pm 0,01$ пг/мл [95 % ДІ 12,02; 12,18] пг/мл та $14,7 \pm 0,02$ пг/мл [95 % ДІ 14,59; 14,81] пг/мл) достовірно переважав показник дітей групи контролю ($9,9 \pm 0,08$ пг/мл [95 % ДІ 9,49; 10,31] пг/мл), $p < 0,05$. Встановлено високу діагностичну чутливість (88 %) та специфічність (74 %), точність (83 %), та високу прогностичну цінність позитивного та негативного результатів дослідження вмісту IL-1 β , IL-10 у сироватці крові.
6. Комплексний аналіз клініко-анамнестичних та лабораторних показників дозволив доповнити схему патогенезу вродженої та набутої пневмонії новонароджених.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На підставі отриманих результатів запропоновано удосконалення способу діагностики та диференційної діагностики пневмонії періоду новонародженості шляхом визначення вмісту TLR2 в сироватці крові: $TLR2 \geq 0,64$ нг/мл асоціюється з виникненням набутої пневмонії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ЛІТЕРАТУРИ

1. Абатуров А. Е., Волосовец А. П., Юлиш Е. И. Рецепторные механизмы воспалительного процесса при инфекционных заболеваниях. *Здоровье ребенка*. 2012. №4(39). С. 138–141.
2. Абатуров А. Е., Волосовец А. П., Юлиш Е. И. Роль TOLL-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 1. Семейство TLRs. *Здоровье ребенка*. 2012. №5(40). С. 116–121.
3. Абатуров А. Е., Волосовец А. П., Юлиш Е. И. Роль TOLL-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 2. Лиганды TLRs. *Здоровье ребенка*. 2012. №6(41). С. 213–219.
4. Абатуров А. Е., Волосовец А. П., Юлиш Е. И. Роль TOLL-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 3. Рекогниция лигандов TLRs. *Здоровье ребенка*. 2012. №7(42) С. 157–164.
5. Абатуров А. Е., Волосовец А. П., Юлиш Е. И. Роль TOLL-подобных рецепторов в рекогниции патоген-ассоциированных молекулярных структур инфекционных патогенных агентов и развитии воспаления. Часть 4. Внуклеточные сигнальные пути TLRs. *Здоровье ребенка*. 2012. №8(43). С. 163–168.
6. Ахматова Н. К., Киселевский М. В. Врожденный иммунитет: противоопухолевый и противоифекционный. М.: *Практическая медицина*. 2008. 256 с.
7. Байгозина Е. А., Совалкин В. И., Долгих Т. И. Цитокиновый профиль у больных с вентилятор-ассоциированной пневмонией. *Цитокины и воспаление*. 2007. №2. С. 35-39.

8. Бережная Н. М., Сепиашвили Р. И. Физиология TOLL-подобных рецепторов – регуляторов врожденного и приобретенного иммунитета. *Фізіологічний журнал*. 2011. Т. 57, №5. С. 26 – 29.
9. Бехало В. А., Сысолятина Е. В., Нагурская Е. В. Регуляция врожденного иммунного ответа в очаге хронического воспаления. *Иммунология*. 2009. №3. С. 184–189.
10. Голубнича В. М., Каплін М. М. Колонізація умовно-патогенними мікроорганізмами новонароджених у відділенні інтенсивної терапії. *Вісник СумДУ. Серія Медицина*. 2011. №1. С. 144–147.
11. Друцкая М. С., Белоусов П. В., Недоспасов С. А. Врожденное распознавание вирусов. *Молекулярная биология*. 2011. Т. 45. №1. – С. 7–19.
12. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика / А. Л. Заплатников, Н. А. Коровина, М. Ю. Корнева и др. *Медицина неотложных состояний*. 2013. №1 (48). С. 16–20.
13. Вроджена пневморнія новонароджених - клініко-патогенетична характеристика: методологічні підходи до формування діагностичного процесу та трактовки показників / Т. К. Знаменська, Т. М. Килимник, Т. В. Куриліна та ін. *Перинатология и педиатрия*. 2013. №1(53). С. 73–81.
14. Концептуальні підходи до забезпечення якості та безпеки медичної допомоги новонародженим (оглядова стаття) / Т. К. Знаменська та ін. *Перинатология и педиатрия. К.:Експерт*. 2013. № 4. С. 6–10.
15. Особливості імунної відповіді у новонароджених з вродженою пневмонією / Т. К. Знаменська, О. І. Жданович, Т. М. Килимник та ін. *Неонатология, хирургия та перинатальна медицина*. 2012. Т. II №2(4). С. 18–22.
16. Реактивність імунної системи новонароджених, хворих на пневмонію, як клінічний критерій у динаміці захворювання / Т. К. Знаменська, Т. М. Килимник, А. О. Писарев та ін. *Перинатология и педиатрия*. 2013. №1(53). С. 58–68.

17. Сучасний погляд на Вроджена пневмонія в новонароджених від матерів з TORCH-інфекціями / Т. К.Знаменська, Л. І. Шевченко, Т. В. Дзядик та ін. *Перинатология и педиатрия*. 2013. №3(55). С. 39–42.
18. Идрисова Л. С. Оценка состояния новорожденных, родившихся от матерей с высоким риском развития внутриутробной инфекции. *Современные проблемы науки и образования*. 2012. № 1. С. 35–38.
19. Ковальова О. М. Концептуальні підходи до забезпечення якості та безпеки медичної допомоги новонародженим. *Перинатологія та педіатрія*. 2013. №3. С. 96–100.
20. Костюк О. О. Перинатальна інфекція, спричинена стептококом групи В. *Монографія*. Київ. 2010. 120 с.
21. Костюк О. О. Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики стрептокової інфекції (групи В) у вагітних та новонароджених. Матеріали І з'їзду неонатологів України, 24–25 жовтня 2007 р. Одеса. 2007. С. 61–65.
22. Кривопустов С. П. Пневмония новорожденных: особенности диагностики и лечения. *Здоров'я України*. 2008. №18(1). С. 32–33.
23. Крючко Т. О., Ткаченко О. Я., Вовк Ю. О. Природжені компоненти імунітету: TOLL-подібні рецептори в нормі і при патології. *Здоровье ребенка*. 2010. № 6 (27). С. 42–45.
24. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Иммунология образраспознающих рецепторов (интегральная иммунология). М.: *Либроком*. 2009. 256 с.
25. Литвицкий П. Ф., Синельникова Т. Г. Врожденный иммунитет: механизмы реализации и патологические синдромы. *Вопросы соврем. педиатрии*. 2009. № 8. С. 1–4.
26. Макаров О. В., Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В. Невынашивание беременности, инфекция, врождённый иммунитет. М.; *ГЭОТАРМедиа*. 2007. 196 с.
27. Маркелова Е. В., Костюшко А. В., Красников В. Е. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2008. №3. С. 24–29.

28. Матвиенко И. Н. Что появилось нового за период 2013 года в неонатологии: актуальная информация. *Перинатология и педиатрия*. 2014. №1. С. 5–8.
29. Осипчук Д. В., Донської Б. В., Чернишов В. П. Активация Толл-подібних рецепторів у повноцінній імунній відповіді. *Перинатология и педиатрия*. 2014. №1. С. 68–73.
30. Павлишин Г. А. Комплексна патогенетична терапія новонароджених з проявами перинатальних інфекцій. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2007. №1. С. 19–23.
31. Плехова Н. Г., Сомова Л. М. Современное представление о роли клеток врожденного иммунитета при инфекционных болезнях. *БЮЛЛЕТЕНЬ СО РАМН*. 2011. ТОМ 31, № 4. с. 5–12.
32. Прямова Ю. В., Самсыгина Г. А. Фетальный иммунный ответ на протяжении 22–40 недели гестации. *Педиатрия*. 2007. Т. 86. №1. С. 77–84.
33. Рахманкулова З. Ж. Клініко-імунологічні паралелі при поєднаних внутрішньоутробних інфекціях у новонароджених. *ПАГ*. 2010. №5. С. 24–27.
34. Ремінна І. І. Особливості запальної реакції у новонароджених, хворих на вроджену та набуту пневмонію. *Здоровье ребенка*. 2017. Т. 12(1). С. 43–47.
35. Толстопятова М. А., Буслаева Г. А., Козлов И. Г. Роль рецепторов врожденного иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей. *Педиатрия*. 2009. Т. 87. №1. С. 115–120.
36. Федосюк Р. М., Ковальова О. М. Безпека пацієнта - глобальний виклик сучасній медицині. *Неонатология, хірургія та перинатальна медицина*. 2013. Т. 3. №3. С. 19–25.
37. Совершенствование лечения пневмонии у новорожденных путём использования современных медицинских технологий / В. А. Феклин, Т. В. Сиренко, В. П. Кандиба и др. *Здоровье ребёнка*. 2009. №6(9). С. 105–108.
38. Хаитов Р. М., Пащенко М. В., Пинегин Б. В. Роль паттернраспознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете. *Иммунология*. 2009. № 1. С. 66–76.

39. Шевченко Л. І., Знаменська Т. К., Митник Н. Я. Перинатальні фактори ризику, особливості клінічного перебігу та лікування вродженої пневмонії у дітей. *Современная педиатрия*. 2009. Т. 3(25). С.1–2.
40. Шунько Є. Є. Впровадження концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги в Україні. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2011. Т.1. №1. С. 10–16.
41. Шунько Є.Є.; Ковальова О.М. Обґрунтування пріоритетів Національного плану дій з припинення попереджувальних смертей новонароджених у рамках глобальної стратегії ООН "Кожна Жінка, Кожна Дитина". *Економіка і право охорони здоров'я*. 2015. № 2 (2). С. 72-78.
42. Сучасні підходи до профілактики та лікування бактеріальних інфекцій у новонароджених / Є. Є. Шунько, Ю. Ю. Краснова, О. О. Костюк та ін. *Методичні рекомендації*. К. 2010.
43. Яблонь О. С. Роль надмірної запальної реакції у формуванні патології, асоційованої з дуже малою масою тіла. *Перинатологія і педиатрія*. 2007. №4. С. 28–30.
44. Яблонь О. С., Власенко Д. Ю. Toll-подібні рецептори: роль вродженого імунітету у патогенезі передчасних пологів та механізмах ушкодження центральної нервової системи у недоношених дітей. *Современная педиатрия*. 2015. №5(69). С. 119–123.
45. Внутрішньолікарняне інфікування новонароджених, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії: залежність від гестаційного віку / Яблонь О. С., Ремінна І. І., Моравська О. А. та ін. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2016. Т. VI, № 4(22). С. 17–22.
46. Яблонь О. С., Ремінна І. І. До проблеми діагностики та диференціальної діагностики пневмоній у новонароджених дітей. *Вісник ВНМУ*. №2. 2016. С. 462–466.
47. Яблонь О. С., Ремінна І. І. Роль TLR2 в реалізації вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей. *Современная педиатрия*. 2016. №8(80). С. 26–29.

48. Investigation of a cluster of *Candida albicans* invasive candidiasis in a neonatal intensive care unit by pulsed-field gel electrophoresis / Abdeljelil J. B., Saghrouni F., Khammari I. et al. *Scientific World Journal*. 2012. 7 p.
49. Acolet D. Quality of neonatal care and outcome. *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed*. 2008. Vol. 93. P. 69–73.
50. Akira S. Innate immunity and adjuvants. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci*. 2011. Vol. 366(1579). P. 2748–2755.
51. Akira S. Pathogen recognition by innate immunity and its signaling. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci*. 2009. Vol. 85(4). P. 143–156.
52. Role of the innate immune system in host defence against bacterial infections: focus on the Toll-like receptors. / Albiger B., Dahlberg S., Henriques-Normark B. et al. *J. Intern. Med*. 2007. Vol. 261(6). P. 511–528.
53. Neonatal candidaemia in Kuwait: a 12-year study of risk factors, species spectrum and antifungal susceptibility / Al-Sweih N., Khan Z., Khan S. et al. *Mycoses*. 2009. Vol. 52(6). P. 518–523.
54. Toll-like Receptors are Key Participants in Innate Immune Responses / Arancibia S. A., Carroll J. B., Aguirre I. M. et al. *Biol Res*. 2007. Vol. 40. P. 97–112.
55. Molecular epidemiology of candidemia: evidence of clusters of smoldering nosocomial infections / Asmundsdóttir L. R., Erlendsdóttir H., Haraldsson G. et al. *Clin Infect Dis*. 2008. Vol. 47(2). P. 17–24.
56. Determinants of nosocomial infection in 6 neonatal intensive care units: an Italian multicenter prospective cohort study / Auriti C., Ronchetti M. P., Pezzotti P. et al. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010. Vol. 31(9). P. 926–933.
57. Comparison of serum IL-1beta and C reactive protein levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis / Ayazi P, Mahyar A, Daneshi M. M et al. *Infez Med*. 2014. Dec. Vol. 22(4). P. 296–301.
58. Ventilator associated pneumonia in critically-ill neonates admitted to neonatal intensive care unit, Zagazig University Hospitals. / Badr Mohamed A., Ali Yasser F., Albanna Ehab A. M. et al. *Arm Iran J. Pediatr*. 2011. Vol. 21(4). P. 418–424.

59. Toll-like receptors and NOD-like receptors in pulmonary antibacterial immunity / Balamayooran T., Balamayooran G., Jeyaseelan S. *Innate Immun.* 2010. Vol. 16(3). P. 201–210.
60. Bacterial bloodstream infections in neonates in a developing country / Ballot D. E., Nana T., Sriruttan C. et al. *ISRN Pediatrics.* 2012. Vol. 2012. 6 p.
61. Bardoel B.W. Molecular battle between host and bacterium: recognition in innate immunity. *J. Mol. Recognit.* 2011. Vol. 24(6). P. 1077–1086.
62. Barton G. M., Kagan M. J. C. A cell biological view of Toll-like receptor function: regulation through compartmentalization. *Nat Rev Immunol.* 2009. Vol. 9(8). P. 535–542.
63. Barton G. M. Viral recognition by Toll-like receptors. *Semin Immunol.* 2007. Vol. 19. P. 33–40.
64. Skewed pattern of Toll-like receptor 4-mediated cytokine production in human neonatal blood: low LPS-induced IL-12p70 and high IL-10 persist throughout the first month of life / Belderbos M. E., van Bleek G. M., Levy O. et al. *Clin Immunol.* 2009. Vol. 133(2). P. 228–237.
65. Neonatal Candidiasis: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Judgment / Benjamin D. K. Jr, Stoll Barbara J., Gantz Marie G. et al. *Pediatrics.* 2010. Vol. 126(4) P. 865–873.
66. Beutler B. Microbe sensing, positive feedback loops, and the pathogenesis of inflammatory diseases. *Immunol. Rev.* 2009. Vol. 227(1). P. 248–263.
67. Changing patterns in neonatal Escherichia coli sepsis and ampicillin resistance in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis / Bizzarro M. J., Dembry L.-M., Baltimore R. S. et al. *Pediatrics.* 2008. Vol. 121(4). P. 689–696.
68. Blasius A. L., Beutler B. Intracellular Toll-like Receptors. *Immunity.* 2010. Vol. 32(3). P. 305–315.
69. Australian Candidemia Study. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients / Blyth C. C., Chen S. C., Slavin M. A. et al. *Pediatrics.* 2009. Vol. 123(5). P. 1360–1368.

70. Innate immunogenetics: a tool for exploring new frontiers of host defence / Bochud P. Y., Bochud M., Telenti A. et al. *Lancet Infect. Dis.* 2007. Vol. 7(8). P. 531–542.
71. Procalcitonin and valuable clinical symptoms in the early detection of neonatal late-onset bacterial infection / Bohnhorst B., Lange M., Bartels D. B. *Acta Paediatrica.* 2012. Vol. 101(1). P. 19–25.
72. Mechanical Ventilation of Newborns Infant Changes in Plasma Pro- and Anti-Inflammatory Cytokines / Bohrer B., Silveira R. C., Neto E. C. et al. *The Journal of Pediatrics.* 2010. Vol. 156(1). P. 16–19.
73. Heat resistance mediated by a New Plasmid Encoded Clp ATPase, ClpK, as a possible novel mechanism for nosocomial persistence of *Klebsiella pneumoniae* / Bojer M. S., Struve C., Ingmer H. et al. *PLoS One.* 2010. Vol. 5(11). 15467 p.
74. Bonilla F. A., Oettgen H. C. Adaptive immunity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol. 125(2) (Suppl. 2). P. 33–40.
75. Borrello S., Nicolt C., Delogu G. TLR2: a crossroads between infections and autoimmunity? *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011. Vol. 24(3). P. 549–456.
76. A nosocomial outbreak of *Candida parapsilosis* in southern Sweden verified by genotyping / Brillowska-Dabrowska A., Schon T., Pannanusorn S. et al. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases.* 2009. Vol. 41(2). P. 135–142.
77. Nosocomial infections in a Brazilian neonatal intensive care unit: a 4-year surveillance study / Brito D. V., Brito C. S., Resende D. S. et al. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010. Vol. 43(6). P. 633–637.
78. Brzezińska-Błaszczyk E., Wierzbicki M. Receptory Toll-podobne (TLRS) komorektucznych). *Postepy Hig. Med. Dosw (online).* 2010. T. 20, № 64. S. 11–21.
79. Age-Dependent Maturation of Toll-Like Receptor-Mediated Cytokine Responses in Gambian Infants / Burl S., Townend J., Njie-Jobe J. et al. *PLoS ONE.* 2011 Vol. 6(4). P. 181–185.

80. Investigation of nosocomial infection in the neonatal intensive care unit / Cai X.D., Cao Y., Chen C. et al. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2010. Vol. 12(2). P. 81–84.
81. Early-onset neonatal sepsis: cord blood cytokine levels at diagnosis and during treatment / Campos D. P., Silva M. V., Machado J. R. et al. *Jornal de Pediatria*. 2010. Vol. 86(6). P. 509–514.
82. Multiplex analysis of toll-like receptor-stimulated neonatal cytokine response / Caron J. E., La Pine T. R., Augustine N. H. et al. *Neonatology*. 2010. Vol. 97. P. 266–73.
83. Prognostic value of serum TNF-alpha, IL-10, leptin and CRP levels in newborns with septicemia / Cesur S., Irmak H., Eras Z. et al. *Mikrobiyol Bul*. 2009. Vol. 43(4). P. 607–612.
84. Interleukin-10 expression in macrophages during phagocytosis of apoptotic cells is mediated by homeodomain proteins Pbx1 and Prep-1 / Chung E.Y., Liu J., Homma Y. et al. *Immunity*. 2007. Vol. 27(6). P. 952–964.
85. New and old markers on infection in neonatal sepsis diagnostic: critic vision / Cianciarullo M. A., Costa I. C., Ceccon M. E. et al. *Pediatria (São Paulo)*. 2008. Vol. 30. P. 107–117.
86. Ontogeny of Toll-like receptor mediated cytokine responses of human blood mononuclear cells / Corbett N. P., Blimkie D., Ho K. C. et al. *PLoS One*. 2010. Vol. 5(11). P. 15–41.
87. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units / Couto R. C., Aarvalho C. E., Pedrosa T. M. et al. *Am J Infect Control*. 2007. Vol. 35. P. 183–189.
88. Dasari P., Zola H., Nicholson I. C. Expression of Toll-like receptors by neonatal leukocytes. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011. Vol. 22. P. 221–228.
89. de Jong H. K., van der Poll T., Wiersinga W. J. The systemic pro-inflammatory response in sepsis. *Journal of Innate Immunity*. 2010. Vol. 2(5). P. 422–430.

90. Documenting the NICU design dilemma: comparative patient progress in open-ward and single family room units / Domanico R., Davis D. K., Coleman F. et al. *J. Perinatol.* 2011. Vol. 31(4). P. 281–288.
91. Erridge C. Endogenous ligands of TLR2 and TLR4: agonists or assistants? *J Leukoc Biol.* 2010. Vol. 87(6). P. 989–999.
92. Toll-like receptors / Essakalli M., Atouf O., Bennani N. et al. *Pathol. Biol. (Paris)*. 2009. Vol. 57(5). P. 430–438.
93. Nosocomial infections in a neonatal unit: surveillance program / Fernández Jonusas S., Brener D. P., Mariani G. et al. *Arch Argent Pediatr.* 2011. Vol. 109(5). P. 398–405.
94. Foster S. L., Hargreaves D. C., Medzhitov R. Gene-specific control of inflammation by TLR-induced chromatin modifications. *Nature.* 2007. Vol. 447(7147). P. 972–978.
95. Geffers C., Gastmeier P. Nosocomial Infections and Multidrug-resistant Organisms in Germany. Epidemiological Data From KISS (The Hospital Infection Surveillance System). *Dtsch Arztebl Int.* 2011. Vol. 108(6). P. 87–93.
96. Protective immunity and defects in the neonatal and elderly immune response to sepsis / Gentile L. F., Nacionales D. C., Lopez M. C. et al. *The Journal of Immunology.* 2014. Vol. 192(7). P. 3156–3165.
97. Gibson J., Gow N., Wong S. Y. Expression and Funktion of innate Pattern Recognition Receptors in T and B cells. *Immun., Endoc&Metab. Agents in Med Chem.* 2010. Vol. 10. P. 11–20.
98. Gon Y. Toll-like receptors and airway inflammation. *Allergol. Int.* 2008. Vol. 57(1). P. 33–37.
99. Green N., Marshak-Rothstein A. Toll-like receptor driven B cell activation in the induction of systemic autoimmunity. *Semin.Immunol.* 2011. Vol. 23. P. 106–112.
100. The role of epithelial Toll-like receptor signaling in the pathogenesis of intestinal inflammation / Gribar S.C., Anand R.J., Sodhi C.P. et al. *J. Leukoc. Biol.* 2008. Vol. 83(3). P. 493–498.

101. Natural killer cell responses to infections in early life / Guilmot A., Hermann E., Braud V. M. et al. *J Innate Immunol.* 2011. Vol. 3. P. 280–288.
102. Evaluating Central Venous Catheter Care in a Pediatric Intensive Care Unit / Hatler C., Buckwald L., Salas & Allison Z. et al *Am. J. of Critical Care.* 2009. Vol. 18. P. 514–520.
103. Hayashi T., Nakamura T., Takaoka A. Pattern recognition receptors. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2011. Vol. 34(5). P. 329–345.
104. Hand disinfection in a neonatal intensive care unit: continuous electronic monitoring over a one-year period / Helder O. K., van Goudoever J. B., Hop W. C. J. et al. *BMC Infect Dis.* 2012. Vol. 12. P. 248.
105. Stages of meningococcal sepsis simulated in vitro, with emphasis on complement and Toll-like receptor activation / Hellerud B.C., Stenvik J., Espevik T. et al. *Infect Immun.* 2008. Vol. 76. P. 4183–4189.
106. Outbreak of *Candida parapsilosis* in a neonatal intensive care unit: a health care workers source / Hernandez-Castro R., Arroyo-Escalante S., Carrillo-Casas E. M. et al. *European Journal of Pediatrics.* 2010. Vol. 169(7). P. 783–787.
107. Coagulase-Negative Staphylococcal skin carriage among neonatal intensive care unit personnel: from population to infection / Hira V., Sluijter M., Goessens W. H. F. et al. *J. Clin Microbiol.* 2010. Vol. 48(11). P. 3876–3881.
108. Differential cell reaction upon Toll-like receptor 4 and 9 activation in human alveolar and lung interstitial macrophages / Hoppstadter J., Diesel B., Zarbock R. et al. *Respir Res.* 2010. Vol. 11. 124 p.
109. Hua Z., Hou B. TLR signaling in B-cell development and activation. *Cellular & Molecular Immunology.* 2013. Vol. 10. P. 103–106.
110. A systematic review of hand hygiene improvement strategies: a behavioural approach / Huis A., van Achterberg T., de Bruin M. et al. *Implementation Science.* 2012. Vol. 7. 92 p.
111. Helping hands: A cluster randomised trial to evaluate the effectiveness of two different strategies for promoting hand hygiene in hospital nurses / Huis A., Schoonhoven L., Grol R. et al. *Implement Sci.* 2011. Vol. 6. 101 p.

112. Neonatal enteral feeding tubes as loci for colonisation by members of the Enterobacteriaceae / Hurrell E., Kucerova E., Loughlin M. et al. *BMC Infect Dis.* 2009. Vol. 9. 146 p.
113. Review of indicators for cross-sectoral optimization of nosocomial infection prophylaxis – a perspective from structurally- and process-oriented hygiene / Hübner N.-O., Fleba S., Jakisch R. et al. *GMS Krankenhhyg Interdiszip.* 2012. Vol. 7(1). Doc15.
114. Host innate immune receptors and beyond: making sense of microbial infections / Ishi K.J., Koyama S., Nakagawa A. et al. *Cell Host. Microbe.* 2008. Vol. 3(6). P. 352–363.
115. Relationship between toll-like receptor 2 Arg677Trp and Arg753Gln and toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphisms and cytomegalovirus infection / Jabłońska A., Paradowska E., Studzińska M. et al. *Int J Infect Dis.* 2014. Vol. 11(5).
116. Coagulase-negative Staphylococcal infections in the neonatal intensive care unit / Jean-Baptiste N., Benjamin D. K., Jr., Cohen-Wolkowicz M. et al. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012. Vol. 32. P. 679–686.
117. Jobe A. H. Blood cytokines and BPD. *J Pediatr.* 2009. Vol. 154(1). P. A2.
118. Inflammatory signals in dendritic cell activation and the induction of adaptive immunity / Joffre O., Nolte M. A., Sporri R. et al. *Immunol Rev.* 2009. Vol. 227. P. 234–247.
119. Differential expression of Toll-like receptors on human alveolar macrophages and autologous peripheral monocytes / Juarez E., Nuñez C., Sada E. et al. *Respir. Res.* 2010. Vol. 11. P. 2.
120. Jumah D. S., Hassan M. K. Predictor of mortality outcome in neonatal sepsis. *Medical Journal of Basrah University.* 2007. Vol. 25. P 11–18.
121. Kanzler H. F., Barrat J., Coffman R. L. Therapeutic targeting of innate immunity with Toll-like receptor agonists and antagonists. *Nat Med.* 2007. Vol. 13(5). P. 552–559.
122. Feeding tube colonization in NICU patients: is this the next place for an infection control and prevention bundle? / Kaufman D., Blackman A., Aurisy L. et al.

- Presented at: meeting of the Society for Pediatr Research. 2010. Abstract 4411. P. 405.*
123. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 2010. Vol. 11. P. 373–384.
 124. Kawai T., Akira S. The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *Internat. Immunol.* 2009. Vol. 21(4) P. 317–337.
 125. Kawai T., Akira S. TLR signaling. *Semin Immunol.* 2007. Vol. 19(1). P. 24–32.
 126. Predictors of positive blood culture and deaths among neonates with suspected neonatal sepsis in a tertiary hospital Mwanza-Tanzania / Kayange N, Kamugisha E., Mwizamholya D. L. et al. *BMC Pediatr.* 2010. Vol. 10. 39 p.
 127. Innate immune function by Toll-like receptors: distinct responses in newborns and the elderly / Kollmann T. R., Levy O., Montgomery R. R. et al. *Immunity.* 2012. Vol. 37. P. 771–783.
 128. Neonatal innate TLR-mediated responses are distinct from those of adults / Kollmann T. R., Crabtree J., Rein-Weston A. et al. *J Immunol.* 2009. Vol. 183. P. 7150–7160.
 129. Identification of the Cellular Sensor That Stimulates the Inflammatory Response to Sterile Cell Death / Kono H., Karmarkar D., Iwakura Y. et al. *J. Immunol.* 2010. Vol. 184(8). P. 4470–4478.
 130. Toll-like receptor signal transduction / Krishnan J., Selvarajoo K., Tsuchiya M. et al. *Exp. Mol. Med.* 2007. Vol. 39(4). P. 421–438.
 131. Krumbiegel D., Zepp F., Meyer C. U. Combined Toll-like receptor agonists synergistically increase production of inflammatory cytokines in human neonatal dendritic cells. *Hum Immunol.* 2007. Vol. 68(10). P. 813–822.
 132. Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen recognition in the innate immune response. *Biochem. J.* 2009. Vol. 420(1). P. 1–16.
 133. Kumar H., Kawai T., Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009. Vol. 388(4). P. 621–625.

134. Serum IL-1beta, IL-6, IL-8, and TNF-alpha levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis / Kurt A. N., Aygun A. D., Godekmerdan A. *Mediators Inflamm.* 2007. 31397.
135. Adaptive immune cells temper initial innate responses / Kwang D. K., Jie Z., Sogyong A. et al. *Nature Medicine.* 2007. Vol. 13. P. 1248–1252.
136. Lafferty E., Qureshi S. T, Schnare M. The role of toll-like receptors in acute and chronic lung inflammation. *Journal of Inflammation.* 2010. Vol. 7. 57 p.
137. Lam H. S., Ng P. C. Biochemical markers of neonatal sepsis. *Pathology.* 2008. Vol. 40(2). P. 141–148.
138. Impact of Implementing 5 Potentially Better Respiratory Practices on Neonatal Outcomes and Costs / Levesque B. M., Kalish L. A., LaPierre J. et al. *Pediatrics.* 2011. Vol. 128(1). P. 218–226.
139. Levy O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol.* 2007. Vol. 7. P. 379–390.
140. Lewis D. B., Wilson C. B. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection. *Infections diseases of the fetus and newborn infant.* 2011. 7th edition. Philadelphia, Pa, USA: Elsevier Saundersp. P. 25–128.
141. 116 cases of neonatal early-onset or late-onset sepsis: a single center retrospective analysis on pathogenic bacteria species distribution and antimicrobial susceptibility / Li Z., Xiao Z., Zhong Q. et al. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine.* 2013. Vol. 6(8). P. 693–699.
142. Maturation of toll-like receptor 1–4 responsiveness during early life / Liao S. L., Yeh K. W., Lai S. H. et al. *Early Hum Dev.* 2013. Vol. 89. P473–478.
143. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000 / Liu L., Johnson H. L, Cousens S. et al. *Lancet.* 2012. Vol. 379. P. 2151–2161.
144. Loiarro M., Ruggiero V., Sette C. Targeting TLRs/IL-1R signalling in human diseases. *Mediators Inflamm.* 2010. Vol. 2010. Article ID 674363, 12 p.

145. Lundberg A.M., Yan Z.Q. Innate immune recognition receptors and damage-associated molecular patterns in plaque inflammation. *Curr. Opin. Lipidol.* 2011. Vol. 22(5). P. 343–349.
146. Neonatal Sepsis and Inflammatory Mediators / Machado J. R., Soave D. F., da Silva M. V. et al. *Mediators Inflamm.* 2014. 269681.
147. Etiology of neonatal blood stream infections in Tbilisi, Republic of Georgia / Macharashvili N., Kourbatova E., Butsashvili M. et al. *International Journal of Infectious Diseases.* 2009. Vol. 13(4). P. 499–505.
148. MacLeod H., Wetzler L M. T cell activation by TLRs: a role for TLRs in the adaptive immune response. *Sci STKE.* 2007. Vol. 402. 48 p.
149. Outbreak of septicemic cases caused by *Acinetobacter ursingii* in a neonatal intensive care unit / Máder K., Terhes G., Hajdú E. et al. *Int J. Med Microbiol.* 2010. Vol. 300(5). P. 338–340.
150. An outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection in a neonatal intensive care unit: investigation and control / McGrath E. J., Chopra T., Abdel-Haq N. et al. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2011. Vol. 32(1). P. 34–41.
151. McGettrick A. F., O'Neill L. A. Localisation and trafficking of Toll-like receptors: an important mode of regulation. *Curr. Opin. Immunol.* 2010. Vol. 22(1). P. 20–27.
152. Meffre E. The establishment of early B cell tolerance in humans: lessons from primary immunodeficiency diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2011. Vol. 1246. P. 10–11.
153. Identification and Eradication of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization in the Neonatal Intensive Care Unit: Results of a National Survey / Milstone A. M., Song X., Coffin S. et al. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010. Vol. 31(7). P. 766–768.
154. Monie T. P., Bryant C. E., Gay N. J. Activating immunity: lessons from the TLRs and NLRs. *Cell.* 2009. Vol. 34(11). P. 553–561.
155. Mogensen T. H. Pathogen Recognition and Inflammatory Signaling in Innate Immune Defenses. *Clin. Microbiol. Rev.* 2009. Vol. 22(2). P. 240–273.

156. Ng P. C., Lam H. S. Biomarkers for late-onset neonatal sepsis: cytokines and beyond. *Clinics in Perinatology*. 2010. Vol. 37(3). P. 599–610.
157. Acquisition of adult-like TLR4 and TLR9 responses during the first year of life / Nguyen M., Leuridan E., Zhang T. et al. *PLoS One*. 2010. Vol. 5. 10407 p.
158. Neonatal mortality levels for 193 countries in 2009 with trends since 1990: a systematic analysis of progress, projections, and priorities / Oestergaard M. Z., Inoue M., Yoshida S. et al. *PLoS Med*. 2011. Vol. 8. P. 1001080.
159. Oliveira-Nascimento L., Massari P., Wetzler L. M. The Role of TLR2 in Infection and Immunity. *Front Immunol*. 2012. Vol. 3. 79 p.
160. Nosocomial infection in a Danish neonatal Intensive care unit: a prospective study / Olsen A. L., Reinholdt J., Jensen A. M. et al. *Acta Paediatr*. 2009. Vol. 98(8). P. 1294–1299.
161. O'Neill L. A. J. The interleukin-1 receptor/toll-like receptor superfamily: 10 years of progress. *Immunological Reviews*. 2008. Vol. 226(1). P. 10–18.
162. Innate immune recognition in infectious and noninfectious diseases of the lung / Opitz B., van Laak V., Eitel J. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010. Vol. 181(12). P. 1294–1309.
163. Panknin H.-T. Nosokomiale Infektionen in der Neonatologie. *ProCare*. 2009. Vol. 14(11). P.16–20.
164. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America / Pappas P. G., Kauffman C. A., Andes D. et al. *Clin Infect Dis*. 2009. Vol. 48(5). P. 503–535.
165. Sustained reduction in neonatal nosocomial infections through quality improvement efforts / Payne N. R., Barry J., Berg W. et al. *PEDIATRICS*. 2012. Vol. 129. P. 165–173.
166. Pelsson-McDermott E. M., O'Neill L. A. J. Building an immune system from nine domains. *Biochemical Society Transactions*. 2007. Vol. 35(6). P. 1437–1444.
167. Pierson W., Liston A. A new role for interleukin-10 in immune regulation. *Immunol. Cell Biol*. 2010. Vol. 88(8). P. 769–770.

168. Plantinga M., Hammad H., Lambrecht B. N. Origin and functional specializations of DC subsets in the lung. *Eur J Immunol.* 2010. Vol. 40(8) P. 112–2118.
169. Polin R. A. Epidemiology and diagnosis of health care–associated infections in the NICU. *PEDIATRICS.* 2012. Vol. 129. P. 1104–1109.
170. Polin R. A., Denson S., Brady M. T. Strategies for prevention of health care–associated infections in the NICU. *PEDIATRICS.* 2012. Vol. 129. P. 1085–1093.
171. Comparative assessment of cytokines and other inflammatory markers for the early diagnosis of neonatal sepsis—a case control study / Prashant A., Vishwanath P., Kulkarni P. et al. *PLoS ONE.* 2013. Vol. 8(7). 68426 p.
172. Rasmussen S. B., Reinert L. S., Paludan S. R. Innate recognition of intracellular pathogens: detection and activation of the first line of defense. *APMIS.* 2009. Vol. 117(5–6). P. 323–337.
173. TLR2 and TLR4 expression in monocytes of newborns with late-onset sepsis / Redondo A. C. C., Ceccona M. E. J. R., Silveira-Lessab A. L. et al. *Jornal de Pediatria.* 2014. Vol. 90(5). P. 472–478.
174. Reynolds J., Pappu B., Peng J. Toll-like receptor 2 signaling in CD4+ T-lymphocytes promotes T-helper 17 responses and regulates the pathogenesis of autoimmune disease. *Immunity.* 2010. Vol. 32. P. 692–702.
175. Immaturity of infection control in preterm and term newborns is associated with impaired toll-like receptor signaling / Sadeghi K., Berger A., Langgartner M. et al. *J Infect Dis.* 2007. Vol. 195. P. 296–302.
176. Sadowska-Krawczenko I., Jankowska A., Kurylak A. Healthcare-associated infections in a neonatal intensive care unit. *Arch Med Sci.* 2012. Vol. 8(5). P. 854–858.
177. Saraiva M., O’Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. *Nat. Rev. Immunol.* 2010. Vol. 10(3). P. 170–181.
178. Schmidt B. J., Hermansen M. N. Late debut of neonatal pneumonia caused by *Chlamydia trachomatis*. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013. Vol. 175(8). P. 510–1.

179. Schulte W., Bernhagen J., Bucala R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets-an updated view. *Mediators of Inflammation*. 2013. Vol. 2013. 16 p.
180. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in the neonatal intensive care unit increases total hospital costs / Schultz E. D., Tanaka D. T., Goldberg R. N. et al. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2009. Vol. 30(4). P. 383–385.
181. Reduced IL-10 production and -receptor expression in neonatal T lymphocytes / Schultz C., Strunk T., Temming P. et al. *Acta Paediatrica*. 2007. Vol. 96(8). P. 1122–1125.
182. Schwaber M. J., Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007. Vol. 60. P. 913–920.
183. Emergence of and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* of community origin in intensive care nurseries / Seybold U., Sue Halvosa J., White N. et al. *PEDIATRICS*. 2008. Vol.122. P. 1039–1046.
184. Utility of interleukin-12 and interleukin-10 in comparison with other cytokines and acute-phase reactants in the diagnosis of neonatal sepsis / Sherwin C., Broadbent R., Young S. et al. *Am. J. Perinatol*. 2008. Vol. 25. P. 629–636.
185. A novel Toll-like receptor / Shi Z., Cai Z., Sanchez A. et al. *Immunology and Cell biology*. 2011. Vol. 286. P. 4517–4524.
186. Antibiotic resistance pattern of bacterial isolates in neonatal care unit / Shrestha S., Adhikari N., Rai B. K. et al. *Journal of the Nepal Medical Association*. 2010. Vol. 50(4). P. 277–281.
187. Human decidual cell Toll-like receptor signaling in response to endotoxin: the effect of progestins / Simhan H. N., Chiao J. P., Mattison D. R. et al. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2008. Vol. 198(1). P. 119e1–4.
188. Nosocomial infection in a neonatal intensive care unit: a prospective study in Taiwan / Su B.H., Hsieh H.Y., Chiu H.Y. et al. *Am J. Infect Control*. 2007. Vol. 35(3). P. 190–195.

189. Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010. Vol. 140(6). P. 805–820.
190. TLR2-TLRS4/CD14 polymorphisms and predisposition to severe invasive infections by *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae* / Tellería-Orríols J. J., García-Salidoa A., Varillas D. et al. *Med Intensiva*. 2014. Vol. 38(6). P. 356–362.
191. Trinchieri G., Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence. *Nat. Rev. Immunol.* 2007. Vol. 7(3). P. 179–190.
192. Predictors of mortality in patients with bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: importance of inadequate initial antimicrobial treatment / Tumbarello M., Sanguinetti M., Montuori E. et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007. Vol. 51. P. 1987–1994.
193. Serum Amyloid A, Procalcitonin, Tumor Necrosis Factor- α , and Interleukin-1 β Levels in Neonatal Late-Onset Sepsis / Ucar B., Yildiz B., Aksit M. A. et al. *Mediators of Inflammation Volume*. 2008. Vol. 2008. 7 p.
194. Vissing N. H., Bo Chawes L. K., Bisgaard H. Increased Risk of Pneumonia and Bronchiolitis after Bacterial Colonization of the Airways as Neonates. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013. Vol. 188(10). P. 1246–1252.
195. Walker W. E., Goldstein D. R. Neonatal B Cells Suppress Innate Toll-Like Receptor Immune Responses and Modulate Alloimmunity. *The Journal of Immunology*. 2013. Vol. 57(8). P. 412–418.
196. How infants die in the neonatal intensive care unit: trends from 1999 through 2008 / Weiner J., Sharma J., Lantos J. et al. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011. Vol. 165(7). P. 630–634.
197. Defective innate immunity predisposes murine neonates to poor sepsis outcome but is reversed by TLRS agonists / Wynn J. L., Scumpia P. O., Winfield R. D. et al. *Blood*. 2008. Vol. 112. P. 1750–1758.
198. Wynn J. L., Levy O. Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 2010. Vol. 37 P. 307–337.

199. Defective innate immunity predisposes murine neonates to poor sepsis outcome but is reversed by TLR agonists / Wynn J. L., Scumpia P. O., Winfield R. D. et al. *Blood*. 2008. Vol. 112(5). P. 1750–1758.
200. Xiang M., Fan J. Pattern recognition receptor-dependent mechanisms of acute lung injury. *Mol Med*. 2010. Vol. 16(1-2). P. 69–82.
201. Yablun O., Zaichko N., Reminna I. Indices of Inborn Immunity (TLR2, Interleukins 1 β and 10) in Cases of Pneumonia among Newborn Infants. *Journal of Education, Health and Sport*. ISSN 2391-8306. 2017. Vol.7(3). P. 519-530. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.439972>
202. Yoon H. S. Neonatal innate immunity and toll-like receptor. *Korean J Pediatr*. 2010. Vol. 53. P. 985–988.
203. Clinical relevance of TLR2, TLR4, CD14 and Fc γ RIIA gene polymorphisms in Streptococcus pneumoniae infection / Yuan F. F., Marks K., Wong M. et al. *Immunol Cell Biol*. 2008. Vol. 86. P. 268–270.
204. Toll-like Receptor 2, Toll-like Receptor 4 Expression and Phagocytic Activity of Neutrophil in Saliva of New Born Babies with Sepsis Risk. An Early Detection of Neonatal Sepsis / Yunanto A., Andayani P., Triyawanti E. et al. *Journal of Dental and Medical Sciences (JDMS)*. 2012. Vol. 1(6). P. 17–20.
205. Impact of a prevention strategy targeting hand hygiene and catheter care on the incidence of catheter-related bloodstream infections / Zingg W., Imhof A., Maggiorini M. et al. *Crit. Care Med*. 2009. Vol. 37. P. 2167–2173.
206. Zingg W., Posfay-Barbe K. M., Pittet D. Healthcare-associated infections in neonates. *Curr Opin Infect Dis*. 2008. Vol. 21(3). P. 228–234.
207. Type I interferons protect neonates from acute inflammation through interleukin 10-producing B cells / Zhang X., Deriaud E., Jiao X. et al. *J Exp Med*. 2007. Vol. 204(5). P. 1107–1118.
208. Zhu J., Mohan C. Toll-like receptor signaling pathways-therapeutic opportunities. *Mediators Inflamm*. 2010. Vol. 2010.

ДОДАТОК А

Доповнена схема патогенезу вродженої та набутої пневмонії
новонароджених



ДОДАТОК Б

Список публікацій здобувача:

1. Внутрішньолікарняне інфікування новонароджених, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії: залежність від гестаційного віку / О.С. Яблонь, І.І. Ремінна, О.А. Моравська та ін. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2016. Т. VI. № 4(22). С. 17-22. (Дисертантом здійснено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, підготовку публікації до друку).
2. Яблонь О.С., Ремінна І.І. До проблеми діагностики та диференціальної діагностики пневмоній у новонароджених дітей . *Вісник ВНМУ*. 2016. №2. С. 462-466. (Дисертантом здійснено аналіз літературних джерел, збір та проведення статистичної обробки матеріалу, підготовку публікації до друку).
3. Яблонь О.С., Ремінна І.І. Роль TLR2 в реалізації вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей. *Современная педиатрия*. 2016. №8(80). С. 26-29. (Дисертантом особисто проведений аналітичний огляд літератури, здійснено набір матеріалу, статистичну обробку даних, підготовку публікації до друку).
4. Ремінна І.І. Особливості запальної реакції у новонароджених, хворих на вроджену та набуту пневмонію. *Здоровье ребенка*. 2017. Т. 12(1). С. 43-47. (Дисертантом проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).
5. Yablon O., Zaichko N., Reminna I. Indices of Inborn Immunity (TLR₂, Interleukins 1 β and 10) in Cases of Pneumonia among Newborn Infants. *Journal of Education, Health and Sport*. ISSN 2391-8306. 2017. Vol. 7(3). P. 519-530. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.439972> (Дисертантом здійснено набір, статистичну обробку матеріалу, підготовку публікації до друку).
6. Рибак І.І. Стан внутрішньолікарняного інфікування новонароджених, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії. *Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. Збірник наукових статей*.

(Вінниця, 17-18.04. 2012 р.). Вінниця, 2012. С. 93-94. (Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).

7. Ремінна І.І. Зміна чутливості госпітальних штамів у новонароджених, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії. *Український науково-медичний молодіжний журнал. Науково-практичне видання. Київ, 2013. Спеціальний випуск №2. С.154-155.* (Дисертантом особисто здійснено набір, аналіз, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).

8. Ремінна І.І. Внутрішньолікарняне інфікування новонароджених, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії. *Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених. Збірник наукових статей. (Вінниця, 17-18.05.2013 р.).* Вінниця, 2013. С. 92-93. (Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).

9. Ремінна І.І. Показники вродженого імунітету (TLR 2 типу), як критерії діагностики вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей. *Матеріали XIV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених «Перший крок в науку - 2017».* Збірник наукових статей. (Вінниця, 11-12.05.2017 р.). Вінниця, 2017. С. 286-287. (Дисертантом особисто проведено аналіз джерел літератури, збір матеріалу, статистичну обробку інформації, узагальнення висновків, підготовку публікації до друку).

10. Патент № 117448, Україна, МПК G01N 33/48(2006.01) Спосіб діагностики та диференційної діагностики пневмонії періоду новонародженості / О.С. Яблонь, І.І. Ремінна; заявник і патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова і автори. - № u201700557; заявл. 20.01.2017; опубл. 26.06.2017, бюл. № 12. (Дисертантом здійснено підбір літературних джерел, аналіз прототипів та аналогів патенту, проведено збір та статистичну обробку даних).

ДОДАТОК В

Апробація результатів дослідження:

- III міжнародна науково-практична конференція молодих вчених (м. Вінниця, 17-18 квітня 2012 р.);
- IV міжнародна науково-практична конференція молодих вчених (м. Вінниця, 17-18 травня 2013 р.);
- науково-практична конференція «Стратегії стандартизації перинатальної допомоги передчасно народженим дітям в Україні. Здобутки, перспективи» (м. Київ, 29-30 вересня 2016 р.);
- науково-практична конференція з міжнародною участю: «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (м. Вінниця, 11-12 травня 2017 р.);
- XIV міжнародна наукова конференція студентів і молодих вчених «Перший крок в науку 2017» (м. Вінниця, 26-28 квітня 2017 р.)

ДОДАТОК Г



"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Муретов Т.Р.
 Голови обласної дискусійної комісії лікарів
 16 " 01 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 1

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Метод дослідження ролі Toll2-подібних рецепторів в процесі реалізації вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей».
2. Ким і коли запропоновано: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №1, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Яблонь О. С., Ремінна І. І., 2016 р.
3. Джерело інформації: Стаття в журналі: «Современная педиатрия» «Роль TLR2 в реалізації вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей», №8(80) від 2016р.
4. Де впроваджено к303 Обласний центр
клінічно-лікарня, м. Харків
інфекційно-токсичне відділення
5. Строки впровадження: 01.2017 - 06.2017
6. Загальна кількість спостережень: 16
7. Результати застосування методу:
 - позитивні: 15
 - невизначені: 1
 - негативні: 0
8. Ефективність впровадження: вироблено методичні розробки
проведено диференційну діагностику вродже-
ної надмірної пневмонії у 98% випадків
9. Зауваження та пропозиції: немає

Відповідальний за впровадження:

Литвинюк В. В.
Зарвільова-Водиченко

" 16 " 01 2017 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"



В.О. Яблонь

КЗ "Минимирова обласна дитяча клінічна лікарня" Житомирської області

 " 20 " 03 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 2

1. Найменування пропозиції для впровадження: *«Метод дослідження ролі Toll2-подібних рецепторів в процесі реалізації вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей».*
2. Ким і коли запропоновано: *Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №1, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Яблонь О. С., Ремінна І. І., 2016 р.*
3. Джерело інформації: *Стаття в журналі: «Современная педиатрия» «Роль TLR2 в реалізації вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей», №8(80) від 2016р.*
4. Де впроваджено: *КЗ "Минимирова обласна дитяча клінічна лікарня" Житомирської області*
5. Строки впровадження: *03.2017 - 05.2017*
6. Загальна кількість спостережень: *18*
7. Результати застосування методу:
 - позитивні: *14*
 - невизначені: *1*
 - негативні: *0*
8. Ефективність впровадження: *зроблено дані метричні дані щодо діагностування та диференціювання вродженої і набутої пневмонії у новонароджених*
9. Зауваження та пропозиції: *немає*

Відповідальний за впровадження: *Завідувач Вурману для ново-народжених і дітей першого року життя Савицький В.П.*

" 20 " 03 2017 р. *В.П.*

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 3

1. Найменування пропозиції для впровадження: *«Метод дослідження ролі Toll2-подібних рецепторів в процесі реалізації вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей».*
2. Ким і коли запропоновано: *Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №1, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Яблонь О. С., Ремінна І. І., 2016 р.*
3. Джерело інформації: *Стаття в журналі: «Современная педиатрия» «Роль TLR2 в реалізації вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей», №8(80) від 2016р.*
4. Де впроваджено *ВОДКЛ Неонатальний центр*
5. Строки впровадження: *05.2017 - 06.2017*
6. Загальна кількість спостережень: *17*
7. Результати застосування методу:
 - позитивні: *16*
 - невизначені: *2*
 - негативні: *0*
8. Ефективність впровадження: *впроваднений метод дослідження дозволив диференціювати вроджені та набуті пневмонії у новонароджених дітей у 96% випадків*
9. Зауваження та пропозиції: *немає*

Відповідальний за впровадження: *Зав. неонатальним центром**М.В. Добиша*" *23* " *05* 2017 р.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Ректор Вінницького національного
 медичного університету
 ім. М.І.Пирогова
 академік НАМН України
 проф. Мороз В.М.
 «07» _____ 2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ № 4

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** *«Метод дослідження ролі Toll₂-подібних рецепторів в процесі реалізації вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей».*
2. **Ким і коли запропоновано:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра педіатрії №1, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56, автори: Яблонь О. С., Ремінна І. І., 2016 р.
3. **Джерело інформації:** Стаття в журналі: «Современная педиатрия» «Роль TLR₂ в реалізації вродженої та набутої пневмонії у новонароджених дітей», №8(80) від 2016р.
4. **Де впроваджено:** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова кафедра педіатрії №1 у навчальному процесі з предмету «Неонатологія» для студентів 5 курсу
5. **Строки впровадження:** 01. 2017 р. - 06. 2017 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 50
7. **Результати застосування методу:**
 - позитивні: 100%
 - невизначені: немає
 - негативні: немає
8. **Ефективність впровадження:** Поліпшення знань студентів щодо ролі вродженого імунітету з реалізації інфекції новонароджених
9. **Зауваження та пропозиції:** немає

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри педіатрії №1
 Вінницького національного медичного
 університету ім. М.І. Пирогова
 доктор медичних наук, професор

О.С. Яблонь

" 01 " 07 2017 р.