

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерство здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ИБРАГИМОВА
Юлия Николаевна

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ
ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ ПАССИВНОЙ ИММУНИЗАЦИИ ПРОТИВ
РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

3.1.21. — Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель —
д-р мед. наук, профессор
Вахлова Ирина Вениаминовна

Екатеринбург—2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ И ЕЕ ПРОФИЛАКТИКА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	15
1.1 Актуальность проблемы респираторно-синцициальной вирусной инфекции у детей группы высокого риска тяжелого течения.....	15
1.2 Структура респираторно-синцициального вируса и особенности эпидемиологии респираторно-синцициальной вирусной инфекции у детей.....	16
1.3 Клиническое течение респираторно-синцициальной вирусной инфекции у детей раннего возраста.....	21
1.4 Профилактика респираторно-синцициальной вирусной инфекции и ее влияние на респираторную заболеваемость детей раннего возраста.....	26
1.5 Биологические маркеры как предикторы интерстициального фиброза и ангиогенеза легочной ткани в патогенезе болезней легких.....	30
1.6 Использование эхокардиографии в диагностике изменений легочного кровотока у детей раннего возраста.....	35
Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Общая характеристика исследования.....	37
2.2 Описание групп исследования.....	38
2.3 Методы оценки здоровья детей.....	40
2.4 Лабораторные и инструментальные методы исследования....	42
2.5 Методы статистической обработки данных.....	44

Глава 3	КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ ГРУПП НАБЛЮДЕНИЯ.....	45
3.1	Клинико-anamnestическая характеристика детей основной группы наблюдения в периоде новорожденности.....	45
3.2	Сравнительная клиническая характеристика детей основной группы в периоде раннего возраста (1–3 года).....	51
3.3	Сравнительная характеристика детей групп наблюдения в периоде раннего возраста в зависимости от завершенности иммунопрофилактики в 1-й год жизни.....	55
	Резюме.....	58
Глава 4	ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ БИОМАРКЕРОВ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ФИБРОЗИРОВАНИЯ И АНГИОГЕНЕЗА У ГРУПП НАБЛЮДЕНИЯ В ПЕРИОДЕ РАННЕГО ВОЗРАСТА...	60
4.1	Сравнительная оценка содержания матриксных металлопротеиназ и тканевого ингибитора у детей групп наблюдения.....	60
4.2	Сравнительная оценка содержания фактора роста эндотелия сосудов у детей групп наблюдения.....	62
4.3	Ультразвуковое исследование сердца и сосудов у детей групп наблюдения.....	67
	Резюме.....	70
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	72
	ВЫВОДЫ.....	83
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	85
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	86
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	88
	ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	118

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Интерес мирового медицинского сообщества к проблеме респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВ-инфекции) для детской популяции не теряет своей актуальности на протяжении многих лет. Особенно остро проблема РСВ-инфекции звучит в области перинатальной медицины, что обусловлено тяжестью течения РСВ-бронхиолитов, обуславливающей развитие отека легких с летальным исходом и требующей интенсивной респираторной поддержки и оксигенации у новорожденных детей, родившихся преждевременно, с морфологической и функциональной незрелостью органов дыхания и/или патологией кардиореспираторной системы [52, 84, 144, 149]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодная заболеваемость в мире составляет до 33 млн случаев подтвержденной РСВ-инфекцией с поражением нижних дыхательных путей (НДП) у детей первых 5 лет жизни [125]. Проведенный в допандемическом периоде анализ заболеваемости и смертности от РСВ-инфекции показал, что среди детей первых 5 лет жизни в 2017 году были госпитализированы 3 млн детей, причем 59 600 пациентов умерли [125]. Наиболее тяжело протекает заболевание у детей первого полугодия жизни, среди которых по результатам проведенного исследования 1,4 млн детей было госпитализировано и у 27 300 детей констатирован летальный исход [36]. Респираторно-синцитиальный вирус составляет до 63 % от всех респираторных вирусных инфекций у детей первого года жизни [13].

Профилактика РСВ-инфекции с помощью моноклональных антител — важная стратегия, направленная на развитие защитной реакции, и не приводящая ни к активации иммунной системы, ни к индукции иммунологической памяти [59, 64, 110, 220]. Своевременная иммунизация моноклональными антителами снижает частоту заболеваемости РСВ-бронхиолитами [4, 5, 146, 188], создавая тем самым возможность полноценного созревания незрелых легочных структур и

минимизируя риск повреждения легочной ткани и сосудов у детей групп риска. РСВ-ассоциированный воспалительный процесс в легких является агрессивным дополнительным фактором в ряду ведущих предикторов повреждения легочной ткани у недоношенных детей — гипоксии, морфологической незрелости бронхолегочных структур, агрессивной респираторной интенсивной терапии, дисбаланса иммунного противовирусного ответа [11, 39, 27, 13, 87], которые внедряются в систему клеточного и тканевого гомеостаза на уровне межклеточного взаимодействия, приводят к нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения, усугублению повреждения легочной ткани и сосудов [40, 31, 187], порождают нарушения репаративной функции легких [39, 108], что в целом может свидетельствовать об инициации процессов ремоделирования легочной ткани и сосудов [32, 154, 219]. Среди нерешенных вопросов развития интерстициальных заболеваний легких у детей особое внимание уделяется состоянию внеклеточного матрикса, деградация которого осуществляется ферментами, обладающими протеолитической активностью [38, 60, 117, 172]. Матриксные металлопротеиназы (MMP) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), отражая состояние внеклеточного матрикса [45, 9], являются не только цитокинами, поддерживающими воспаление в дыхательных путях [34, 216], но и маркерами интерстициального фиброза и ангиогенеза легочной ткани [35, 151, 105].

В связи с вышесказанным научный и практический интерес вызывают вопросы заболеваний органов дыхания с вовлечением нижних дыхательных путей у детей групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции, в отдаленном периоде — возрасте 1–3 и более лет. В ряде исследований показано, что среди детей раннего возраста, рожденных недоношенными, частота ОРЗ и частота госпитализаций, связанных с РСВ, значительно возрастали в разных возрастных группах в сравнении с детьми, родившимися доношенными [59, 115]; показано, что РСВ-бронхиолит сопровождается повышением риска развития синдрома бронхиальной обструкции у детей в возрасте 30–42, 69–81 месяцев и формирования бронхиальной астмы в возрасте 7 и 13 лет [209, 206, 194]; недоношенность

является фактором, повышающим риск развития бронхиальной астмы во всех возрастных группах детей [34].

Таким образом, исследование особенностей клинического течения воспалительных заболеваний органов дыхания во взаимосвязи с оценкой статуса биомаркеров ремоделирования легочной ткани и сосудов у детей групп риска в зависимости от проведения иммунопрофилактики РСВ-инфекции в 1-й год жизни определили цель данного исследования.

Степень разработанности темы

В настоящее время клинические и методические рекомендации по ведению недоношенных детей с бронхолегочной патологией и РСВ-инфекцией активно внедрены в клиническую практику [4, 11, 27, 52, 38].

Вопросы заболеваний органов дыхания у детей групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции достаточно подробно представлены в работах отечественных [36, 40, 44, 6, 38, 41] и зарубежных исследователей [68, 69, 214, 76]. Доказана более высокая частота развития у детей раннего возраста, родившихся недоношенными, бронхиальной астмы, что позволило предположить о существовании отдельного фенотипа заболевания, требующего дальнейшего изучения по мере увеличения возраста больных [34]; показана связь между бактериальным процессом в легких и обнаружением в альвеолах антигенов РСВ, что может свидетельствовать о течении первичной РСВ-пневмонии с наложением вторичного бактериального процесса у детей [31]. Вместе с тем особенности течения болезней органов дыхания в более отдаленные периоды детства во взаимосвязи с предшествующей иммунопрофилактикой РСВ-инфекции или ее отсутствием недостаточно освещены в литературе.

Тема состояния внеклеточного матрикса и значения матриксных металлопротеиназ, фактора роста эндотелия сосудов в процессах ремоделирования легочной ткани у детей отражена в единичных публикациях, посвященных преимущественно периоду новорожденности, связи с развитием

БЛД у недоношенных детей [36]. На сегодняшний день в актуальной литературе не найдено сведений, посвященных изучению уровня компонентов системы протеолиза и ангиогенеза в крови у детей более старшего возраста, являвшихся группой риска в первый год жизни по тяжелому течению РСВ-инфекции, а также в зависимости от проведения пассивной иммунопрофилактики РСВ.

Появление ряда эпидемиологических исследований последних лет [187, 74, 124, 1, 53], свидетельствующих о внесезонной циркуляции РСВ с отсутствием характерных сезонных подъемов заболеваемости РСВ-ИНДП после снятия социальных ограничений в постковидный период, имеет важное значение для решения вопроса о проведении иммунизации против РСВ у детей из групп риска вне зависимости от сезона. Это ставит задачу изучения особенностей клинического течения РСВ-инфекции в детской популяции с целью доказательства необходимости круглогодичной иммунизации.

Цель исследования

Дать оценку эффективности профилактического назначения моноклональных антител против респираторно-синцитиального вируса у недоношенных детей в снижении частоты острых заболеваний органов дыхания в периоде раннего возраста.

Задачи исследования

1. Провести оценку здоровья детей групп высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции в периоде новорожденности и в возрасте 1–3 лет.
2. Проанализировать частоту респираторных заболеваний у детей 1–3 лет в зависимости от проведения на первом году жизни иммунопрофилактики с помощью моноклональных антител против респираторно-синцитиального вируса.

3. Провести сравнительный анализ острой респираторной заболеваемости у детей раннего возраста в зависимости от завершенности цикла иммунизации против РСВ-инфекции на первом году жизни.

4. Исследовать биомаркеры интерстициального фиброзирования и ангиогенеза легочной ткани в зависимости от наличия иммунопрофилактики паливизумабом у детей в возрасте 1–3 лет.

5. Дать оценку связи между особенностями клинического течения острых заболеваний органов дыхания, уровнем биомаркеров интерстициального фиброзирования и ангиогенеза и проведением иммунизации против РСВ у детей групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции.

Научная новизна исследования

Установлена роль иммунопрофилактики респираторно-синцитиального вируса у детей групп высокого риска тяжелой РСВ-инфекции, проводимой в первый год жизни, в снижении частоты респираторных заболеваний у детей в возрасте 1–3 лет. Определен высокий атрибутивный (этиологический) вклад фактора отсутствия иммунизации против инфекции, вызванной РСВ, в развитие повторных эпизодов бронхиальной обструкции (АП % = 69,9 %), пневмонии (АП % = 61,2 %) и БЛД/ИЗЛ (АП % = 63,9 %).

Установлено, что завершенная иммунизация (3 и более инъекций моноклональных антител против РСВ) снижала риск повторных эпизодов бронхиальной обструкции в 4 раза (ОШ = 4,33 [2,44–7,70]), пневмонии — более чем в 3 раза (ОШ = 3,38 [1,86–6,14]) у детей в периоде раннего возраста.

Впервые определено содержание биомаркеров интерстициального фиброзирования (MMP-2, MMP-9 и TIMMP-2) и ангиогенеза (VEGF-D), установлено значимое преобладание их уровней у детей раннего возраста, являвшихся группой риска по развитию тяжелой РСВ-инфекции в сравнении со здоровыми детьми.

Впервые проведено перцентильное распределение сывороточных значений VEGF-D у здоровых детей раннего возраста, позволившее определить условные нормативные значения VEGF-D, соответствующие $M \pm 2SD$ или находящиеся в интервале 10–90 %. Показано, что подавляющее большинство детей из групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции в возрасте 1–3 лет (84,4 %) имели уровень VEGF-D ≥ 97 %; установлено, что вероятность достижения сверхвысоких значений VEGF-D (97 % и выше) повышалась в 10 раз (ОШ = 10,66 [1,30–87,46]) у детей, не иммунизированных против РСВ.

Доказано наличие связей между уровнем VEGF-D и частотой эпизодов бронхиальной обструкции ($r = 0,380$; $p = 0,000$); уровнем MMP-9 ($r = 0,273$; $p = 0,000$); количеством инъекций моноклональных антител против РСВ ($r = -0,339$; $p = 0,000$); показателями СДПЖ ($r = 0,537$; $p = 0,000$), означающих содружественную роль маркеров VEGF-D и MMP-9 в патогенезе деструкции внеклеточного матрикса и процессов ремоделирования легочной ткани у детей групп риска — недоношенных, имеющих структурную и функциональную незрелость бронхолегочных структур, перенесших перинатальную гипоксию, и подверженных тяжелому течению РСВ-инфекции в младенческом возрасте.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость исследования заключается в определении в конкретном периоде детского возраста — от 1 до 3 лет — значений биомаркеров интерстициального фиброзирования (MMP-2, MMP-9 и TIMMP-2) и ангиогенеза (VEGF-D), составлении перцентильных оценочных таблиц и выделении условной нормы (10–90 %) VEGF-D в сыворотке крови; в установлении связи с клиническим течением заболеваний органов дыхания (повторных эпизодов бронхиальной обструкции) с завершенностью иммунизации против РСВ (кол-во инъекций препарата моноклональных антител), с показателями систолического давления в правом желудочке сердца (по данным Эхо-кардиографии), что в целом может являться отражением процессов ремоделирования легочных сосудов у

детей, относившихся к группе высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции в младенческом возрасте.

Практическая значимость исследования заключается в установлении тесной связи между проведением пассивной иммунопрофилактики РСВ-инфекции у младенцев и снижением частоты РСВ-ИНДП у детей в отдаленном периоде (1–3 года), что обосновывает необходимость расширения критериев отбора недоношенных детей для проведения иммунопрофилактики РСВ-инфекции, создания круглогодичного графика и соблюдения завершенности иммунизации. Данные результаты направлены на усовершенствование алгоритма диспансерного наблюдения с внедрением технологии кабинетов мониторинга, ведения регистра детей раннего возраста, получивших пассивную иммунопрофилактику РСВ-инфекции, в амбулаторно-поликлинических учреждениях для оказания медицинской помощи детскому населению.

Положения, выносимые на защиту

1. Проведение иммунопрофилактики у детей групп высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции на первом году жизни значительно снижает частоту острых респираторных заболеваний, риск возникновения повторных эпизодов бронхиальной обструкции (ОШ = 3,31 [1,93–5,70]), пневмонии (ОШ = 2,57 [1,53–4,34]) и БЛД/ИЗЛ (ОШ = 2,76 [1,55–4,93]) в возрасте 1–3 лет.

2. Завершенный курс иммунопрофилактики РСВ-инфекции имеет прямую связь с частотой заболеваемости ОРИ ($r = 0,733$; $p = 0,025$), снижает вероятность повторных эпизодов бронхиальной обструкции в 4,33 раза (ОШ = 4,33 [2,44–7,70]) и внебольничной пневмонии в 3 раза (ОШ = 3,38 [1,86–6,14]) у детей в периоде раннего возраста.

3. Для детей раннего возраста групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции являются характерными высокие уровни маркеров интерстициального фибрирования (MMP-2, MMP-9, TIMMP-2) и ангиогенеза (VEGF-D), обнаружившие связь с проведением иммунопрофилактики и ее завершенностью, с

повторными эпизодами бронхиальной обструкции, с показателями СДПЖ и диаметром ствола ЛА, что позволяет рассматривать данные биомаркеры как предикторы ремоделирования сосудов и легочной ткани.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы рекомендованы и внедрены в клиническую практику областного перинатального центра (отделения патологии новорожденных, отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных) и детского консультативно-диагностического центра (отделения раннего возраста — областной центр ранней помощи по работе с детьми, родившимися с низкой и экстремально низкой массой тела) ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница» г. Екатеринбурга. Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование проведено в соответствии с формулой специальности 3.1.21. – Педиатрия (медицинские науки), изучающей здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского и подросткового возраста, а также разрабатывающей методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней (п/п 1, 3, 4, 7, 9 области исследования).

Этическая экспертиза

Все этапы исследования были одобрены на совместных заседаниях проблемной комиссии и ученых советов ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 15.02.2022 г., протокол № 3 от 26.04.2023 г., протокол № 1 от 13.03.2024 г.) и на заседании локального этического комитета при ГАУЗ СО

«ОДКБ» (протокол № 71 от 22.02.2022 г.). Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики.

Личный вклад автора

Автор лично участвовала во всех этапах выполнения диссертационного исследования: анализе отечественной и зарубежной научной литературы, нормативных и правовых актов из официальных источников по изучаемой теме, определении цели и задач, формировании групп наблюдения, выборе методов исследования, проведении аналитической работы, клиническом наблюдении детей, рожденных недоношенными, оценке клинико-anamнестических, лабораторных характеристик. Диссертант лично участвовала в организации процесса забора биологического материала и проведении лабораторного исследования твердофазных иммунных анализов. Автором сформирована электронная база данных согласно критериям включения и невключения, самостоятельно проведена статистическая обработка фактического материала с применением методов описательной и аналитической статистики. Автором лично выполнены последующая интерпретация полученных результатов, подготовка основных публикаций по выполненной работе, написание работы, формулировка основных положений, выводов и практических рекомендаций.

Апробация исследовательской работы

Основные полученные результаты исследования были представлены на Межрегиональной научно-практической конференции педиатров Урала «Педиатрия 2022: вместе создаём здоровое будущее» (г. Екатеринбург, 22–23 ноября 2022 г.); XIX Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 5–7 марта 2022 г.); X Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины» «Medicine pressing questions» & «Iv satellite forum on public health & healthcare politics» «Молодые Врачи Азербайджана» (г. Баку, Азербайджан, 27–28

апреля 2023 г.); XIV Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (г. Санкт-Петербург, 10–11 октября 2023 г.); I Всероссийском конкурсе научных, учебных и творческих работ «Молодой ученый 2023» (награждена дипломом Победителя II степени; г. Москва, 25 мая 2023 г.); XXV Конгрессе педиатров России с Международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, 1–3 марта 2024 г.); XII Международном конкурсе научно-исследовательских работ «Фундаментальные и прикладные научные исследования» (награждена дипломом I степени «Лучшая научная статья» и дипломом II степени «Инновационные научные исследования»; г. Уфа, 24 апреля 2023 г.); III Большой Евразийской Школе «Здоровое детство» (г. Екатеринбург, 25 сентября 2024 г.); X Международном конкурсе научно-исследовательских работ «Молодые ученые: наука как двигатель прогресса» (награждена дипломом победителя III степени; г. Москва, 2024 г.); IX Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (г. Екатеринбург, 2024 г.); X Юбилейном Московском городском съезде педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (награждена дипломом победителя II степени в конкурсе молодых ученых; г. Москва, 10 октября 2024 г.); XXIII Российском Конгрессе им. Ю.Е. Вельтищева «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (г. Москва, 24 октября 2024 г.); XI Международном конкурсе научно-исследовательских работ «Академический прогресс – 2024» (награждена дипломом победителя I степени; г. Москва, 2024 г.); XV Международном конкурсе научно-исследовательских работ «Перспективные научные исследования: опыт, проблемы и перспективы развития» (награждена дипломом I степени «Лучшая научная статья» и дипломом II степени «Инновационные идеи исследователей»; г. Уфа, 8 ноября 2024 г.); I Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной памяти Академика РАН им. Г.М. Савельевой «Савельевские чтения» (г. Москва, 15 ноября 2024 г.); Уральской конференции неонатологов «Актуальные проблемы неонатологии» (г. Екатеринбург, 18 декабря 2024 г.); VI

Всероссийской научно-практической конференции «Инфектология» (г. Москва, 18 февраля 2025 г.); Межрегиональной научно-практической конференции «Педиатрия на рубеже веков: Сохраняя традиции, устремляемся в будущее» (г. Екатеринбург, 13 мая 2025 г.); Международной 79-ой научно-практической конференции «Достижения фундаментальной, прикладной медицины и фармации» (г. Самарканд, 16-17 мая 2025 г.); II Конгрессе врачей — акушеров-гинекологов, врачей-неонатологов, врачей — анестезиологов-реаниматологов и службы пренатальной диагностики Уральского федерального округа «Status Quo — Стратегии демографической безопасности и сохранение технологического суверенитета в перинатальной медицине» (г. Екатеринбург, 3 октября 2025 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, отражающих ее основные положения, 4 из которых вошли в издания, рекомендованные Высшей Аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 3 публикации — в международную базу цитирования Scopus. Получены 2 патента на промышленные образцы № 135659 от 07.03.2023 и № 136441 от 20.04.2023.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 119 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 232 работы, из которых 60 отечественных и 172 зарубежных автора. Работа иллюстрирована 31 таблицами, 6 рисунками.

Глава 1

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ И ЕЕ ПРОФИЛАКТИКА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Актуальность проблемы респираторно-синцициальной вирусной инфекции у детей групп высокого риска

Известно, что респираторно-синцициальный вирус (РСВ) является наиболее распространенной причиной острых респираторных инфекций более чем у 80 % детей на первом году жизни и 60 % детей старше года, примерно 50 % всех случаев пневмонии и до 90 % зарегистрированных случаев тяжелых РСВ-бронхиолитов в младенчестве [48, 52, 29]. РСВ связан с частотой инфицирования, приближающейся к 34 млн детей в возрасте до 5 лет в год, и является основной причиной госпитализации детей в возрасте до 2 лет [57, 6, 27]. Тяжелое течение данной инфекции характерно для детей грудного возраста, поэтому пик госпитализации приходится на младенцев с 2-х до 6-ти месяцев жизни с необходимостью применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [1, 4, 105]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (2025 г.) РСВ ежегодно становится причиной более 3,6 млн случаев госпитализаций и около 100 000 случаев смерти среди детей в возрасте до 5 лет. Большинство педиатрических смертей от РСВ-инфекции (97 %) приходится на страны, в которых доступ к поддерживающей медицинской помощи ограничен [11, 36, 29].

Американские авторы N. Ambalavanan, W.A. Carlo с соавт. в 2013 году подсчитали, что у детей дошкольного возраста, проживающих в США, ежегодно на РСВ-инфекцию приходилась одна из каждых 334 госпитализаций, одно из 38 посещений отделения неотложной помощи и одно из 13 посещений врача первичного звена, при этом самая высокая частота инфицирования наблюдалась с

декабря по март [97]. В 2015 году РСВ был причиной 33,1 млн ИНДП во всем мире, примерно 3,2 млн госпитализаций, а также 59 600 внутрибольничных смертей у детей младше пяти лет; в США ежегодных госпитализаций было от 50 000 до 125 000 было у детей в таком же возрасте. Показатели смертности среди детей этого же возраста составляли от 48 000 до 74 500, а у детей в возрасте до 6 месяцев — 20 700–36 200, при этом 99 % этих смертей приходилось на развивающиеся страны [167, 12]. В Колумбии в 2023–24 гг. [134] сообщалось о глобальной заболеваемости РСВ у 717 младенцев в возрасте до 1 года, госпитализированных с ИНДП, у которых положительные тесты на РСВ были в 30 % случаев. Согласно систематическому обзору и метаанализу от 2024 года [171] в странах Западной части Тихого океана и Юго-Восточной Азии значительное бремя заболеваний, связанных с РСВ, составляет 50,0 % случаев, а диапазон вариабельности положительных диагностических тестов на РСВ составлял от 23,8 % до 49 % [171].

В Российской Федерации этиология РСВ-инфекции в структуре ОРЗ установлена у 25 % детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет, и РСВ-инфекция являлась причиной госпитализации в 20 % случаев, а в возрасте от 5 до 10 лет — у 10,3 %, старше 10 лет — у 5,3 % детей [58].

Таким образом, РСВ-инфекция является важнейшим респираторным патогеном в педиатрической популяции, определяющим высокую респираторную заболеваемость и младенческую смертность.

1.2 Структура респираторно-синцитиального вируса и особенности эпидемиологии респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей

Структура РСВ

Международным комитетом по таксономии вирусов (ICTV) с 2016 года РСВ (род Human respiratory syncytial virus) отнесен к роду Orthopneumovirus семейства Pneumoviridae [58]. Вирин РСВ представляет собой сферические

частицы неправильной формы диаметром 150–300 нм, содержащие однонитевую несегментированную РНК из 15 200 нуклеотидов и содержит 10 генов, кодирующих синтез 11 белков: два неструктурных белка NS и девять структурных белков, транслируемых в следующем порядке: 3'- NS1–NS2-N-P-M-SH-F-G-M2.1-M2.2-L-5' [39].

В состав оболочки вириона входит 3 белка — G (attachment protein), F (fusion protein) и SH (small hydrophobic protein) [27, 48]. F-белок (англ. fusion — слияние) обеспечивает проникновение вируса в эпителиальную клетку респираторного тракта и распространение инфекции за счет слияния оболочки вируса с мембраной эпителия, в то время как G-белок (англ. glycoprotein — гликопротеин) отвечает за присоединение вируса [39] к поверхности клеток респираторного тракта (Рисунок 1).



Рисунок 1 — Проникновение РСВ в эпителиальную клетку респираторного тракта у детей (Приложение А - патент № 136411 от 20.04.2023 [46])

Процесс слияния РСВ с клеткой хозяина позволяет ввести генетический материал для репликации (синтеза РНК) и транскрипции (синтеза рибонуклеиновых кислот для информационной функции) вируса из белков вируса

(N-, P- и L-), образуя комплекс репликаза/транскриптаза [27, 36]. Вирусные белки M2.1 и M2.2 используются в качестве кофакторов, которые будут необходимы для создания нового генетического материала вируса [48, 11, 36]. Параллельно вирусный геном транскрибируется в «+» мРНК, которая необходима для синтеза белка и приводит к синтезу нового генома ssRNA «-», который в конечном итоге служит матрицей для синтеза новых белков рибосом хозяина и инфицирования клеток. Обладая уникальной особенностью проникновения из клетки в клетку посредством слияния клеточных мембран с образованием синцития, вирус быстро распространяется в дистальные отделы респираторного тракта [39, 1, 31, 35].

Белки NS1 и NS2 ингибируют противовирусный ответ клетки-хозяина и не входят в состав вирусной частицы [51]. Ген N кодирует белок нуклеокапсида, который заряжен «+» и связан с геномной РНК. Белок Р (англ. phosphoprotein — фосфопротеин) — это часть РНК-зависимой полимеразы, необходимая для правильного связывания белка N с вирусным геномом полимеразы [101]. Белок SH является трансмембранным белком вируса, состоящий из пентамерного ионного канала и может быть вовлечен в процесс «откладывания» апоптоза инфицированных клеток [100]. Ген М кодирует белок матрикса, заполняющий внутреннюю часть вириона между нуклеокапсидом и липидной оболочкой и необходимый для сборки вирионов. Ген L кодирует каталитический домен РНК-зависимой РНК-полимеразы. Транскрипция вирусных генов осуществляется последовательно от гена *NS1* к *L*, то есть в направлении от 3' к 5', при этом с переходом к более дистальным генам уровень их экспрессии снижается в сравнении с проксимальными [51].

Эпидемиология РСВ-инфекции

Инфекционный процесс, вызванный РСВ, характеризуется четкой зависимостью от климата: в регионах с умеренным климатом заболевание наблюдается в холодный сезон, в северном полушарии эпидемии наблюдаются осенью и зимой (с пиком в феврале–марте), но спорадические случаи регистрируются в течение всего года. Подъем заболеваемости РСВ-инфекцией

часто совпадает с эпидемией гриппа или начинается раньше [4, 37]. Продолжительность эпидемического подъема заболеваемости обычно ограничивается пятью месяцами. Основные пути передачи РСВ-инфекции — воздушно-капельный и контактный [1, 52, 82].

Авторами проведен систематический обзор опубликованных исследований по эпидемиологии РСВ серотипов А и В с последовательностью эктодомена гена РСВ G, имевшихся в GenBanke (база данных генетических последовательностей NIN/ДНК) в 2022 году [38], показавший, что на протяжении всей эволюционной истории РСВ одновременно циркулировало несколько генотипов, но после 2000 года разнообразие генотипов уменьшилось [1]. Классификация группы и генотипа РСВ важна для понимания динамики генотипов вируса и схемы циркуляции РСВ [74, 222].

Эпидемиологические исследования в разных странах, в том числе в России, определили отсутствие характерных сезонных пиков подъема заболеваемости РСВ-инфекцией в период пандемии COVID-19 [38, 63, 182]. После снятия строгих социальных ограничений в 2021–2022 гг. вновь регистрировался подъем заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРЗ), в основную очередь преобладали РСВ, риновирусы и вирусы гриппа [31, 136, 178]. Высокий рост случаев РСВ-бронхиолитов и РСВ-пневмоний отмечался также вне «традиционного» сезона заболеваемости [3, 187, 74] с вовлечением в эпидемический процесс значительной доли населения независимо от возраста [52, 77, 124].

По данным Moran Weinberger Opek и соавт., в 2021 году в Израиле (г. Ашдод) были описаны первые весенне-летние вспышки РСВ (с 19-й недели) у детей групп риска (недоношенные с/без БЛД, дети с ВПС) в сравнении с осенне-зимними сезонами (с 39–40 недель) во время пандемии COVID-19 [223, 207]. Также по данным, предоставленным в Европейскую систему эпиднадзора (TESSy) странами и территориями Европейского региона ВОЗ в период с 40-й недели 2020 г. по 39-ю неделю 2022 г., были проанализированы еженедельные показатели заболеваемости РСВ и рассчитан процент положительных результатов. Так, в

сезоне 2020–2021 года (октябрь–март) во всех системах наблюдения было зарегистрировано очень мало случаев обнаружения РСВ, а в 2021–2022 году в весенне-летние периоды (май–август) во всех системах наблюдались ранние пики заражения РСВ, что подчеркивает смещение эпидсезона РСВ на протяжении всей пандемии COVID-19 [115]. Аналогичным образом исследования, проведенные в Соединенных Штатах (США), не показали зарегистрированных случаев РСВ у детей групп риска с сентября 2020 г. по январь 2021 г., после чего последовал быстрый рост с февраля 2021 г. по январь 2022 г. и с июля 2022 г. по январь 2023 г. [69]. По результатам проспективного многоцентрового исследования Li M., Cong B., Wei X. и соавт. в Пекине (Китай) в период с 1 июля 2015 г. по 30 ноября 2023 г. из 52 931 образца было определено, что частота выявления РСВ варьировала от 1,24 % (94/7594) в сезоне 2017–2018 гг. до 2,80 % (219/7824) в сезоне 2018–2019 гг. и от 1,06 % (55/5165) в сезоне 2022–2023 гг. до 2,98 % (147/4938) в сезоне 2021–2022 гг. Однако исключением стал сезон 2022–2023 гг., когда в обычные зимние месяцы наблюдалась очень низкая активность РСВ, а затем весной последовал внесезонный всплеск заболеваемости, при этом выявление РСВ-инфекции сохранялось до конца периода исследования — ноябрь 2023 г. [225]. Предположительно, всплеск заболеваемости РСВ был обусловлен отсутствием иммунной стимуляции во время длительного ограничения социальных контактов при COVID-19. Однако вследствие характерной способности взаимодействовать с вирусом SARS-CoV-2 и конкурировать с другими высокопатогенными возбудителями именно РСВ, риновирус и вирус гриппа [146, 149] явились наиболее часто обнаруживаемыми вирусами, что привело к глобальной тяжелой эпидемиологической ситуации, известной как «тридемия» (COVID-19 + гриппа + РСВ-инфекции) [83, 123, 141] или «тетрадемия» (COVID-19 + гриппа + РСВ-инфекции + пневмококковой инфекции) [52, 225, 188]. В РФ, по данным мониторинга НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, после периода минимальной активности в 2020–2021 гг. по сравнению с допандемическим периодом COVID-19 наблюдался необычно

ранний выраженный рост заболеваемости РСВ-инфекцией с сентября 2021 г. по февраль 2022 г. [9].

Причины неспецифической циркуляции РСВ могут быть связаны со снижением к нему популяционного иммунитета и повышением «уязвимости» детей в периоде раннего возраста. По мнению некоторых исследователей, [73, 103] не исключено, что ряд респираторных инфекций, прошедших с кодом «COVID-19 U07.2 вирус не идентифицирован», были вызваны РСВ [53, 141].

Таким образом, РСВ является глобальной и серьезной проблемой системы здравоохранения во всем мире, требующей разработки и усовершенствования способов борьбы с ней и систем вакцинации для предотвращения инфекции именно незащищенных групп населения [51, 52, 84, 115], а круглогодичная циркуляция РСВ может приводить к разным схемам передачи и тяжести заболевания среди детей групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции.

1.3 Клиническое течение респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей раннего возраста

Дети первого года жизни особенно восприимчивы к РСВ, результатом чего являются показатели роста повышенной заболеваемости РСВ-бронхиолитами в данном возрасте [1, 11]. Перенесенные РСВ-инфекции не вызывают развития устойчивого защитного иммунного ответа, что обуславливает повторное инфицирование и может приводить к летальному исходу, особенно у детей, рожденных раньше срока [58, 44]. Факторами риска тяжелого течения заболевания и смертности у недоношенных детей являются преждевременные роды (от 23 до 35 недель гестации), хронические заболевания легких (РДС, БЛД) [1, 11, 203], гемодинамически значимые врожденные пороки сердца и сосудов (гзВПС), возраст до 3 месяцев, нервно-мышечные нарушения и иммунодефицит [4, 12]. И только в возрасте 5–10 лет у детей обнаруживаются антитела к РСВ в 63–68 % случаев [45, 26, 40].

Факторы риска тяжелого течения РСВ-инфекции

Внутриутробное развитие легочных структур происходит в среде с относительно низким содержанием кислорода и представляет многоэтапный процесс с последовательными стадиями: разделение элементарных клеток в сосудистые предшественники; формирование примитивных «сосудистых сетей»; ремоделирование легочных сосудов с определенным ветвлением; точная дифференцировка на артерии, вены и лимфатические сосуды; образование матрикса с поддерживающими клетками; сохранение сосудистой структуры [105]. Оксигенизация всех тканей важна именно в период внутриутробного развития плода, когда его дыхательные пути еще не функционируют, а заполнены околоплодными водами. Во внутриутробном периоде нормальное парциальное давление O_2 в артериальном кровообращении составляет около 35 мм рт. ст., что требуется для правильного и нормального развития сосудов легких. Относительная гипоксия содействует вазоконстрикции, повышая давление в легочной артерии и способствует шунтированию крови из малого в большой круг кровообращения [5, 6, 172].

Эмбриональный этап с формированием трахеобронхального дерева и васкулогенеза легочных артерий активизируется с 3 по 7 неделю внутриутробного развития. Псевдожелезистая (псевдогландулярная) стадия с формированием основных отделов дыхательных путей, терминальных бронхиол с ветвлением крупных артерий легких и лимфатических сосудов продолжается с 6 по 16 неделю. Каналикулярная стадия развития легких с увеличением просвета дыхательных путей, созреванием эпителия и пролиферацией сосудов происходит с 17 по 26 неделю. Мешотчатая (саккулярная) стадия происходит с 26 по 36 неделю. На 26 неделе развития зачаток двух легких формируется путем выпячивания передней кишки по обе стороны латеральное зачатка трахеи, а также продолжается расширение просвета дыхательных путей, созревание эпителиальных клеток, а также альвеолярно-капиллярной мембраны - тонкий барьер «воздух-кровь». На 32-й неделе развития зачатки двух легких дают начало двум будущим главным бронхам. С 36 недели начинается альвеолярная стадия,

где происходит дальнейшее ветвление с формированием долевых бронхов с ускорением роста сосудов до 2–3 лет жизни [41]. Именно в эту стадию формируется 90 % поверхности легочной ткани, обеспечивающей эффективный и полноценный газообмен [136]. На 41 неделе развития появляются сегментарные бронхи, и органогенез завершается после формирования плевры [140]. Таким образом, дыхательная система недоношенных детей характеризуется морфологической незрелостью — сниженным числом альвеол, малой дыхательной поверхностью, утолщенными межмешотчатыми соединительнотканными перегородками, меньшей капилляризацией легочных структур, нарушением лимфатического оттока, недоразвитием эластических волокон и малым размером дыхательных путей [41]. Преждевременное воздействие высоких концентраций O_2 нарушает физиологический процесс формирования зрелых альвеол с подавлением ангиогенеза, необходимого для полноценного обеспечения микроциркуляции в малом круге кровообращения, поэтому недоношенные дети по причине морфологической незрелости легочных структур и гипоксии чаще нуждаются в применении сурфактанта, раннем проведении инвазивной (ИВЛ) и неинвазивной (СРАР) респираторной поддержки, а при воздействии высокого содержания O_2 их легочная ткань не может полноценно развиваться [6, 189].

У большинства новорожденных детей имеются антитела к РСВ, полученные от матери, которые защищают до 29 дня жизни (1-й критический период иммунной системы). Однако врожденный пассивный иммунитет довольно быстро утрачивается, и у детей 4–6-месячного возраста антитела обнаружить не удастся (2-й критический период иммунной системы) [36, 40]. Отличительной особенностью РСВ является способность «ускользнуть» от иммунного ответа, реплицироваться в клетках иммунной системы, что приводит к повторным инфекциям и к развитию иммунопатологических процессов в организме [44, 34]. Данные современных исследований свидетельствуют о том, что тяжелое течение РСВ-инфекции может быть связано не со сниженным уровнем врожденного и/или адаптивного иммунного ответа, а с его гиперактивностью [28, 63, 225]. Именно

деструкция легочной ткани (в том числе неинфицированной) при осложненном течении РСВ-инфекции обусловлена непрямым цитопатологическим действием вируса и избыточной активностью клеток воспаления — РСВ-специфичных цитотоксических лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов [26, 4].

На 1-м году жизни иммунная система у недоношенных детей характеризуется незрелостью врожденного и адаптивного иммунитета, а также изменчивостью иммунологических реакций, незрелостью естественных защитных барьеров [51, 13, 232]. Именно у младенцев, рожденных раньше срока, снижены показатели неспецифических факторов защиты — уровни пропердина, комплемента, концентрации лизоцима и фагоцитарной активности клеток врожденного иммунитета, а также нейтропения с лейкоцитозом и снижение НК-клеток [58, 203]. Нейтрофильные фагоциты и моноциты пуповинной крови у недоношенных детей отличаются слабой бактерицидной способностью, а дендритные клетки и макрофаги имеют низкие возможности захватывать антигены — это и обуславливает повышенную восприимчивость к возбудителям инфекционно-воспалительных заболеваний [119, 69, 151].

Таким образом, комплекс факторов — недоразвитие легочной ткани, гипоксия, иммунная незрелость, ранняя инвазивная респираторная поддержка и оксигенация — может способствовать тяжелому течению РСВ-бронхиолитов у недоношенных новорожденных, что при одновременном развитии РДС, БЛД определяет тяжелое, жизнеугрожающее течение РСВ-инфекционного процесса.

Особенности клинического течения РСВ-инфекции

Младенцы, рожденные преждевременно (срок беременности менее 32 недель), особенно в возрасте до 3 месяцев, или с сопутствующим сердечным и легочным заболеваниями (хроническое заболевание легких, БЛД, гзВПС), а также дети с иммунодефицитом, нервно-мышечными нарушениями относятся к группе высокого риска тяжелой РСВ-инфекции [1, 36, 66, 96].

В связи с усовершенствованием методов оснащения и оказания реанимационной мероприятий по выхаживанию маловесных детей с массой тела

< 900 г и сроками гестации < 28⁰ недель под наблюдением неонатологов и педиатров оказывается особая категория экстремально недоношенных детей, у которых на глубоко незрелые структуры легочной ткани оказывает токсическое воздействие кислородотерапия. Дыхательные нарушения в виде РДС и БЛД именно у этих детей протекают тяжелее, а в отдаленные периоды их жизни могут доходить до стадии интерстициального фиброзирования легких [12, 58]. В зарубежной литературе эту группу детей обозначают как пациентов с «новой» БЛД [48, 213, 110].

Тяжелому течению инфекционных заболеваний у недоношенных и маловесных детей способствуют воспалительные заболевания половых органов матери, ятрогенные причины — инфицирование от большого количества манипуляций, поражение кожи от ИВЛ, катетеризации, осложнения после операций и диагностических процедур и т.д. [50, 203]. Нозокомиальные инфекции, которые развиваются в ранний неонатальный период, также могут являться важной причиной заболеваемости и смертности недоношенных детей, а применение глюкокортикостероидов у данной когорты детей может способствовать угнетению некоторых функций иммунной системы [48, 14, 218].

РСВ-инфекция у детей групп риска начинается с симптомов ринореи верхних дыхательных путей, за которыми следует быстрое развитие тяжелого РСВ-бронхиолита в младенческом возрасте с одышкой, бронхоспазмами, постоянным кашлем и свистящими хрипами, которые достигают максимума на 3–5 день [68, 69, 96]. Наиболее распространенными осложнениями РСВ-бронхиолита являются обезвоживание, апноэ, вторичная бактериальная инфекция и развитие дыхательной недостаточности, что требует инвазивной респираторной интенсивной поддержки (ИВЛ и/или СРАР) [76, 227].

РСВ-инфекция у детей раннего возраста является причиной частого развития бронхообструктивного синдрома (БОС) и бронхиальной астмы (БА), симптомы которых могут рано дебютировать и сохраняться на протяжении нескольких лет жизни [30, 41]. Отечественные исследования, включавшие 1724 ребенка с БЛД, подтверждают, что БА развивается по мере роста у каждого

десятого ребенка с БЛД. Развитие эпизодов свистящего дыхания в первые 3 года жизни, в т. ч. связанных с острым бронхиолитом, повышает риск развития БА у детей с БЛД в 3,6 раза [45, 58]. По данным проведенного метаанализа (2019 год), недоношенность увеличивает риск БА в 1,7 раза [34]. По данным J. Henderson и соавторов [209], течение РСВ-бронхиолита также сопровождалось повышенным риском развития БОС у детей в возрасте 30–42 месяцев (ОШ = 2,3; $p = 0,002$), 69–81 месяцев (ОШ = 3,5; $p < 0,0001$) и развития БА в возрасте 91 месяцев (ОШ 2,5; $p = 0,002$). В исследованиях, проведенных N. Sigurs и соавторами [206, 194], а частота развития БА в 7 и 13 лет у 47 детей, перенесших РСВ-бронхиолит, соответственно составила 23 и 37 %, в то время как в группе сравнения (без РСВ-бронхиолита) у 93 детей того же пола и возраста — всего 2 и 5 %.

Таким образом, у детей младенческого и раннего возраста тяжелое течение РВС-бронхиолитов имеет пролонгированный негативный эффект и может являться фактором высокого риска развития БА в пубертатном периоде.

1.4 Профилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции и ее влияние на респираторную заболеваемость детей раннего возраста

Современные представления об иммунопрофилактике РСВ-инфекции у детей групп высокого риска

Отсутствие эффективных методов лечения тяжелых РСВ-инфекций приводит к увеличению показателей смертности среди детского населения высокого риска [1, 48, 29, 140]. Для борьбы с бронхолегочными заболеваниями, вызываемыми РСВ, вскоре после открытия вируса было разработано несколько вакцин и методов лечения [9, 131, 177]. Однако никаких убедительных результатов после многочисленных испытаний вакцины, которые могли бы позволить одобрить ее использование у детей, как в отношении безопасности, так и в отношении иммуногенности не было получено [52, 31, 6, 32, 51].

Существуют значительные различия между разработкой вакцин и профилактической терапией на основе антител, особенно в отношении патогена [225, 151, 163]. Профилактика на основе моноклональных антител — это важная стратегия, которая вызывает защитную реакцию и не приводит ни к активации иммунной системы, ни к индукции иммунологической памяти [64, 220, 110]. Этот тип иммунологической защиты основан на периодическом введении патогенспецифических антител и зависит от периода полужизни этих молекул [136, 187, 203, 77]. Таким образом, в настоящее время наиболее действенной мерой в оказании помощи детям групп высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции признается пассивная иммунопрофилактика с помощью моноклональных антител [69, 89, 120]. Основной механизм действия моноклональных антител заключается в их связывании с поверхностным F-белком РСВ, блокируя далее процесс слияния вируса с клеткой с подавлением репликации. F-белок был выбран в качестве мишени для антител, чтобы нейтрализовать штаммы подтипа А и В [42, 213, 83]. Иммунопрофилактика позволяет снизить частоту госпитализаций по поводу РСВ-инфекции, сократить их длительность, уменьшить продолжительность кислородотерапии, а также предотвратить необходимость перевода в отделение интенсивной терапии или сократить длительность пребывания в нем [213, 76, 73, 223, 177].

Для иммунологической защиты от РСВ-инфекции у детей групп высокого риска существует два основных препарата — паливизумаб и нирсевимаб [68, 167]. Паливизумаб — специфический препарат из гуманизированных моноклональных антител, направленных на эпитоп F-белка [74, 93, 140, 223], вводимый ежемесячно (период полувыведения в среднем 18 дней) в течение сезона РСВ — является единственным методом иммунопрофилактики, одобренным для лечения тяжелой ИНДП, вызванной РСВ, у недоношенных детей с/без БЛД или гзВПС [58, 4, 38] и зарегистрированным в РФ с 2010 года (регистрационное удостоверение № ЛСР – 001053/10, 16.02.2010) [1, 4, 182]. Препарат нового поколения нирсевимаб — это высокоактивное рекомбинантное моноклональное антитело длительного действия (период полувыведения 71 день),

полученное из человеческой плазмы для защиты младенцев в течение всего сезона лечения РСВ при однократном введении [131, 228]. В России данный препарат не имеет регистрационного разрешения для использования.

Влияние иммунизации против РСВ на острую респираторную заболеваемость болезней органов дыхания у детей раннего возраста

Wang X. и соавт. представлен систематический обзор и метаанализ, в котором проведена оценка заболеваемости ОРВИ, связанной с РСВ-инфекцией, в амбулаторных условиях, частоты госпитализации и смертности среди детей младше 2 лет, рожденных недоношенными. Показано, что в 2019 году у недоношенных детей во всем мире происходило 1 650 000 (95 % ДИ 1 350 000–1 990 000) эпизодов острых респираторных инфекций, 533 000 (385 000–730 000) госпитализаций, 3050 (1080–8620) случаев смерти в больнице и 26 760 (11 190–46 240) случаев смерти, связанных с РСВ. Среди детей раннего возраста, рожденных недоношенными, коэффициент заболеваемости ОРЗ и госпитализаций, связанных с РСВ, варьировал от 1,69 до 3,87 (ОШ = 1,69–3,87) в разных возрастных группах и исходах, чем у всех детей, рожденных доношенными; на 2-м году жизни шансы заболеть ОРЗ больше чем в 2 раза (ОШ = 2,26 [1,27–3,98]) по сравнению со всеми детьми. Факторами высокой заболеваемости ОРЗ рассматриваются перинатальные, социально-демографические характеристики и сопутствующие заболевания, включая ВПС, трахеостомию, БЛД, ХЗЛ или синдром Дауна [115].

Международная и российская литературная база данных свидетельствует о высокой эффективности и хорошей переносимости препарата паливизумаба после проведения рандомизированных контролируемых исследований, которые продемонстрировали значимое снижение частоты госпитализации с РСВ-бронхиолитами и пневмониями среди детей из групп риска, получавших паливизумаб [165, 167]. Иммунизация паливизумабом не только снижает частоту ИНДП и госпитализаций в связи с ними, летальных исходов в течение периода проведения иммунизации [58, 59, 26], но и может влиять на последующую

респираторную заболеваемость. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом сравнительном исследовании (MAKI) у недоношенных детей, проведенном в Нидерландах, изучали потенциальную роль РСВ-инфекции в развитии свистящих хрипов в течение первого года жизни ребенка и влияние паливизумаба на последствия острого бронхиолита. В исследовании участвовали 429 детей с гестационным возрастом при рождении 33–35 недель, без БЛД, в возрасте до 6 месяцев на момент начала сезона заболеваемости РСВ-инфекцией. У пациентов, получавших паливизумаб, было отмечено снижение общего числа дней со свистящими хрипами в течение первого года жизни на 61 % ($p < 0,001$), рецидивирующих свистящих хрипов — на 47 % (11,2 % / 20,9 %; $p = 0,01$), госпитализации вследствие РСВ-инфекции — на 82 % (0,9 % / 5,1 %; $p = 0,01$), потребности в терапии бронходилататорами — на 43 % (13 %/23 %; $p < 0,001$) [80]. Показано, что иммунопрофилактика РСВ-инфекции с помощью моноклональных антител (при введении 3–5 раз паливизумаба) может снижать риск развития БА у детей с БЛД [4, 52, 31, 6, 125].

Применение паливизумаба требует ежемесячных внутримышечных инъекций для достижения и поддержания защитной концентрации антител. Пять ежемесячных доз паливизумаба рекомендуются в течение сезона РСВ [167, 93, 88, 92, 99, 123]. Препарат требует осторожного назначения пациентам с тромбоцитопенией или нарушениями системы свертывания крови [37, 77].

Важно отметить, что введение моноклональных антител не препятствует развитию иммунитета при плановой вакцинации [101, 102, 178], поэтому возможно проведение национальной и региональной активной иммунизации как за сутки до введения препарата, так и на следующий день [93, 73].

Таким образом, недоношенные дети как в периоде новорожденности, так и в младенческом и раннем возрасте подвержены значительному риску развития респираторных заболеваний. И только своевременная пассивная иммунопрофилактика с помощью моноклональных антител (препарат паливизумаб) снижает показатели заболеваемости ОРЗ, госпитализации и риск развития БА у детей с БЛД.

1.5 Биологические маркеры как предикторы интерстициального фиброза и ангиогенеза легочной ткани в патогенезе болезней легких

Физиологическое развитие легочных сосудов является результатом сложного взаимодействия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), матриксных металлопротеиназ (ММР) и их тканевых ингибиторов (TIMMP) [77, 227]. Любое повреждение легочной ткани и сосудов в стадии активного созревания, возникающее вследствие гипероксии или ИВЛ/СРАР, приводит к нарушению развития сосудистого русла и может варьировать от изолированного повреждения микрососудов при легкой степени до обширного микрососудистого нарушения при более тяжелой степени [123, 119]. В эмбриогенезе легочного сосудистого русла процессы изменения факторов роста сосудов играют важную роль для развития легких и сердечно-сосудистой системы [213, 192, 94]. У недоношенных детей преждевременное воздействие внеутробной среды, повреждение в результате инвазивной респираторной терапии - ИВЛ, воспалительные процессы и образование активных форм кислорода могут приводит к нарушению экспрессии различных факторов роста и их рецепторов, особенно VEGF, что способствует нарушению развития сосудов при РДС, БЛД и легочной гипертензии (ЛГ) [1, 41, 123, 72]. Ингибирование VEGF или повреждение его рецептора способствует значимому нарушению формирования как воздушных полостей, так и сосудистой сети в экспериментальной модели БЛД и ЛГ у недоношенных детей [1, 37, 154].

Гипоксия новорожденных, особенно недоношенных, является ведущим фактором нарушения системы клеточного и тканевого гомеостаза, активным источником урегулирования легочного ангиогенеза на уровне межклеточного воздействия [56, 187, 218]. Среди нерешенных вопросов развития БЛД и интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) у детей особое внимание уделяется состоянию внеклеточного матрикса, деградация которого осуществляется ферментами, обладающими протеолитической активностью [38, 60, 117, 172]. Ключевыми эффекторами тканевого и сосудистого ремоделирования при тяжелых

гипоксических состояниях являются матриксные металлопротеиназы (ММР) - полифункциональные белки [77, 197], которые запускают процесс денатурирования фибриллярного коллагена и активируют развитие интерстициального пневмофиброза. Основными ингибиторами ММР являются их тканевые ингибиторы (ТИММР 1-4) [1, 31, 64, 209]. Деструкция коллагена на начальных этапах определяется либо активностью ММР, либо снижением фоновой активности ТИММР [40, 123, 163]. Такие медиаторы, как ММР, ТИММР и фактор роста эндотелия сосудов - VEGF, являются ключевыми цитокинами в развитии гипоксии и поддержании воспалительных процессов в дыхательных путях [61, 197, 110]. При недоношенности нарушается нормальное развитие легкого из-за гипоксических и воспалительных процессов, что приводит к активации метаболических путей, протеолитическому разрушению эндотелиоцитов с увеличением экспрессии VEGF-D — так называемый феномен «включение ангиогенеза» [213, 108, 172]. При разрыве базальных мембран и внеклеточного матрикса происходит активация ММР (ММР-2, ММР-9, ТИММР-2). Это способствует миграции эндотелиальных клеток во внесосудистое пространство с образованием новой капиллярной сети, которая прикрепляется к новым сосудам и стабилизирует их [86, 88, 206].

В экспериментальных работах исследователи изучали ответную реакцию матриксных металлопротеиназ (ММР-2, ММР-9, ТИММР-2, VEGF-D) в острую и хроническую фазы патологического процесса при бронхолегочной патологии, было показано резкое увеличение уровня данных биомаркеров интерстициального фиброза легких [216, 142, 219].

Активация протеолитических процессов в интерстициальной паренхиме легких у недоношенных детей с БЛД связана с морфофункциональной незрелостью легочных структур и свидетельствует об увеличении продукции ММР-9 относительно содержания ММР-2 в возраст 1–3 лет [89, 127, 142, 219].

Важная роль в происходящем ремоделировании легочных сосудов и дыхательных путей у недоношенных детей с РДС, БЛД, гзВПС отводится увеличению толщины гладкомышечного слоя и сужению просвета бронхов, а

интерстициальный фиброз легочной ткани является общим конечным путем паренхиматозной деструкции при различных заболеваниях легких у детей раннего возраста [118, 197, 227]. Своевременное определение детей групп риска по развитию респираторных заболеваний нижних дыхательных путей может способствовать раннему выявлению чувствительных биомаркеров прогрессирования интерстициального фиброза и ангиогенеза легочной ткани и прогнозированию формирования хронических болезней легких у детей.

Фактор роста эндотелия сосудов D (VEGF-D)

В настоящее время известно несколько различных факторов данного семейства, которые продуцируются макрофагами, фибробластами, гепатоцитами, эндотелиальными и другими типами клеток: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D. Их участие в активации, пролиферации, миграции и дифференцировке клеток эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов, взаимодействуя с ними через специфические тирозинкиназные рецепторы (VEGFR) [50, 213, 192, 231].

На сегодняшний день VEGF-D, также известный как c-fos-индуцированный фактор (F-IGF), локализуется преимущественно в опухолевых клетках и помимо этого, он ещё экспрессируется в сердце, легких и тонкой кишке [37, 203]. Данный сигнальный белок, который вырабатывается клетками для стимулирования васкулогенеза (образование эмбриональной сосудистой системы) и ангиогенеза (рост новых сосудов в уже существующей сосудистой системе) [134, 149, 206]. Данный фактор активно участвует в процессах ангиогенеза, лимфангиогенеза и способствует росту клеток эндотелия [154, 142, 125].

Матриксные металлопротеиназы 2, 9 и тканевой ингибитор 2 (MMP-2, MMP-9 и TIMMP-2)

Матриксные металлопротеиназы (MMP) относятся к семейству цинковых энзимов (внеклеточных протеиназ), так как содержат в активном центре ионы цинка Zn^{2+} и потребляют ионы Ca^{2+} для стабилизации молекул [77, 88, 119]. ММП синтезируются и секретируются фибробластами, эпителиальными клетками,

фагоцитами, лимфоцитами и онкогенно-трансформированными клетками [86, 116, 227]. Эти ферменты играют центральную роль в обмене белков соединительной ткани и при развитии таких физиологических процессов, как морфогенез, резорбция и ремоделирование тканей, миграция, адгезия, дифференцировка и пролиферация клеток [86, 127, 227]. В настоящее время описаны около 30 ферментов, входящих в состав семейства ММР, их разделяют на 5 основных подсемейств: коллагеназы (ММР-1, ММР-8, ММР-13), желатиназы (ММР-2, ММР-9), стромелизины (ММР-3, ММР-10, ММР-11), мембранно-связанные (ММР-14, ММР-15, ММР-16, ММР-24/25) и неквалифицированные (ММР-7, ММР-18/19, ММР-20/21, ММР-23, ММР-27) [86, 116, 142, 117, 227].

ММР-2 – это желатиназа А, которая экспрессируется в мезенхимальных клетках (фибробластах) в период развития и регенерации ткани и может синтезироваться нейтрофилами, макрофагами и моноцитами [167]. Уровень экспрессии ММР-2 постоянен и чаще не индуцируется цитокинами, поэтому необходим для ингибирования процесса ангиогенеза с ММР-9, при этом угнетается пролиферация и усиливается апоптоз клеток эндотелия [36, 88, 197]. ММР-2 при взаимодействии с ММР-9 активно участвует в деградации коллагена IV типа, который служит главным компонентом базальных мембран и желатина – денатурированного коллагена [36, 96]. Двойной эффект действия ММР-2 (провоспалительный и противовоспалительный) описывается различными исследователями [119, 117, 172].

ММР-9 – это желатиназа В, которая секретируется как профермент, а субстраты включают денатурированный коллаген I типа (желатин), а также нативные коллагены типов IV, V, VII, X и XI, фибриноген, витронектин, IL-1 и энтактин; источниками данного маркера являются кератиноциты, моноциты, лейкоциты, макрофаги и фибробласты [36, 86, 116, 167, 96]. ММР-9 активно участвует в процессах воспаления (совместно с ММР-2), ремоделирования тканей и репарации, мобилизации матрикс-связанных факторов роста и процессинга цитокинов, а также может обладать про- и противовоспалительной активностью [36, 142, 117]. Регуляция воспалительного процесса желатиназами осуществляется

с помощью процессинга цитокинов/хемокинов, ведь MMP-9 обладает стимулирующим эффектом, а MMP-2 ингибиторным эффектом в отношении воспаления. Согласно литературным данным [36, 88, 119, 167, 172], избыточная экспрессия MMP-9 отмечалась при различных патологических состояниях, особенно характеризующихся избыточным фиброзированием: идиопатический легочный склероз, бронхиальную астму, экспериментальный билиарный фиброз; экспрессия MMP-9 увеличивает в культурной среде альвеолярные макрофаги у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом, бронхиальной астмой, что ассоциируется с участием в развитии интраальвеолярного фиброза легочных структур. Известно о связи фактора роста эндотелия сосудов с MMP-9 — VEGF увеличивает продукцию MMP-9 в клетках различных типов, возможно, через процесс, захватывающий синтез протеина, который ведет к увеличению стабильности мРНК MMP-9 [108, 647, 142, 117, 227].

Тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ (TIMMP) являются белками небольшого размера, способными формировать нековалентные комплексы со многими членами семейства MMP [88, 197]. Концентрация TIMMP обычно зависит от концентрации MMP в тканях и внеклеточной жидкости, ограничивая таким образом протеолитическую активность в фокальном окооклеточном пространстве. TIMMP действуют как главные ингибиторы MMP в соединительных тканях за счет связывания в активном положении и формирования стабильного комплекса «фермент-ингибитор». Отмечено, что с наибольшей активностью TIMMP-2 ингибирует с MMP-2 и MMP-9 [36, 108], а также участвует в процессе стимулирования и пролиферации клеток, тканевой дифференцировке, а также в регулировании апоптоза и ингибировании ангиогенеза сосудов [64]. Активное взаимодействие VEGF-D, MMP-2, MMP-9 и TIMMP-2 может свидетельствовать об их участии в процессах регуляции коллагенового каркаса, фиброзирования и ангиогенеза легочной паренхимы [127, 142, 219], особенно у детей групп риска развития тяжелых РСВ-бронхиолитов, как ключевых ферментов метаболизма компонентов соединительной ткани.

Таким образом, роль матриксных металлопротеиназ, участвующих в различных физиологических и патологических процессах, требующих пролиферации и миграции клеток [27, 44, 127, 172], и фактора роста эндотелия сосудов D в развитии легочного сосудистого русла и интерстиция позволяет относить их к биологическим маркерам процессов ремоделирования легких у пациентов с повреждением легочной ткани различного генеза, в том числе у новорожденных детей с комплексом факторов риска тяжелого течения РСВ-ассоциированных инфекционных процессов.

1.6 Использование эхокардиографии в диагностике изменений легочного кровотока у детей раннего возраста

Легочная система кровообращения у детей, рожденных недоношенными, с РДС/БЛД характеризуется патологическим ростом сосудов с уменьшением количества мелких легочных артерий и изменением характера распределения сосудов в легких, что играет важную роль в патогенезе БЛД и осложняющей ее течение ЛГ [1, 119, 108]. Патофизиологические изменения компонентов системы легочного кровообращения характеризуются повышением сосудистого тонуса и вазореактивности, а также ремоделированием и угнетением роста сосудов, что подтверждается значительной вазоконстрикторной реакцией на острое и хроническое гипоксическое состояние [105, 192, 103]. Данные исследования с выполнением катетеризации сердца продемонстрировали, что даже при легкой гипоксии может быть значительное повышение давления в легочной артерии (ЛА) у детей грудного возраста с БЛД [1, 158, 154]. В США и Канаде (Pediatric Pulmonary Hypertension Network — PPHNet, 2017 г.), разработанные рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с ЛГ, ассоциированной с БЛД, четко указано, что начинать диагностику необходимо с неинвазивного метода — ЭхоКГ-исследования, а только потом применять катетеризацию сердца для исключения признаков тяжелой ЛГ [192, 154, 206]. ЭхоКГ-исследование для скрининга ЛГ у грудных и детей раннего возраста, рожденных недоношенными,

должно включать: 1) полную оценку анатомических структур с целью выявления аномалий, шунтов и легочных вен; 2) оценку размеров ПЖ, ЛЖ, гипертрофии, систолической и диастолической функции; 3) изучение положения межжелудочковой перегородки в систолу и диастолу; 4) определение скоростей регургитационных потоков на трехстворчатом клапане и клапане легочной артерии [115, 124].

Резюме

Иммунопрофилактика РСВ-инфекции позволяет значительно снизить заболеваемость РСВ-ИНДП у новорожденных детей групп высокого риска и детей первых 6 месяцев жизни. В то же время представляют научный и практический интерес вопросы влияния иммунопрофилактики РСВ, проводимой в младенческом возрасте, на респираторную заболеваемость, формирование рецидивирующих и хронических заболеваний органов дыхания у детей в более отдаленные периоды детства. Установление и научное обоснование связи между проведением иммунизации против РСВ у новорожденных и детей первого года жизни и частотой, характером бронхолегочных заболеваний в последующие годы — раннем, дошкольном периодах детства — будут способствовать совершенствованию подходов и методов в профилактике РСВ-инфекции в детском возрасте.

Глава 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Диссертационная работа выполнена на кафедре госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (зав. кафедрой — д.м.н., профессор И.В. Вахлова). Набор клинического материала проводили на базе ГАУЗ СО «ОДКБ» г. Екатеринбурга (главный врач — О.Ю. Аверьянов). Набор пациентов осуществляли в отделениях патологии новорожденных Областного перинатального центра (начальник отдела — М.Е. Пруткин) и детского консультативно-диагностического центра (зав. отделением — Ю.С. Егорова); отдела клинической иммунологии (зав. отделением — к.м.н. Е.В. Власова). Исследования лабораторных параметров проводили в клинко-диагностической лаборатории ГАУЗ СО «ОДКБ» (зав. лабораторией — д.б.н. И.А. Пашнина).

Работа выполнялась в три этапа. На 1-ом этапе было проведено ретро- и проспективное когортное исследование. С учетом критериев включения и невключения нами формировались группы наблюдения детей в возрасте от 0 до 1 года жизни. Дети наблюдались в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) и отделения патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПН и НД) областного перинатального центра (ОПЦ) ГАУЗ СО «ОДКБ» г. Екатеринбурга. Проводилась оценка здоровья новорожденных с анализом течения антенатального периода, антропометрических показателей, оценки по шкале APGAR при рождении, заболеваний неонатального периода. В отделе клинической иммунологии продолжалась работа с регистром детей, подлежащих иммунопрофилактике РСВ после выписки из стационара, родившихся в ОПЦ и из межмуниципальных центров (ММЦ) Свердловской области (СО). Анализировались данные сводных отчетов о численности детей СО, которым была проведена иммунизация против РСВ-инфекции (согласно приказам Минздрава Свердловской области № 900-п от 23.09.2009, № 307-п от 02.03.2017,

№ 2277-п от 09.12.2020, № 2929-п от 19.12.2022, № 9-п от 13.01.2025).

На 2-ом этапе проведено проспективное когортное исследование с формированием групп наблюдения детей от 1 до 3 лет жизни в амбулаторных условиях Детского консультативно-диагностического центра (ДКДЦ), включавшие комплексную оценку здоровья детей в соответствии с целью и задачами исследования.

На 3-ем этапе осуществлялась оценка взаимосвязей особенностей клинического течения и лабораторно-инструментальных показателей у детей групп риска в зависимости от проведения иммунопрофилактики.

2.2 Описание групп исследования

В исследовании участвовало 337 детей, из которых были сформированы следующие группы наблюдения: основная группа 1 ($n = 225$) — недоношенные дети, получившие иммунопрофилактику РСВ-инфекции моноклональными антителами; основная группа 2 ($n = 97$) — недоношенные дети, не получавшие иммунизацию; контрольная группа ($n = 15$) — доношенные дети I и II групп здоровья. Дети группы 1 ($n = 225$) были разделены в зависимости от количества полученных инъекций (И) моноклональных антител к РСВ (паливизумаба): подгруппу 1А составили 75 детей, получивших 1–2 инъекции (1–2 И); подгруппу 1В — 150 детей, получивших 3–5 инъекций (3–5 И).

Общими критериями включения для всех групп исследования являлись возраст 1–3 года жизни, подписанное добровольное согласие законных представителей (родителей). Для основной группы 1 критерием включения являлось проведение пассивной иммунопрофилактики; для основной 2 группы — дети, не получавшие иммунопрофилактику; для контрольной группы — дети I и II групп здоровья, родившиеся доношенными.

Общими критериями невключения являлись отказ законных представителей (родителей) от участия в исследовании; дети до 1 года и старше 3-х лет; для основной группы 1 и 2 — дети, рожденные доношенными; для контрольной группы — дети с III, IV, V группами здоровья.

На этапе лабораторного обследования у 77 детей основной группы (группа 1 — 44; группа 2 — 33) определяли содержание MMP-2, MMP-9, TIMMP-2 (ng/ml) и у 92 детей (группа 1 — 44; группа 2 — 33; контрольная группа — 15) определяли VEGF-D (pg/ml).

Информированное согласие было получено от законных представителей (родителей) пациентов в возрасте 1–3 лет в соответствии с Федеральным законом № 323 от 21.11.2011 «Основы законодательства РФ об охране здоровья граждан».

Дизайн диссертационного исследования для решения поставленных задач представлен на рисунке 2.

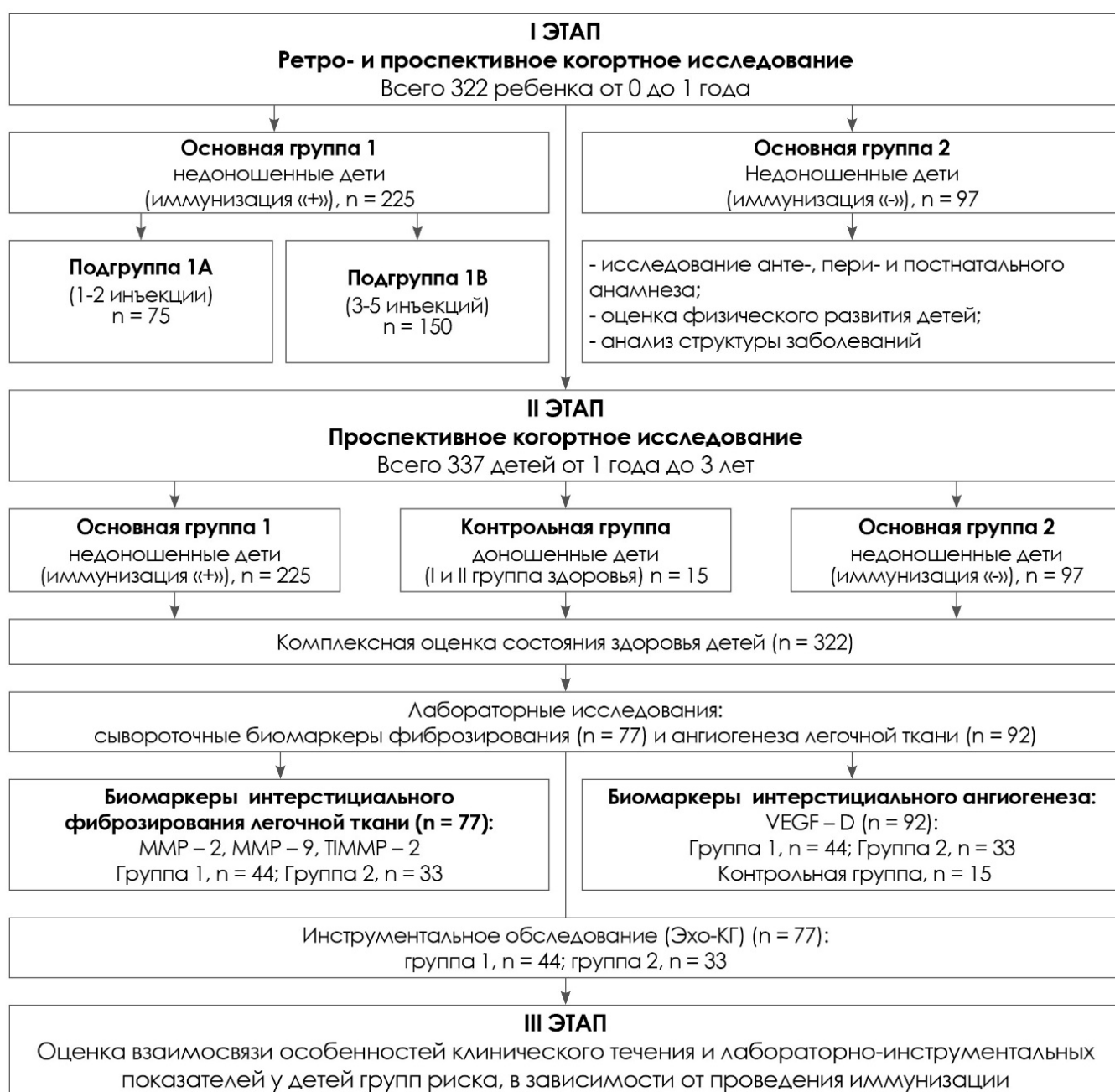


Рисунок 2 — Дизайн исследования

2.3 Методы оценки здоровья детей

Комплексную оценку состояния здоровья детей проводили в соответствии с приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30.12.2003 № 621 «О комплексной оценке состояния здоровья детей» и от 10.08.2017 № 514н «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних». Оценка здоровья включала анализ первичной медицинской документации (выписки из родильного дома, истории развития ребенка (форма 112-у), истории болезни).

Работа с медицинской документацией, пациентами и их законными представителями, забор биологического материала для исследования обсуждены и одобрены Локальным этическим комитетом организации, где проводилось исследование (ГАУЗ СО «ОДКБ» г. Екатеринбурга, ул. Серафимы Дерябиной, д. 32, протокол № 71 от 22.02.2022 г.).

Детям основной группы 1 в соответствии с регламентирующими документами (приказом Минздрава России от 20.12.2012 № 1127-н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи детям при специфической профилактике острых респираторных инфекций»; приказами Минздрава Свердловской области от 23.09.2009 № 900-п «О совершенствовании организации медицинской помощи больным в условиях дневного стационара»; от 02.03.2017 № 307-п «О профилактике респираторно-синцитиальной инфекции у детей, проживающих в Свердловской области»; от 09.12.2020 № 2277-п «О профилактике респираторно-синцитиальной инфекции у детей, проживающих в Свердловской области»; от 19.12.2022 № 2929-п «О профилактике респираторно-синцитиальной инфекции у детей, проживающих в Свердловской области»; от 13.01.2025 № 9-п «О профилактике респираторно-синцитиальной инфекции у детей, проживающих в Свердловской области») была проведена пассивная иммунопрофилактика.

Критериями отбора детей для проведения иммунизации в условиях дневного стационара являлись:

1) дети, рожденные в сроке гестации менее 35 недель, возраст которых на момент назначения курса иммунопрофилактики в эпидемический сезон препаратом «Паливизумаб» составлял не более 6 месяцев;

2) дети в возрасте до 1 года с бронхолегочной дисплазией (БЛД) средней и тяжелой степени тяжести, которым в течение последних 6 месяцев перед началом эпидемического периода требовалось стационарное лечение;

3) дети в возрасте до 1 года до оперативного вмешательства по поводу гемодинамически значимых врожденных пороков сердца (гзВПС) и сосудов в эпидемический период.

Клиническое обследование детей раннего возраста включало оценку физического развития, объективное исследование по органам и системам, оценку частоты и структуры заболеваний. При постановке клинических диагнозов использовали Международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятую 43-й Всемирной ассамблеей здравоохранения МКБ-10 (МКБ-10). Постановку диагнозов РДС, БЛД, ИЗЛ, пневмония, БОС проводили в соответствии с критериями Российской классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Кратность осмотров для исследования на втором и третьем годах составляла 1 раз в 6 месяцев.

Физическое развитие (ФР) оценивали у обследуемых детей до 2 лет (68 месяцев) с помощью международных стандартов роста INTERGROWTH-2 (<https://intergrowth21.com/intergrowth-21st-applications-calculators>), а после 2-х лет — по центильным таблицам и Z-score критериям (<http://www.who.int/childgrowth/software/ru/>).

Оценка ФР базировалась на измерении длины и массы тела, сравнении измеренных показателей согласно Методическим рекомендациям НМИЦ эндокринологии, 2017 г. (<https://alfa-endo.ru/wp-content/uploads/2025/04/posobie>) (Таблица 1).

В возрасте 1–3 лет у всех исследуемых детей ($n = 322$) проводили оценку частоты и структуры заболеваний органов дыхания (ОРЗ); считали среднее

количество случаев ОРЗ за год (сумма случаев ОРЗ за 1, 2 и 3 годы жизни / кол-во детей); считали повторные эпизоды бронхиальной обструкции (при количестве более 3 в год) и внебольничные пневмонии с подтверждением визуализирующих методов исследования (рентгенологическое исследование и/или компьютерная томография органов грудной клетки).

Таблица 1 — Оценка показателей ФР в соответствии с Методическими рекомендациями НМИЦ эндокринологии (Москва, 2017 г.)

Длина тела, см	Низкорослость	SDS: < -2 Sd
	Ниже среднего	SDS: от -1 до -2 Sd
	Средняя / норма	SDS: от -1 до +1 Sd
	Выше среднего	SDS: от +1 до +2 Sd
	Высокорослость	SDS: > +2 Sd
Масса тела, кг	Недостаточность питания	SDS: < -2 Sd
	Пониженное питание	SDS: от -1 до -2 Sd
	Средняя / норма	SDS: от -1 до +1 Sd
	Повышенное питание	SDS: от +1 до +2 Sd
	Ожирение	SDS: > +2 Sd

2.4 Лабораторные методы исследования

Исследование маркеров фиброзирования (MMP-2, MMP-9, TIMMP-2) и ангиогенеза (VEGF-D) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием диагностических наборов реактивов ELISA Kit for MMP-2, ELISA Kit for MMP-9, ELISA Kit for TIMMP-2, ELISA Kit for VEGF-D (Cloud-Clone Corp. USA/США, Китай) согласно инструкции производителя. Полученные результаты уровней MMP-2, MMP-9, TIMMP-2 выражались в ng/ml; VEGF-D — в pg/ml.

Принцип ИФА ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) основан на качественном и количественном определении антигена посредством его послойного связывания (твердофазный «сэндвич»-вариант энзимсвязанного иммуносорбентного анализа) со специфичными к нему антителами.

Уровень исследуемых маркеров в сыворотке крови определяли по калибровочной кривой, которая строилась с использованием стандартных растворов с известной концентрацией, прилагаемых к набору реактивов.

Референсные значения уровней MMP-2, MMP-9, TIMMP-2 у детей возрастной группы 1–2 года были взяты из доступной литературы [36].

Учитывая отсутствие референсных значений VEGF-D, для оценивания у детей основной группы исследования использовали значения, полученные в контрольной группе.

Забор крови для исследований уровней VEGF-D, MMP-2, MMP-9, TIMMP-2 производили путем пункции локтевой вены в вакуумные пробирки, содержащие активатор свертывания для получения сыворотки («Здравмедтех», Россия). Для получения сыворотки кровь центрифугировали 15 минут при 3000 об./мин., после сыворотку разливали на аликвоты в полипропиленовые микропробирки (Sarstedt, Германия) и хранили при -80°C до момента проведения исследований, сыворотку крови размораживали непосредственно перед исследованием. Метод основан на принципе взаимодействия «антиген-антитело» с дальнейшим определением данного комплекса. Считывание оптической плотности проводили на планшетном фотометре Multiskan – Labsystems, Финляндия.

Инструментальные методы исследования

В возрасте 1–3 лет у исследуемых детей ($n = 77$) применяли неинвазивный скрининговый метод — эхокардиографию (Эхо-КГ/УЗИ сердца и сосудов) на аппарате PHILIPS Affiniti 50 для диагностики легочной гипертензии согласно современным российским и европейским рекомендациям, принятым Институтом изучения заболеваний сосудов легких. В основу нормативных значений были приняты параметры Echocardiography. A practical guide for reporting and interpretation. Third edition [198].

2.5 Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка материала исследования осуществлялась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2011 и Statistica 10 (StatSoftInc., США).

Нормальность распределения количественных признаков проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для анализа переменных с нормальным распределением рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение $M(SD)$, минимальное и максимальное значения; для переменных с непараметрическим распределением — $Me (Q1-Q3)$. Сравнительный анализ для параметрических переменных проводили с использованием критерия Стьюдента, для непараметрических — Манна Уитни. Признаки со значительными отклонениями от нормальности описаны в виде медианы и квартилей: $Me (Q1-Q3)$.

Частоты признаков выражались в виде абсолютных значений (n) и долей (%). При сравнительном анализе качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона (если частота признака составляла более 5). Оценку связи проводили с использованием рангового корреляционного анализа Спирмена, линейного анализа Пирсона.

Рассчитывали показатели атрибутивного риска (AP , %), показатели отношения шансов ($OШ$ или OR от odds ratio) с расчетом 95 % ДИ, атрибутивную пропорцию ($АП\%$). Аtribuтивную пропорцию рассчитывали по формуле $АП = ((OШ-1) / OШ) \times 100 \%$ (Kelmanson I.A. Printsipy dokazatel'noi pediatrii. Sankt-Peterburg: Foliant, 2004).

Для демонстрации размера эффекта в исследовании «случай-контроль» использовали расчет показателей AP %, $OШ$ [95 % ДИ], $АП$ %.

Глава 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУПП НАБЛЮДЕНИЯ

3.1 Клинико-анамнестическая характеристика детей основной группы наблюдения в периоде новорожденности

Основная группа наблюдения ($n = 322$) была разделена на 2 группы. Группу 1 составили 225 детей, получавшие курсы иммунопрофилактики инфекции против РСВ, группу 2 — 97 детей, не получавшие иммунопрофилактику.

При анализе по гендерному признаку отличия в группах отсутствовали: в 1 группе мальчиков было 44,9 % ($n = 101$), девочек — 55,1 % ($n = 124$); во 2 группе — 47,4 % ($n = 46$) и 52,6 % ($n = 51$) соответственно. Беременность матерей всех исследуемых детей приходилась на женщин среднего возраста — 27,4 (11,7) года, (min — 19, max — 45), среднее количество беременностей составило 2,7 (1,9), (min — 1, max — 9), количество родов — 1,7 (1,0), (min — 1, max — 6). Возраст и акушерский анамнез у матерей групп наблюдения не отличался (Таблица 2).

Таблица 2 — Акушерский анамнез у матерей групп сравнения

Признак	Основная группа			p
	Всего, n = 322	Группа 1, n = 225	Группа 2, n = 97	
	M(SD)			
Возраст матерей на момент родов, лет	27,4 (11,7)	25,2 (10,3)	23,7 (9,8)	0,752
Количество беременностей	2,7 (1,9)	2,6 (1,8)	2,5 (2,1)	0,374
Количество родов	1,7 (1,0)	2,3 (1,2)	1,8 (0,7)	0,061

У матерей групп наблюдения отягощенный акушерский анамнез (ОАА) был отмечен в 100 % случаев ($n = 322$), из которых у 33 % ($n = 106$) были

самопроизвольные выкидыши, у 48 % (n = 155) — искусственное прерывание беременности, у 19 % (n = 61) — антенатальная гибель плода.

Осложненное течение настоящей беременности было в 100 % случаев: синдром задержки развития плода (СЗРП) — у 42 % (n = 135), преэклампсия — у 35,1 % (n = 113), анемии тяжелой степени — у 22,9 % (n = 74) женщин. Более половины детей (67,4 %; n = 217) были рождены путем кесарева сечения. В 1 группе значимо чаще встречались СЗРП ($p < 0,001$) и анемия ($p < 0,049$), чем во 2 группе (Таблица 3).

Таблица 3 — Характеристика течения ante- и интранатального периодов

Признак	Основная группа			p (χ^2)
	Всего, n = 322	Группа 1, n = 225	Группа 2, n = 97	
	n (%)			
ОАА (Z35.2)	322 (100)	225 (100)	97 (100)	1,000
Преэклампсия (O14)	113 (35,1)	72 (48)	41 (42,3)	0,378
Анемии тяж.ст. (O99.0)	74 (22,9)	38 (25,3)	36 (37,1)	0,049
СЗРП (P05)	135 (42)	109 (48,4)	26 (26,8)	0,001
Оперативные роды	217 (67,4)	146 (64,9)	71 (73,2)	0,145

Гестационный возраст детей при рождении варьировал от 24⁰ до 33⁶ недель, средний возраст составил 26,7 (2,3) недель. Гестационный возраст у детей 1 группы был значимо меньше (Таблица 4).

Таблица 4 — Гестационный возраст в основной группе

Признак	Основная группа			p =
	Всего, n = 322	Группа 1, n = 225	Группа 2, n = 97	
	Me [Q ₁ - Q ₃]			
Гестационный возраст, недель	27,0 [24,0-33,0]	26,0 [24,0-30,0]	28,0 [24,0-33,0]	0,001

У всех детей медиана массы при рождении составила 925 [490–1190] гр., длины — 33,0 [23,0 – 39,0] см, окружности головы — 25,0 [20,0–33,0] см. У детей 1 группы масса и длина тела при рождении были значимо ниже, чем во 2 группе (Таблица 5).

Таблица 5 — Антропометрические показатели при рождении

Признак	Основная группа			p =
	Всего, n = 322	Группа 1, n = 225	Группа 2, n = 97	
	Me [Q ₁ - Q ₃]			
Масса при рождении, г	925 [490-1190]	910 [490-1100]	929 [530-1190]	0,047
Длина при рождении, см	33,0 [23,0-39,0]	33,0 [23,0-37,0]	35,0 [24,0-39,0]	0,016
Окружность головы, см	25,0 [20,0-33,0]	24,0 [20,0-30,0]	26,0 [21,0-33,0]	0,435

Более половины детей имели ЭНМТ 81 % (n = 261), соответственно ОНМТ — 19 % (n = 61).

У детей с ЭНМТ медиана массы тела составляла 800 [510-950] гр., длины — 26,5 [24,0 – 31,0] см, окружности головы — 23,0 [21,0–25,0] см; у детей с ОНМТ медиана массы тела — 1098 [1050–1200] гр., длины — 34,5 [32,5–37,5] см, окружности головы — 25,0 [22,0–27,0] см. Количество детей с ЭНМТ было значимо выше в группе 1 (85,8 %); $p < 0,001$ (Таблица 6).

Таблица 6 — Количество детей с ЭНМТ и ОНМТ

Признак	Основная группа			p (χ ²)
	Всего, n = 322	Группа 1, n = 225	Группа 2, n = 97	
	n (%)			
ЭНМТ	261 (81)	193 (85,8)	68 (70)	0,001
ОНМТ	61 (19)	32 (14,2)	29 (30)	

Большинство детей (315 / 322 / 97,8 %) родились в состоянии гипоксии с оценкой по шкале APGAR на 1-й минуте менее 6 баллов. К основным причинам респираторных нарушений в неонатальном периоде относились: синдром дыхательных расстройств — 311 / 322 / 96,5 % детей, врожденная пневмония — 65 / 322 / 20,2 %, ишемически-гипоксическое поражение ЦНС — 301 / 322 / 93,4 % и морфофункциональная незрелость ЦНС — 242 / 322 / 75,1 % детей.

Средний балл оценки по шкале APGAR на 1-й минуте составил 4,0 (1,37) балла, на 5-й минуте — 6,0 (0,88) балла; $p < 0,001$.

На 1-й минуте количество детей с крайне тяжелым состоянием (1–3 балла) составило 40,4 % ($n = 130$), с тяжелым состоянием (4–5 баллов) — 57,4 % ($n = 185$) и состоянием средней тяжести (6–7 баллов) — 2,2 % ($n = 7$). К 5-й минуте число детей с гипоксией 1–3 балла значительно снижалось до 4,3 % ($p < 0,001$), соответственно, количество детей с тяжелой и средней степенью тяжести гипоксии возросло, особенно это прослеживалось при гипоксии 6–7 баллов (с 2,2 % до 30,4 %); $p < 0,001$. При сравнительном анализе частоты показателей по шкале APGAR на 1-й минуте после рождения в группе 1 значительно чаще регистрировалась крайне тяжелая степень гипоксии, чем в группе 2 (Таблица 7).

В двух третях случаев (215 / 322 / 66,7 %) применялись 1–2 дозы экзогенного сурфактанта (курсурф, сурфактант BL) эндотрахеально в первые часы после рождения. Начало ИВЛ приходилось на период с первых минут до первых суток жизни, средняя продолжительность ИВЛ составляла 22,5 (3,4) дня. Средняя суточная длительность кислородной зависимости в послеродовом периоде у новорожденных составила 30,3 (4,7) суток.

В родильном зале сразу после рождения дети основной группы требовали интенсивных реанимационных мероприятий и перевода на ИВЛ в 84,7 % ($n = 273$) случаев, из них 76,7 % ($n = 247$) детей были госпитализированы в ОРИТ для дальнейшего проведения пролонгированной ИВЛ и/или СРАР.

При сравнительном анализе дети 1 группы значительно чаще в родильном зале требовали перевода на ИВЛ с дальнейшей респираторной поддержкой в ОРИТН и оксигенотерапией с концентрацией кислорода более 21 % в течение 28 суток, чем во 2 группе (Таблица 8).

Таблица 7 — Характеристика показателей по шкале APGAR

Признак		Всего, n = 322	Группа 1, n = 225	Группа 2, n = 97	p(χ2)
		n (%)			
1	На 1-ой мин., 1-3 б.	130 (40,4)	107 (47,5)	23 (23,7)	0,001
2	На 1-ой минуте, 4-5 б.	185 (57,4)	129 (57,3)	56 (57,7)	0,948
3	На 1-ой минуте, 6-7 б.	7 (2,2)	4 (1,7)	3 (3,1)	0,458
4	На 5-ой минуте, 1-3 б.	14 (4,3)	9 (4)	5 (5,2)	0,642
5	На 5-ой минуте, 4-5 б.	210 (65,2)	150(66,7)	60 (61,8)	0,406
6	На 5-ой минуте, 6-7 б.	98 (30,4)	66 (29,3)	32 (33)	0,513
p(χ2)		1, 4 < 0,001 2, 5 = 0,044 3, 6 < 0,001	-	-	-

Таблица 8 — Интенсивная терапия в родильном зале в основной группе

Признак	Всего, n = 322	Группа 1, n = 225	Группа 2, n = 97	p(χ ²)
	n (%)			
Перевод на ИВЛ в родзале	273 (84,7)	204 (90,6)	69 (71,1)	0,001
Перевод в ОРИТН на ИВЛ/СРАР	247 (76,7)	192 (85,3)	55 (56,7)	0,001
Терапия O ₂ >21 % в течение 28 сут. и >	147 (45,6)	115 (51,1)	46 (33)	0,003

В структуре патологических состояний в раннем и позднем неонатальном периоде у всех детей основной группы наиболее часто встречались: синдром дыхательных расстройств — 96,5 % (n = 311), ишемически-гипоксическое нарушение ЦНС — 93,4 % (n = 301), анемия новорожденных — 91 % (n = 293), ретинопатия — 88,5 % (n = 285). К концу неонатального периода 70,5 % (n = 227) детей сформировали бронхолегочную дисплазию (БЛД). Сравнительный анализ выявил в группе 1 значимое преобладание анемии тяжелой степени — 93,3 % и 85,6 % (p = 0,026), ВЖК — 25,3 % и 10,3 % (p = 0,003) и тенденцию к более частому развитию неонатальной желтухи в сравнении с группой 2 (p = 0,076) (Таблица 9).

Таблица 9 — Характеристика заболеваний неонатального периода

Признак (МКБ-10)	Всего, n = 322	Группа 1, n = 225	Группа 2, n = 97	p (χ ²)
	n (%)			
Недоношенность (P07.0)	322 (100)	225 (100)	97 (100)	1,000
Синдром дыхательных расстройств (P22.0)	311 (96,5)	218 (96,8)	93 (96)	0,647
Врожденная пневмония (P23.0)	65 (20,2)	45 (20)	20 (20,6)	0,900
Бронхолегочная дисплазия, ДН 1-2 ст., (> 28 дн.) (P27.1)	227 (70,5)	161 (71,5)	66 (68)	0,526
Двусторонний пневмоторакс (P25.1)	68 (21,1)	53 (23,5)	15 (15,5)	0,103
Анемия НР тяж.ст. (P 61.2)	293 (91)	210 (93,3)	83 (85,6)	0,026
Неонатальная желтуха (P59)	47 (14,6)	38 (16,8)	9 (9,3)	0,076
Сепсис новорожденного (P36.3)	51 (16)	40 (17,7)	11 (11,3)	0,147
Ишемически-гипоксическое нарушение ЦНС (P91.0)	301 (93,4)	213 (94,6)	88 (91)	0,189
Морфофункциональная незрелость ЦНС (P07.0)	242 (75,1)	174 (77,3)	68 (70,1)	0,169
Внутрижелудочковые кровоизлияния (P52.0)	67 (20,8)	57 (25,3)	10 (10,3)	0,003
ВПС: ОАП, ДМЖП (Q25.0)	97 (30,1)	65 (28,8)	32 (33)	0,462
Нарушение микрофлоры кишечника (P78.3)	165 (51,2)	122 (54,2)	43 (44,3)	0,104
Некротизир-й энтероколит (P77)	58 (18)	37 (16,4)	21 (21,6)	0,265
Транзиторная иммунная недостаточность (D84.9)	216 (67,1)	155 (69)	61 (63)	0,293
Ретинопатия НР (H35.0)	285 (88,5)	203 (90,2)	82 (84,5)	0,143

Таким образом, дети основной группы риска по развитию тяжелой РСВ-инфекции имели отягощенный антенатальный период в 100 % случаев. В основной группе 1 значимо чаще встречались дети с крайне тяжелой степенью гипоксии, с более низким гестационным возрастом при рождении, с ЭНМТ, с дыхательными нарушениями, требующими интенсивной респираторной

поддержки с оксигенотерапией и госпитализации в ОРИТН, чем во 2-й группе. Характеристика заболеваний в неонатальном периоде продемонстрировала значимое преобладание внутрижелудочковых кровоизлияний и анемии тяжелой степени у новорожденных из основной группы 1 в сравнении со 2-й. Анализ частоты постановки диагноза БЛД у исследуемых детей не выявил отличий (71,5 % — в 1 группе, 68 % — во 2 группе; $p = 0,526$).

3.2 Сравнительная клиническая характеристика детей основной группы в периоде раннего возраста (1–3 года)

Средний возраст детей основной группы ($n = 322$) составил 2,3 (0,95) года (min — 1,0, max — 3,8). При оценке физического развития было установлено, что 47,8 % детей имели показатели роста ниже среднего, 44,7 % ($n = 144$) — пониженное питание.

Более половины (52,1 %) детей имели средний рост и (55,2 %) среднюю массу тела. Дети с показателями роста выше среднего, высокорослостью и низкорослостью, с повышенным питанием, с ожирением и недостаточным питанием отсутствовали. При сравнении показателей ФР у детей двух групп в периоде раннего возраста значимых различий выявлено не было (Таблица 10).

Анализ структуры заболеваний у наблюдаемых детей выявил высокую частоту встречаемости резидуальной церебральной недостаточности (темповая задержка речевого и статико-моторного развития, миотонический синдром с поздним восстановительным периодом, легкая пирамидная недостаточность в нижних конечностях, церебральная недостаточность) — 312 / 322 / 96,8 %, БЛД (у детей до 2-х лет) / ИЗЛ (у детей от 2 до 3 лет) — 217 / 322 / 67,4 %, эпизодов бронхиальной обструкции — 189 / 322 / 58,7 %.

Сравнительный анализ выявил значимо более высокую частоту повторных эпизодов бронхиальной обструкции (соответственно 77,3 % и 50,6 %; $p < 0,001$) и частоту БЛД/ИЗЛ (соответственно 81,4 % и 61,3 %; $p < 0,001$) у детей, не получивших иммунопрофилактику (Таблица 11).

Таблица 10 — Физическое развитие у детей групп наблюдения, абс. (отн.)

Физическое развитие	Всего, n = 322	1 групп, n = 225	2 группа, n = 97	p (χ ²) =
	n (%)			
Рост, см				
Высокорослость / SDS:> +2 Sd	0	0	0	-
Выше среднего / SDS: от +1 до +2 Sd	0	0	0	-
Средний / SD: от -1 – +1 Sd	168 (52,1)	117 (52)	51 (52,5)	0,925
Ниже среднего / SD: от -1 – -2 Sd	154 (47,8)	108 (48)	46 (47,5)	
Низкорослость / SD: < -2 Sd	0	0	0	-
Масса тела, кг				
Ожирение / SDS:> +2 Sd	0	0	0	-
Повышенное питание/SDS: от -1 до -2 Sd	0	0	0	-
Средняя / SDS: от -1 до +1 Sd	178 (55,2)	130 (57,8)	48 (49,5)	0,170
Пониженное питание/ SDS: от -1 до -2 Sd	144 (44,7)	95 (42,2)	49 (50,5)	
Недостаточность питания / SDS: < -2 Sd	0	0	0	-

Таблица 11 — Сравнительная характеристика заболеваний в основной группе
в периоде раннего возраста (от 1 до 3 лет)

Признак (МКБ-10)	Всего, n = 322	Группа 1, n = 225	Группа 2, n = 97	p(χ2) =
	n (%)			
Резидуальная церебральная недостаточность (G 93)	312 (96,8)	216 (96)	96 (99)	0,159
Повторные эпизоды (> 3 раз в год) бронхиальной обструкции (J40)	189 (58,7)	114 (50,6)	75 (77,3)	0,001
БЛД / ИЗЛ (J84)	217 (67,4)	138 (61,3)	79 (81,4)	0,001
Врожденные пороки сердца: ДМЖП, ДМПП, ОАП (Q20)	85 (26,4)	64 (28,4)	21 (22)	0,205
Транзиторные иммунодефицитные состояния (D84)	183 (56,8)	124 (55,1)	59 (61)	0,343
Дефицитная анемия (D50)	162 (50,3)	117 (52)	45 (46,4)	0,356
Нарушения аккомодации и рефракции (H52)	119 (37)	88 (39,1)	31 (32)	0,223

Частота ОРЗ ВДП составляла 68,6 %, НДП — повторные эпизоды (> 3 раз в год) бронхиальной обструкции — 58,7 %, внебольничной пневмонии — 25,7 %; у 24 % детей не было зарегистрировано случаев заболеваний дыхательной системы.

При сравнительном анализе во 2 группе была значимо более высокой доля детей с ОРИ, эпизодами бронхиальной обструкции и внебольничной пневмонией, чем в 1 группе; дети, не имевшие ни одного случая ОРЗ за два года жизни, достоверно чаще регистрировались в 1 группе (Таблица 12).

Таблица 12 — Частота ОРЗ у детей раннего возраста в основной группе

Признак	Всего, n = 322	Группа 1, n = 225	Группа 2, n = 97	p(χ ²) =
	n (%)			
ОРИ	221 (68,6)	132 (58,6)	89 (91,7)	0,001
Повторные эпизоды (>3 раз в год) бронхиальной обструкции	189 (58,7)	114 (50,6)	75 (77,3)	0,001
Внебольничная пневмония	83 (25,7)	45 (20)	38 (39,2)	0,001
Дети, не имевшие ни одного случая ОРЗ за 1, 2 и 3 годы жизни	77 (24)	65 (28,8)	12 (12,4)	0,002

Таким образом, отсутствие иммунопрофилактики на первом году жизни у недоношенных детей увеличивало риск развития повторных эпизодов (> 3 раз в год) бронхиальной обструкции в возрасте 1–3 лет в 3,31 раза (ОШ = 3,31 [1,93–5,70]) (Таблица 13). Показатель атрибутивной (этиологической) пропорции практически составил 70 % (АП % = 69,9 %), что означает следующее: если отсутствие иммунизации против РСВ на 1-ом году жизни имеет причинную значимость с точки зрения риска частых эпизодов бронхиальной обструкции в возрасте от 1 до 3 лет, то среди детей с отсутствием иммунопрофилактики в 69,9 % случаев повторные эпизоды бронхиальной обструкции связаны с изолированным влиянием фактора отсутствия иммунизации против РСВ-инфекции (Таблица 13).

Отсутствие иммунопрофилактики на 1-ом году жизни у недоношенных детей увеличивало риск развития внебольничных пневмоний в возрасте 1–3 лет в 2,57 раза (ОШ = 2,57 [1,53–4,34]). Показатель АП % составил 61,2 %, означающий, что у 61,2 % детей, не имевших РСВ-иммунопрофилактику в анамнезе и заболевших пневмонией в возрасте 1–3 лет, возникновение пневмонии имело причинно-следственную связь с изолированным влиянием фактора отсутствия иммунизации против РСВ (Таблица 13).

Таблица 13 — Связь между иммунопрофилактикой и частотой развития ОРЗ НДП у детей основной группы

Фактор	Признак, n/total/ %		p(χ^2)	АР, % 95 % ДИ	ОШ; 95 % ДИ	АП %
	Группа 2 (имм. «-»), n = 97	Группа 1 (имм. «+»), n = 225				
Повторные эпизоды бронхиальной обструкции, n = 189	75/97/77,3	114/225/50,6	0,001	26,7 4,8-49,5	3,31 1,93-5,70	69,9
Внебольничная пневмония, n = 83	38/97/39,2	45/225/20	0,001	19,2 1,7-34,3	2,57 1,53-4,34	61,2
БЛД / ИЗЛ, n = 217	79/97/81,4	138/225/61,3	0,001	20,1 1,3-41,6	2,76 1,55-4,93	63,9

Отсутствие иммунопрофилактики на 1-ом году жизни у недоношенных детей увеличивало риск развития БЛД/ИЗЛ в возрасте 1–3 лет в 2,76 раза (ОШ = 2,76 [1,55-4,93]). Показатель АП % составил 63,9 %, означая, что у 63,9 % детей, не имевших иммунопрофилактику инфекции против РСВ в анамнезе и заболевших БЛД/ИЗЛ в возрасте 1–3 лет, возникновение БЛД/ИЗЛ имело причинно-следственную связь с изолированным влиянием фактора отсутствия иммунизации против РСВ (Таблица 13).

3.3 Сравнительная характеристика детей групп наблюдения в периоде раннего возраста в зависимости от завершенности иммунопрофилактики в первый год жизни

Дети основной группы 1 были разделены на 2 подгруппы в зависимости от количества полученных инъекций (И) моноклональных антител к РСВ (паливизумаб): подгруппу 1А составили 75 детей, получивших от 1 до 2 инъекций (1–2 И), подгруппу 1В — 150 детей, получивших от 3 до 5 инъекций (3–5 И).

Среднее количество случаев ОРЗ за год значимо было больше в подгруппе 1А — 1,7 (0,4), чем в подгруппе 1В — 0,5 (0,1); $p = 0,031$. Также отмечено, что среднее число случаев ОРЗ значимо преобладало во 2 основной группе — 2,7 (0,6) — в сравнении с подгруппами 1А и 1В (Таблица 14).

Таблица 14 — Среднее число случаев ОРЗ у детей за 1 год, M(SD)

Признак	Всего, n = 322	Группа 1, n = 255		Группа 2, n = 97	p
		Подгруппа 1А, n = 75	Подгруппа 1В, n = 150		
		1	2	3	
Число случаев ОРЗ за 1 год	2,3 (0,5)	1,7 (0,4)	0,5 (0,1)	2,7 (0,6)	$_{1,2} = 0,031$ $_{1,3} < 0,001$ $_{2,3} = 0,000$

Доказано значимое снижение ОРЗ с увеличением количества полученных инъекций препарата «Паливизумаб» (Таблица 15).

Установлено значимое преобладание числа детей с повторными эпизодами (≥ 3 за год) бронхиальной обструкции и пневмониями в подгруппе 1А в сравнении с детьми подгруппы 1В. Кроме того, показано, что число случаев ОРИ, повторных эпизодов бронхообструкций и внебольничной пневмонии значимо было более высоким у неиммунизированных детей (2 группа), чем у иммунизированных в подгруппах 1А и 1В (Таблица 16).

Обращает на себя внимание тот факт, что частота случаев ОРИ, повторных эпизодов бронхиальной обструкции и внебольничной пневмонии у детей подгруппы 1А (незавершенный курс, 1–2 И) не имела отличий с детьми из 2 группы (не получивших иммунизацию) — 86,6 % и 91,7 % ($p = 0,280$), 64 % и 77,3 % ($p = 0,055$) и 28 % и 39,2 % соответственно ($p = 0,126$) (Таблица 16).

Таблица 15 — Среднее число случаев ОРЗ за год у детей основной группы 1 ($n = 225$) в зависимости от количества инъекций паливизумаба

Признак	Количество инъекций (И)					p =
	1 И, n = 44	2 И, n = 31	3 И, n = 85	4 И, n = 45	5 И, n = 20	
	M(SD)					
Среднее число случаев ОРЗ за один год в возрасте 1–3 лет	1,7 (0,4)	1,64 (0,3)	1,05 (0,2)	0,51 (0,1)	0 (0)	¹⁻² 0,002 ¹⁻³ 0,001 ¹⁻⁴ 0,000 ¹⁻⁵ 0,000

Таблица 16 — Число детей с ОРЗ ВДП и НДП у детей раннего возраста в группах сравнения в зависимости от иммунопрофилактики

Признак	Всего, n = 322	Группа 1, n = 255		Группа 2, n = 97	p
		Подгруппа1А, n = 75	Подгруппа1В, n = 150		
	n (%)				
		1	2	3	
ОРИ	221 (68,6)	65 (86,6)	67 (44,6)	89 (91,7)	^{1,2} < 0,001 ^{2,3} < 0,001 ^{1,3} = 0,280
Повторные эпизоды бронхо- обструкций	189 (58,7)	48 (64)	66 (44)	75 (77,3)	^{1,2} = 0,005 ^{2,3} < 0,001 ^{1,3} = 0,055
Внебольничная пневмония	83 (25,7)	21 (28)	24 (16)	38 (39,2)	^{1,2} = 0,034 ^{2,3} < 0,001 ^{1,3} = 0,126

Таким образом, установлено повышение риска повторных эпизодов бронхиальной обструкции в 2,26 раза (ОШ = 2,26 [1,27–5,00]) и внебольничной пневмонии в 2 раза (ОШ = 2,04[1,04–3,97]) у детей раннего возраста, получивших на 1-ом году неполный курс иммунизации (подгруппа 1А) в сравнении с детьми, получившими полный курс (подгруппа 1В) (Таблица 17).

Таблица 17 — Частота ИНДП у детей в зависимости от завершенности иммунизации против РСВ в периоде раннего возраста

Признак	Признак, n/total/ %		АР, % 95 %ДИ	ОШ; ДИ 95 %	АП %
	Подгруппа 1А, n = 75	Подгруппа 1В, n = 150			
Повторные эпизоды бронхообструкций, n = 114	48/75/64	66/150/44	20 1,2-34,5	2,26 1,27-5,00	55,7
Внебольничная пневмония, n = 45	21/75/28	24/150/16	12 1,1-21,3	2,04 1,04-3,97	50,9

Сравнительный анализ частоты ОРЗ НДП у детей с завершенным курсом (3–5 И) иммунизации и детей без иммунизации продемонстрировал увеличение вероятности развития повторных эпизодов бронхиальной обструкции и внебольничных пневмоний в 4,33 (ОШ = 4,33; 95 % ДИ [2,44–7,70]) и 3,38 (ОШ = 3,38; 95 % ДИ [1,86–6,14]) раза соответственно у детей без иммунизации. Показатель атрибутивной (этиологической) пропорции означает причинно-значимый вклад отсутствия иммунопрофилактики в развитии эпизодов бронхиальной обструкции и внебольничной пневмонии у детей в возрасте 1–3 лет и равный соответственно 76,7 % и 70,4 % в сравнении с детьми, получившими полный (3–5 И) курс паливизумаба (Таблица 18).

Таблица 18 — Частота ИНДП в зависимости от завершенности
иммунопрофилактики у детей 1–3 лет

Фактор	Признак, n/total/ %		p(χ^2)	АР, % 95 % ДИ	ОШ; 95 % ДИ	АП %
	Группа 2, n = 97	Подгруппа 1В, n = 150				
Повторные эпизоды бронхиальной обструкции, n = 141	75/97/77,3	66/150/44	0,001	33,3 3,2-41,3	4,33 2,44-7,70	76,7
Внебольничная пневмония, n = 62	38/97/39,1	24/150/16	0,001	23,2 1,5-38,2	3,38 1,86-6,14	70,4

Резюме

1. Новорожденные дети группы риска по развитию тяжелой РСВ-инфекции характеризовались в периоде раннего возраста низкими показателями ФР: в 47,8 % случаев — ростом ниже среднего и 44,7 % — пониженного питания; высокой частотой установленного диагноза БЛД/ИЗЛ (67,4 %), эпизодов бронхиальной обструкции (58,7 %).

2. У детей групп риска, не получивших иммунопрофилактику РСВ-инфекции, в возрасте 1–3 лет отмечена более высокая частота ОРЗ верхних дыхательных путей ($p < 0,001$); показан высокий атрибутивный (этиологический) вклад отсутствия иммунизации в развитие повторных эпизодов бронхиальной обструкции (АП % = 69,9 %), пневмонии (АП % = 61,2 %) и БЛД/ИЗЛ (АП % = 63,9 %).

3. Доказано, что дети, получившие завершенную иммунизацию (3–5 И) против РСВ-инфекции на 1-ом году жизни, значимо реже болели ОРЗ, имели более низкий риск возникновения повторных эпизодов бронхообструкций (ОШ = 4,33 95 % ДИ [2,44–7,70]) и внебольничной пневмонии (ОШ = 3,38; 95 % ДИ [1,86–6,14]) в периоде раннего возраста в сравнении с детьми без иммунизации и с детьми, получившими незавершенный курс постановки инъекций паливизумаба (Рис. 3).

Таким образом, несмотря на более отягощенный перинатальный анамнез в основной группе, получавшей иммунопрофилактику РСВ-инфекции (более низкие антропометрические показатели и низкий гестационный возраст при рождении, преобладание детей с ЭНМТ и с крайне тяжелой гипоксией на 1-ой минуте по оценке шкалы АПГАР, более высокая частота необходимости использования методов инвазивной респираторной поддержки в условиях ОРИТН), при достижении возраста 1–3 лет эти дети демонстрировали более низкую частоту ОРЗ ВДП и НДП (эпизодов бронхиальной обструкции и пневмоний) в сравнении с детьми без иммунопрофилактики.

Все вышесказанное, а также отсутствие различий в показателях заболеваемости между детьми с неполной иммунизацией и отсутствием иммунизации подчеркивает необходимость проведения только завершенного курса (3–5 И) иммунопрофилактики РСВ-инфекции недоношенным детям группы риска тяжелого течения РСВ-инфекции на 1-ом году жизни для снижения частоты ИНДП на протяжении 3 лет жизни.

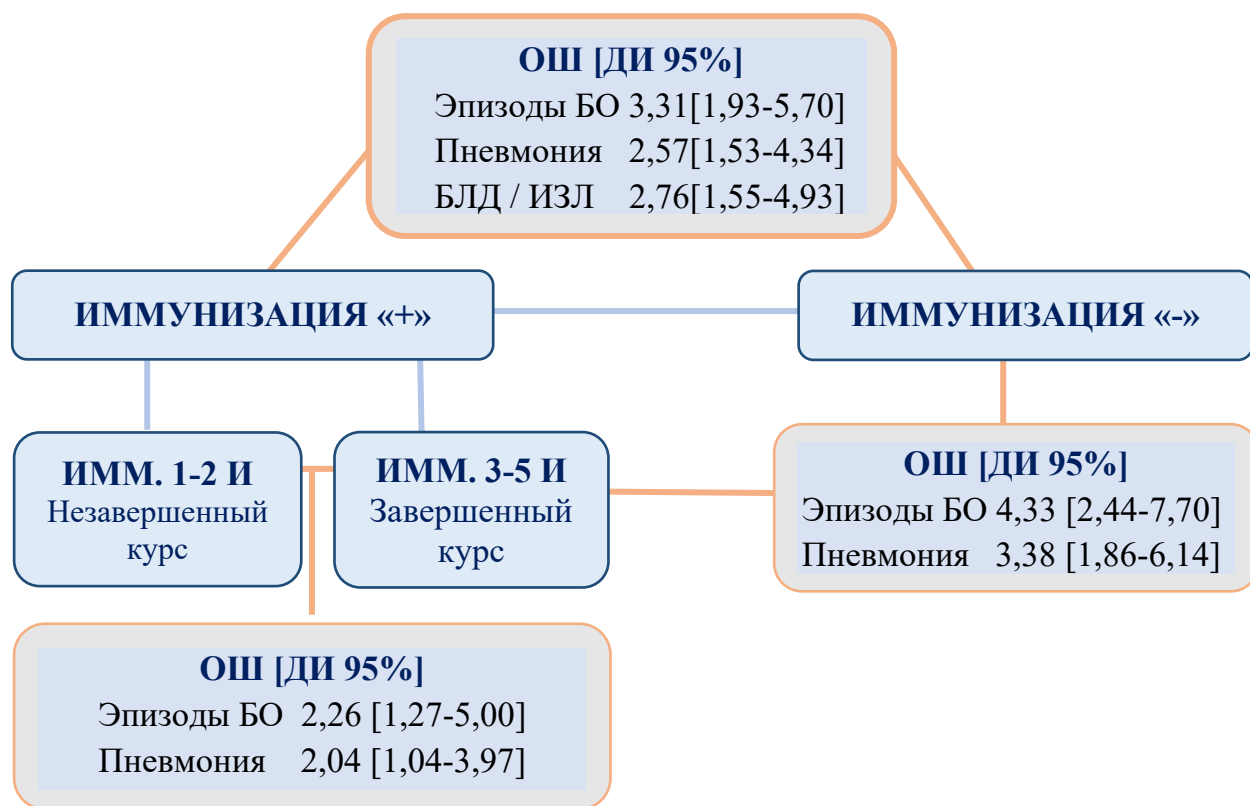


Рисунок 3 — Взаимосвязи между пассивной иммунопрофилактикой и частотой развития ИНДП у детей основной группы

Глава 4

ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ БИОМАРКЕРОВ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ФИБРОЗИРОВАНИЯ И АНГИОГЕНЕЗА У ГРУПП НАБЛЮДЕНИЯ В ПЕРИОДЕ РАННЕГО ВОЗРАСТА

4.1 Сравнительная оценка содержания матричных металлопротеиназ и тканевого ингибитора у детей групп наблюдения

На этапе лабораторного обследования у наблюдаемых детей ($n = 77$) в основной группе 1 (иммунизация «+»; $n = 44$) и основной группе 2 (иммунизация «-»; $n = 33$) определяли содержание биомаркеров интерстициального фиброзирования MMP-2, MMP-9, TIMMP-2 в периоде раннего возраста (1–3 года).

Ориентируясь на представленные в литературе референсные значения MMP-2, MMP-9 и TIMMP-2, нами установлено, что дети основной группы имели очень высокий уровень MMP-9, TIMMP-2, который существенно превышал указанный норматив [36].

Средние значения сывороточных MMP-2, MMP-9 и TIMMP-2 между группами не различались (Таблица 19).

Таблица 19 — Содержание уровней MMP и TIMMP у детей групп наблюдения

Показатели	Всего, n = 77	Группа 1, n = 44	Группа 2, n = 33	p =	Давыдова И.В. (2010) [36]
	M(SD), ng/ml				
ММР-2	267,3 (66,8)	276,0 (68,7)	256,0 (63,5)	0,198	435,4 (22,7)
ММР-9	1030,7 (690,1)	1090,2 (682,5)	970,3 (550,2)	0,421	674,4 (59,4)
ТІММР-2	452,1 (60,3)	450,2 (57,3)	428,5 (50,7)	0,207	268,6 (60,0)

При определении содержания данных биомаркеров у детей в зависимости от количества полученных инъекций моноклональных антител различий также выявлено не было (Таблица 20).

Таблица 20 — Содержание ММР и TIMMP у иммунизированных детей в зависимости от количества инъекций паливизумаба

Показатели	Количество инъекций					p =
	1 И, (n = 44)	2 И, (n = 29)	3 И, (n = 17)	4 И, (n = 8)	5 И, (n = 5)	
	Me [Q ₁ - Q ₃], ng/ml					
ММР - 2	263 232-276	245 220-257	247 220-280	300 248-315	248 243-415	¹⁻² 0,217 ¹⁻³ 0,406 ¹⁻⁴ 0,233 ¹⁻⁵ 0,199
ММР - 9	910 660-1410	1180 540-1650	850 520-1570	1150 950-1550	960 660-1250	¹⁻² 0,315 ¹⁻³ 0,236 ¹⁻⁴ 0,201 ¹⁻⁵ 0,472
TIMMP - 2	426 368-464	415 375-486	443 365-531	502 475-504	433 385-495	¹⁻² 0,512 ¹⁻³ 0,216 ¹⁻⁴ 0,198 ¹⁻⁵ 0,308

Сравнительный анализ содержания ММР-2, ММР-9 и TIMMP-2 в сыворотке крови у детей с эпизодами бронхиальной обструкции продемонстрировал значимо более высокий уровень ММР-9 и более низкий уровень TIMMP-2 у детей группы 2, не получивших иммунизацию против РСВ-инфекции (Таблица 21).

Корреляционный анализ подтвердил прямую связь между частотой эпизодов бронхиальной обструкции и уровнем ММР-9 и обратную связь с TIMMP-2 (соответственно $r = 0,383$, $p = 0,000$ и $r = -0,172$, $p = 0,000$).

Таблица 21 — Содержание MMP и TIMMP в сыворотке крови у детей основной группы с эпизодами бронхиальной обструкции

Показатели	Всего, n = 35	Группа 1, n = 17	Группа 2, n = 18	p
	M(SD), ng/ml			
MMP-2	261,1 (55,9)	275,2 (56,7)	247,1 (53,3)	0,151
MMP-9	652,1 (461,5)	341,4 (204,0)	945,3 (421,5)	0,000
TIMMP-2	455,2 (52,8)	483,9 (49,5)	428,0 (40,8)	0,000

4.2 Сравнительная оценка содержания фактора роста эндотелия сосудов у детей групп наблюдения

Содержание VEGF-D определяли у 92 детей в периоде раннего возраста (1–3 года): основная группа 1 — n = 44, основная группа 2 — n = 33, контрольная группа — n = 15.

В связи с отсутствием в доступной литературе данных о референсных значениях VEGF-D у детей возрастной группы 1–3 лет нами была предпринята попытка установления референсных значений данного фактора у детей контрольной группы (дети, родившиеся доношенными и относящиеся к I и II группам здоровья). Среднее значение VEGF-D в контрольной группе составило M(SD) = 51,2 (25,8) pg/ml, min – max от 20,0 до 110,0 pg/ml (Таблица 22).

Таблица 22 — Содержание VEGF-D в сыворотке крови у здоровых детей в возрасте 1–3 лет, n = 15

Показатель	M(SD), pg/ml	min - max
VEGF-D	51,2 (25,8)	20,0 – 110,0

Было проведено перцентильное распределение значений VEGF-D для здоровых детей в возрасте 1–3 лет, что позволило определить условные нормы, сформировавшиеся в пределах 10–90 %, соответствующие $M \pm 2SD$. Значения

распределялись с выделением интервалов значений: средние (25–75 ‰), ниже среднего (≥ 10 –25 ‰), выше среднего (≥ 75 –90 ‰), низкие (≥ 3 –10 ‰), высокие (≥ 90 –97 ‰), очень низкие (≤ 3 ‰) и очень высокие (≥ 97 ‰).

Значения в интервале 25–75 ‰ ($M \pm 1SD$) соответствовали показателям от 30,0 до 79,0 pg/ml и наблюдались у 60 % ($n = 9$) детей; значения в интервале 10–90 ‰ ($M \pm 2SD$) составляли 25,0–80,0 pg/ml, что условно демонстрирует нормативные значения изучаемого показателя VEGF, которые встречались у 73,3 % ($n = 11$) детей в данной возрастной группе. Значения в интервале ниже 3 ‰ (20,0 pg/ml) и выше 97 ‰ (110 pg/ml) встречались соответственно у 6,7 % ($n = 1$) и 20 % ($n = 3$) детей контрольной группы (Таблица 23, 24).

Таблица 23 — Оценочная таблица уровня VEGF-D у здоровых детей

Показатель	3‰	10‰	25‰	50‰	75‰	90‰	97‰
VEGF-D, pg/ml	20,0	25,0	30,0	51,2	79,0	80,0	110,0
M±1SD, n (%)			9 (60 %)				
M±2SD, n (%)		11 (73,3 %)					

Таблица 24 — Частота распределения значений VEGF-D по перцентильным рядам у детей контрольной группы ($n = 15$)

1	2	3	4	5	6	7
Очень низкие	Низкие	Ниже среднего	Средние	Выше среднего	Высокие	Очень высокие
$\leq 3‰$	3-10‰	10-25‰	25-75‰	75-90‰	90 - 97‰	$\geq 97‰$
n (%)						
0 (0)	1 (6,7)	1 (6,7)	9 (60)	1 (6,7)	2 (13,2)	1 (6,7)

Среднее содержание сывороточного VEGF-D существенно превышало уровень данного биомаркера у детей основной группы в сравнении с детьми контрольной, соответственно $M(SD)$ 342,11 (127,4) pg/ml и 51,2 (25,8) pg/ml; $p = 0,000$.

При этом внутри основной группы дети, не получавшие иммунизации против РСВ, имели значимо более высокие показатели, чем дети с иммунопрофилактикой; $p = 0,000$ (Таблица 25).

Перцентильное распределение значений VEGF-D у детей основной группы показало значимое преобладание сверхвысоких значений фактора ангиогенеза в интервалах очень высоких ≥ 97 ‰ значений (7 коридор) в сравнении с контрольной группой (84,4 ‰ и 6,7 ‰; $p = 0,000$).

Таблица 25 — Содержание VEGF-D в крови у детей групп наблюдения

Показатели	Основная группа			Контр. группа, n = 15	p =
	Всего, n = 77	Группа 1, n = 44	Группа 2, n = 33		
	1	2	3	4	
M (SD)	342,1 (127,4)	223,2 (107,3)	495,9 (209,1)	51,2 (25,8)	^{1:4} 0,000 ^{2:3} 0,000
min - max	70,0–1400,0	70,0–670,0	101,0–1400,0	20,0–110,0	^{2:4} 0,000 ^{3:4} 0,000

Дети, не получавшие иммунизацию, имели значимо более высокую частоту очень высоких значений (≥ 97 ‰) VEGF-D, чем дети с иммунизацией (97 ‰ и 75 ‰; $p = 0,009$). Таким образом, 84,4 ‰ недоношенных детей имели сверхвысокие показатели биомаркера ангиогенеза, а значения VEGF-D ниже 25 ‰ у детей основной группы не встречались совсем (Таблица 26).

Оценка связи между иммунизированными и неиммунизированными детьми продемонстрировала, что атрибутивный (этиологический) вклад (АП ‰) отсутствия факта иммунопрофилактики РСВ-инфекции препаратом моноклональных антител на 1-ом году жизни в достижении очень высоких значений VEGF-D (≥ 97 ‰) возрос в 10 раз именно у неиммунизированных детей (Таблица 27).

Таблица 26 — Частота встречаемости значений VEGF-D при перцентильном распределении у детей групп сравнения, n = 92

Группы	1 Очень низкие	2 Низкие	3 Ниже среднего	4 Средние	5 Выше среднего	6 Высокие	7 Очень высокие
	≤ 3‰	3-10‰	10-25‰	25-75‰	75-90‰	90-97‰	≥ 97‰
	n (%)						
Контр.гр, n = 15	0 (0)	1 (6,7)	1 (6,7)	9 (60)	1 (6,7)	2 (13,2)	1 (6,7)
Основная группа, n = 77	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,3)	1 (1,3)	10 (13)	65 (84,4)
Группа 1, n = 44	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,3)	1 (2,3)	9 (20,4)	33 (75)
Группа 2, n = 33	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	32 (97)
p (χ^2)	-	-	-	¹⁻² 0,384	¹⁻² 0,384	¹⁻² 0,025	^{K-O} 0,000 ^{K-1} 0,001 ^{K-2} 0,001 ¹⁻² 0,009

Таблица 27 — Связь между иммунизацией и значениями VEGF-D / ≥97‰

Фактор	Признак, n/total/ %		p(F)	AP, % 95 %ДИ	ОШ; 95 % ДИ	АП %
VEGF-D (очень высокие), ≥97‰	Имм. «+», n = 44	Имм. «-», n = 33	0,010	22	10,66	90,6
	33/44/75	32/33/97	< 0,05	5,69-43,71	1,30-87,46	

При проведении корреляционного анализа была выявлена отрицательная связь между высоким уровнем VEGF-D (≥ 97 ‰) и фактом наличия иммунопрофилактики у детей раннего возраста ($r = -0,406$; $p = 0,000$).

Среднее значение VEGF-D у детей основной группы с эпизодами бронхиальной обструкции составило $M(SD) = 415,2 (327,8)$ pg/ml, при этом его

уровень был значимо более высоким у детей без иммунизации против РСВ-инфекции (Таблица 28).

Таблица 28 — Содержание VEGF-D с повторными эпизодами бронхиальной обструкции у детей в возрасте 1-3 лет

Показатель	Всего, n = 35	Группа 1 (имм+), n = 17	Группа 2 (имм-), n = 18	p =
	M(SD), pg/ml			
VEGF-D	415,2 (327,8)	158,5 (71,1)	687,1 (425,3)	0,000

Анализ уровня VEGF-D в зависимости от количества полученных инъекций паливизумаба продемонстрировал значимое снижение показателя VEGF-D с увеличением количества полученных инъекций. Было показано, что только после получения полного курса (5 И) паливизумаба уровень VEGF-D наиболее приближался к значениям у здоровых детей — 113,3 (37,1) и 51,2 (25,8) pg/ml соответственно (Таблица 29).

Таблица 29 — Сравнительный анализ уровня VEGF-D у детей основной группы в зависимости от количества инъекций паливизумаба, M (SD)

Признак	Количество инъекций (И)					Контрольная группа n = 15	p =
	1 И, n = 44	2 И, n = 29	3 И, n = 17	4 И, n = 8	5 И, n = 5		
VEGF-D, pg/ml	418,3 (214,7)	257,5 (103,1)	242,3 (57,1)	152,8 (48,5)	113,3 (37,1)	51,2 (25,8)	¹⁻² 0,018 ¹⁻³ 0,001 ¹⁻⁴ 0,001 ¹⁻⁵ 0,021

Выявлена обратная связь между концентрацией VEGF-D в периоде раннего возраста и количеством полученных инъекций паливизумаба на 1-ом году жизни ($r = -0,339$; $p < 0,001$).

При завершеном (3–5 И) курсе иммунизации против РСВ уровень данного фактора был значимо меньше, чем у детей с незавершенным (1–2 И) курсом иммунизации, соответственно, имел значимые отличия с контрольной группой (Таблица 30).

Таблица 30 — Сравнительный анализ уровня VEGF-D у детей основной группы в зависимости от количества инъекций паливизумаба, М (SD)

Признак	Количество инъекций (И)		Контр. группа	p =
	1-2 инъекции	3-5 инъекции		
	1	2	3	
VEGF-D, pg/ml	307,4 (98,7)	167,3 (78,5)	51,2 (25,8)	¹⁻² 0,005 ¹⁻³ 0,000 ²⁻³ 0,001

Между содержанием VEGF-D и MMP-9 была обнаружена достоверная прямая связь ($r = 0,273$; $p = 0,000$), а также связь между VEGF-D и TIMMP-2 ($r = 0,155$; $p = 0,020$) у детей основной группы, что, согласно литературным данным [36, 56], может усиливать сигнальный каскад, стимулирующий рост эндотелиальных клеток сосудов с последующей пролиферацией в легочной интерстиции.

Корреляционный анализ между VEGF-D и частотой эпизодов бронхиальной обструкции продемонстрировал значимую прямую связь у детей раннего возраста, являвшихся группой риска по развитию тяжелой РСВ-инфекции на 1-ом году жизни ($r = 0,380$; $p = 0,000$).

4.3 Ультразвуковое исследование сердца и сосудов у детей групп наблюдения

Детям основной группы в 100 % случаев было проведено Эхо-КГ-исследование. Полученные результаты оценивались согласно нормативным

значениям — Echocardiography. A practical guide for reporting and interpretation. Third edition [198].

Оценка таких параметров, как СДПЖ (RVSP, мм.рт.ст.), ВТПЖ, скорость движения кольца трикуспидального клапана ПЖ (V_{\max} , м/с) и диаметр ствола ЛА (ствол, мм), выявила, что эти показатели укладывались в нормативные значения у детей основных групп (Таблица 31). При этом значения СДПЖ у детей группы 2 значимо были выше, чем в группе 1, и, наоборот, показатели диаметра ствола ЛА преобладали у детей 1 группы.

Таблица 31— Исследуемые показатели Эхо-КГ у детей основной группы

Показатели Эхо-КГ	Всего, n = 77	Группа 1, n = 44	Группа 2, n = 33	p	Норма [198]
	M(SD)				
СДПЖ (RVSP), мм рт.ст.	20,5 (4,7)	17,3 (2,8)	23,5 (5,1)	0,000	15,0-30,0
ПЖ: ВТПЖ, мм	15,7 (2,6)	15,8 (3,08)	15,6 (2,3)	0,798	9,0-23,0
ЛА (APULM), V_{\max} , м/с	1,13 (0,3)	1,05 (0,2)	1,26 (0,5)	0,115	0,9-3,0
ЛА (APULM), ствол, мм	9,6 (5,9)	13,2 (3,6)	7,4 (5,2)	0,015	7,0-15,0

Корреляционный анализ подтвердил прямую значимую связь между уровнем VEGF-D и СДПЖ ($r = 0,537$; $p = 0,000$), а также связь между уровнем VEGF-D и диаметром ствола ЛА ($r = -0,362$; $p = 0,015$), что можно связать с одной стороны с анатомическими особенностями исследуемых детей их органов кровообращения, а с другой стороны — с активацией ангиогенеза в следствии гипоксических состояний в младенческом возрасте.

Корреляционный анализ изученных клинических и лабораторных параметров у детей групп наблюдения

При проведении корреляционного анализа у детей раннего возраста, являвшихся группой высокого риска по развитию тяжелой РСВ-инфекции, между лабораторными параметрами VEGF-D, MMP-9 и частотой эпизодов бронхиальной

обструкции были выявлены прямые связи ($p < 0,000$), обратная связь между параметрами TIMMP-2 и частотой повторных эпизодов бронхиальной обструкции на момент обследования ($p < 0,000$) (Рисунок 4).

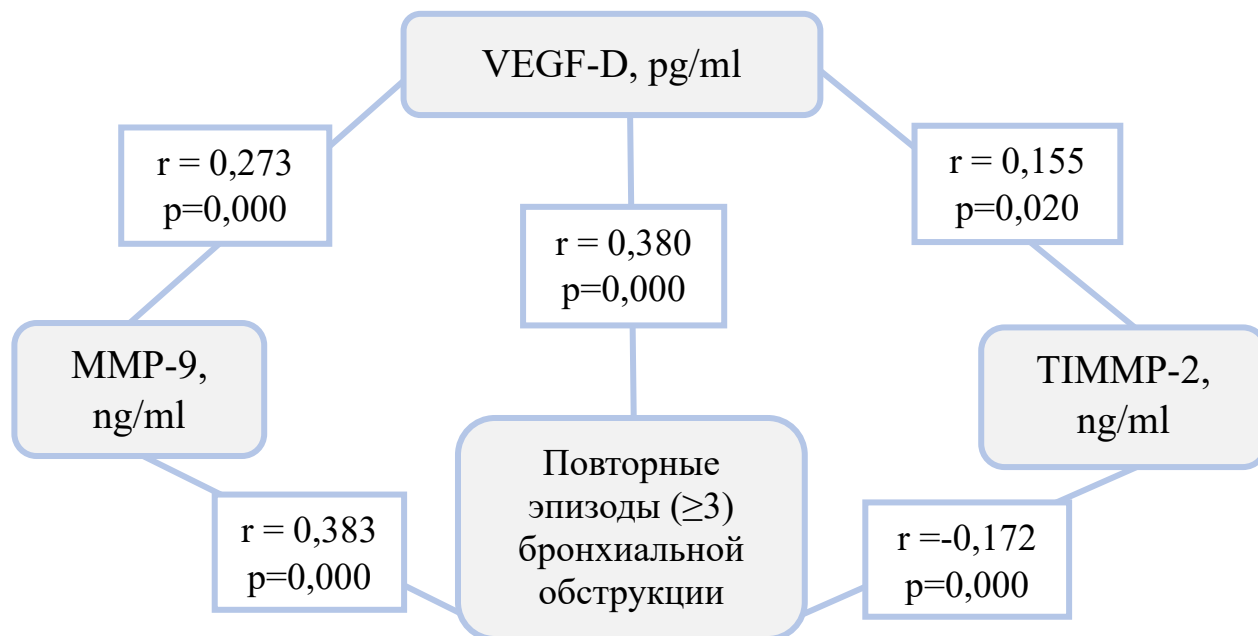


Рисунок 4 — Взаимосвязи между концентрациями биомаркеров интерстициального фиброзирования, ангиогенеза и повторными эпизодами бронхиальной обструкции у детей групп наблюдения

Данное положение подтверждается выявленными прямыми корреляционными связями между параметрами VEGF-D и эпизодами бронхиальной обструкции, VEGF-D и показателями СДПЖ, VEGF-D и диаметром ствола ЛА, а также обратной связью между уровнем VEGF-D и иммунопрофилактикой РСВ, VEGF-D и количеством инъекций паливизумаба. Корреляционный анализ подтвердил обратную связь между средним числом случаев ОРЗ в периоде раннего возраста и количеством инъекций паливизумаба в младенческом возрасте ($r = -0,733$; $p = 0,025$) (Рисунок 5).

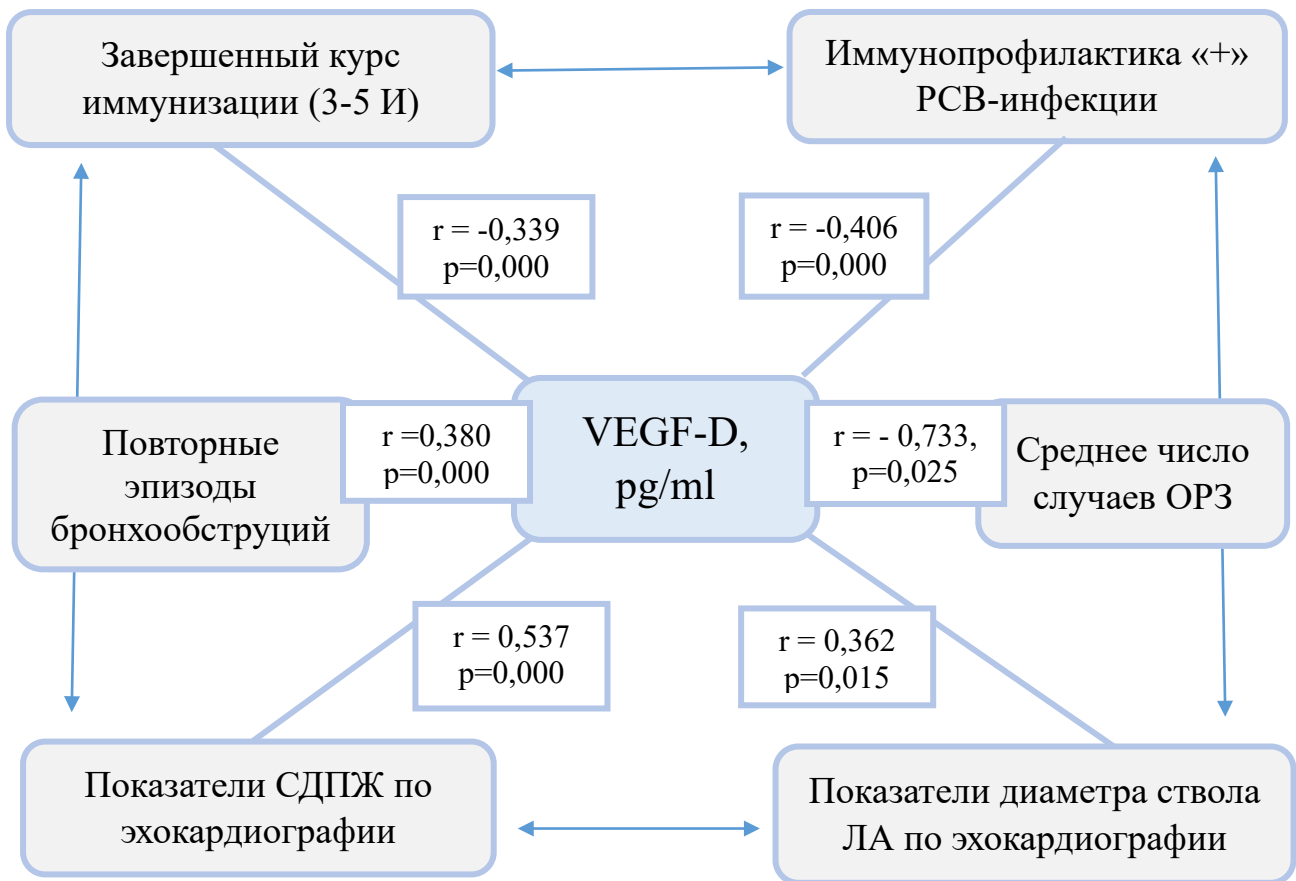


Рисунок 5 — Взаимосвязи между изученными клиническими параметрами и концентрацией биомаркера ангиогенеза у детей групп наблюдения

Таким образом, изученные в исследовательской работе взаимосвязи свидетельствуют о синергическом действии данных биомаркеров интерстициального фиброзирования и ангиогенеза с параметрами эхокардиографии у детей в раннем возрасте, получивших иммунизацию против РСВ-инфекции на 1-ом году.

Резюме

У детей раннего возраста, относившихся к группе высокого риска РСВ-инфекции в периоде новорожденности, выявлены измененные уровни биомаркеров интерстициального фиброзирования и ангиогенеза:

1. Установлены существенно более высокие значения MMP-9 и TIMMP-2 в сравнении с существующими нормативными показателями, представленными другими исследователями [36];

2. Установлен значимо более высокий сывороточный уровень VEGF-D у детей, не иммунизированных против РСВ в сравнении с иммунизированными ($p = 0,000$), у детей, получивших, но не завершивших полный курс иммунизации (1–2 И) в сравнении с детьми с завершенной иммунизацией (3–5 И) ($p = 0,000$), у детей с эпизодами бронхиальной обструкции не иммунизированных, в сравнении с иммунизированными ($p = 0,000$) детьми.

3. Подавляющее большинство детей (84,4 %) имели сверхвысокий уровень VEGF-D — ≥ 97 %; доказано, что атрибутивный (этиологический) вклад фактора отсутствия иммунизации в достижение сверхвысоких значений VEGF-D составил 90,6 %.

4. Доказана прямая связь между уровнем VEGF-D и частотой эпизодов бронхообструкций ($r = 0,380$; $p = 0,000$), уровнем MMP-9 и VEGF-D ($r = 0,273$; $p = 0,000$) и обратная связь между уровнем TIMMP-2 и частотой эпизодов бронхообструкций ($r = -0,172$; $p = 0,000$).

5. Установлены связи между уровнями MMP-9 и VEGF-D ($r = 0,273$; $p = 0,000$), VEGF-D и СДПЖ ($r = 0,537$; $p = 0,000$), означающие содружественную роль данных маркеров в патогенезе ремоделирования легочной ткани у детей групп риска — недоношенных, имеющих морфофункциональную незрелость бронхолегочных структур, перенесших перинатальную гипоксию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мировой опыт иммунопрофилактики РСВ-инфекции показал снижение частоты заболеваемости тяжелыми РСВ-бронхиолитами среди детей раннего возраста из групп высокого риска, которым проводилась иммунизация с помощью моноклональных антител [59, 44, 29, 93, 88, 92, 99, 123, 101, 102]. В настоящее время является актуальным изучение вопросов влияния пассивной иммунопрофилактики РСВ не только на бронхолегочную заболеваемость, часто связанная с РСВ-инфекцией, у детей младенческого возраста, но и характер изменений маркеров ремоделирования легочной ткани в отдаленном периоде — периоде раннего возраста.

Целью нашего исследования было дать оценку эффективности профилактического назначения моноклональных антител против респираторно-синцитиального вируса у недоношенных детей в снижении частоты острых заболеваний органов дыхания в периоде раннего возраста.

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

1. Провести оценку здоровья детей групп высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции в периоде новорожденности и в возрасте 1–3 лет.
2. Проанализировать частоту респираторных заболеваний у детей 1–3 лет в зависимости от проведения на первом году жизни иммунопрофилактики с помощью моноклональных антител против респираторно-синцитиального вируса.
3. Провести сравнительный анализ острой респираторной заболеваемости у детей раннего возраста в зависимости от завершенности цикла иммунизации против РСВ-инфекции на первом году жизни.
4. Исследовать биомаркеры интерстициального фиброзирования и ангиогенеза легочной ткани в зависимости от наличия иммунопрофилактики паливизумабом у детей в возрасте 1–3 лет.
5. Дать оценку связи между особенностями клинического течения острых заболеваний органов дыхания, уровнем биомаркеров интерстициального фиброзирования и ангиогенеза и проведением иммунизации против

респираторно-синцитиального вируса у детей групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции.

Исследование проводилось в Областной детской клинической больнице г. Екатеринбурга с 2019 по 2024 гг. Число исследуемых пациентов — 337, из них 322 ребенка составили основную группу и 15 детей — контрольную. Критериями включения в основную группу являлись: 1) дети, рожденные в сроке гестации менее 35 недель, выписанные из ОПН в эпидемический сезон; дети в возрасте до года, которым требовалось лечение по поводу БЛД в течение последних 6 месяцев перед началом эпидемического периода; дети в возрасте до года до оперативного вмешательства по поводу гемодинамически значимых пороков сердца и сосудов в эпидемический период согласно государственной программе Свердловской области [40]; 2) получение добровольного информированного согласия законных представителей (родителей).

Из 322 пациентов основной группы были сформированы две группы наблюдения. Обе группы отличались по основному признаку — наличию иммунопрофилактики РСВ-инфекции. Группу 1 составили дети, получившие иммунизацию (иммунизация «+», $n = 225$), группу 2 — дети без иммунизации (иммунизация «-», $n = 97$) в возрасте 1–3 лет. Основная группа 1 в свою очередь была разделена на 2 подгруппы в зависимости от количества полученных инъекций препарата паливизумаб: подгруппу 1А составили 75 детей, получивших 1–2 инъекции (незавершенный курс иммунизации); подгруппу 1В — 150 детей, получивших 3–5 инъекций (завершенный курс иммунизации). Контрольную группу составили 15 здоровых детей (I и II группы здоровья), родившихся доношенными, в возрасте 1–3 лет.

Дизайн исследования имел целью оценить клиническую и лабораторную эффективность иммунопрофилактики РСВ-инфекции путем проведения сравнительного анализа между:

- иммунизированными ($n = 225$) и неиммунизированными ($n = 97$) детьми;
- детьми с завершенным ($n = 150$) и незавершенным ($n = 75$) курсом иммунизации против РСВ;

– детьми с завершенным курсом ($n = 150$) и детьми, не получавшими иммунопрофилактику РСВ-инфекции ($n = 97$).

Клиническая оценка состояния здоровья детей в периоде новорожденности включала анализ следующих показателей: гестационный возраст, массу тела, рост при рождении, оценку по шкале APGAR, структуру заболеваний неонатального периода. Клиническое обследование у этих же детей в раннем возрасте включало объективное исследование по органам и системам, оценку физического развития, анализ частоты и структуры заболеваний органов дыхания. Оценка эффективности иммунопрофилактики РСВ-инфекции проводилась на основании сравнительного анализа: 1) респираторной заболеваемости детей раннего возраста; 2) показателей биомаркеров интерстициального фиброзирования (MMP-2, MMP-9, TIMMP-2) и ангиогенеза (VEGF-D) в зависимости от проведения иммунопрофилактики РСВ-инфекции на 1-ом году жизни.

Пассивная иммунизация против РСВ проводилась в соответствии с инструкцией применения препарата гуманизированных моноклональных антител (паливизумаба) и включала в себя 5 инъекций (И) на первом году жизни: 1 инъекцию дети получали в условиях круглосуточного стационара на втором этапе выхаживания новорожденных за 7–10 дней до выписки из ОПН; 2–5 инъекции — после выписки из дневного стационара Областного центра ранней помощи ДКДЦ ОДКБ или межмуниципальных медицинских центров Свердловской области. Препарат вводился внутримышечно из расчета 15 мг на кг массы тела с промежутком в 30 ± 5 дней в период с 1 октября по 1 апреля (согласно нормативной документации Минздрава Свердловской области). Иммунизацию считали завершенной (полной) при постановке 3 и более инъекций (≥ 3 И).

В соответствии с первой задачей была проведена оценка состояния здоровья детей в неонатальном периоде. Показано, что осложненное течение перинатального периода наблюдалось у 100 % детей; большинство детей — 97,8 % (315/322) — родились в состоянии гипоксии с оценкой по шкале APGAR на 1-й минуте < 6 баллов; синдром дыхательных расстройств имел место у 96,5 %

(311/322) детей, ишемически-гипоксическое поражение ЦНС — у 93,4 % (301/322), морфофункциональная незрелость ЦНС — у 75,1 % (242/322) детей.

Для детей 1 группы, получивших иммунопрофилактику РСВ-инфекции ($n = 225$), были характерными более низкий гестационный возраст при рождении ($p < 0,001$), более высокая частота ЭНМТ ($p < 0,001$), эти дети чаще требовали интенсивной респираторной поддержки (ИВЛ; $p < 0,001$) и перевода в ОРИТН ($p < 0,001$), а в структуре патологических состояний значимо преобладали анемия тяжелой степени ($p = 0,026$) и внутрижелудочковые кровоизлияния ($p = 0,003$) в сравнении с детьми, не получавшими иммунизацию.

Таким образом, дети группы высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции на старте получения паливизумаба демонстрировали значимо более низкие показатели здоровья, чем дети 2-й группы.

В соответствии со второй задачей была проведена оценка состояния здоровья детей в возрасте 1–3 лет в зависимости от проведения иммунопрофилактики РСВ-инфекции на первом году жизни.

Оценка физического развития у этих детей характеризовалась высокой частотой сниженных показателей роста (47,8 %) и пониженного питания (44,7 %). При этом не было выявлено различий в показателях физического развития у детей, получавших и не получавших иммунопрофилактику РСВ-инфекции на 1-ом году жизни.

Структура заболеваний в периоде раннего возраста выявила наиболее высокую частоту встречаемости резидуальной церебральной недостаточности — 96,8 % (312/322), транзиторного иммунодефицитного состояния — 56,8 % (183/322), дефицитной анемии — 50,3 % (162/322). У 67,4 % детей была диагностирована БЛД, которая значимо чаще встречалась во 2 группе, чем в 1-й. (соответственно 81,4 % и 61,3 %; $p < 0,001$). Следовательно, вероятность установления диагноза БЛД увеличивалась почти в 3 раза ($ОШ = 2,77 [1,55–4,93]$) при отсутствии иммунопрофилактики РСВ у детей на первом году жизни.

Таким образом, дети группы риска тяжелого течения РСВ-инфекции, получавшие иммунизацию против РСВ-инфекции и отличавшиеся в периоде

новорожденности более низкими показателями здоровья, чем дети, не получавшие иммунопрофилактику, впоследствии имели значимо меньший риск постановки диагноза БЛД.

Частота случаев ОРЗ среди всех детей раннего возраста составила 68,6 % (221/322), повторных эпизодов (≥ 3 раз в год) бронхиальной обструкции — 58,7 % (189/322), внебольничной пневмонии — 25,7 % (83/322). При этом дети, получившие иммунизацию против РСВ-инфекции, значимо реже имели эпизоды бронхиальной обструкции (50,6 % и 77,3 %; $p < 0,001$) и реже болели внебольничной пневмонией (20 % и 39,2 %; $p < 0,001$), чем дети без иммунизации. Таким образом, отсутствие иммунопрофилактики на первом году жизни у недоношенных детей увеличивало риск развития эпизодов бронхиальной обструкции в 3,3 раза (ОШ = 3,31 [1,93–5,71]) и внебольничной пневмонии в 2,5 раза (ОШ = 2,57 [1,52–4,34]) в возрасте 1–3 лет.

В соответствии с третьей задачей была проведена оценка острой респираторной заболеваемости у детей 1–3 лет в зависимости от завершенности цикла иммунизации против РСВ-инфекции на 1-ом году жизни.

Установлено, что дети в раннем возрасте с незавершенным (1–2 инъекции) курсом иммунизации значимо чаще переносили эпизоды бронхиальной обструкции (64 % и 44 %; $p = 0,005$) и внебольничную пневмонию (28 % и 16 %; $p = 0,034$) в сравнении с детьми с завершенным (3–5 инъекций) курсом иммунизации.

Таким образом, в условиях незавершенной иммунизации против РСВ-инфекции шансы развить повторные эпизоды (≥ 3 раз в год) бронхиальной обструкции повышаются в 2,26 раза (ОШ = 2,26 [1,27–5,00]), а шансы заболеть внебольничной пневмонией — в 2 раза (ОШ = 2,04 [1,04–3,97]) в сравнении с завершенной иммунизацией на первом году жизни.

Заслуживает внимания тот факт, что частота повторных эпизодов бронхиальной обструкции и внебольничной пневмонии у детей подгруппы 1А (неполный, 1–2 инъекции) не имела отличий в сравнении со 2 группой, в которой иммунизация отсутствовала (соответственно 64 % и 77,3 %, $p = 0,055$, и 28 % и

39,2 %, $p = 0,126$). Это подчеркивает необходимость проведения именно завершенного курса (3–5 инъекций) иммунопрофилактики РСВ-инфекции на первом году жизни для снижения частоты РСВ-ИНДП у детей в раннем возрасте.

С целью подтверждения данного вывода была проведена сравнительная оценка частоты повторных эпизодов бронхиальной обструкции и внебольничной пневмонии у детей, получивших полный (3–5 инъекций) курс иммунизации паливизумабом и детей без иммунопрофилактики. Было установлено, что отсутствие иммунопрофилактики РСВ-инфекции увеличивало риск развития повторных эпизодов бронхиальной обструкции в 4 раза ($ОШ = 4,33 [2,44–7,70]$) и пневмонии в 3 раза ($ОШ = 3,38 [1,86–6,14]$) в раннем возрасте. Показатель атрибутивной пропорции в случае повторных эпизодов бронхиальной обструкции составил 76,7 % ($AP \% = 76,7 \%$), это означает, что у всех детей, развивших эпизоды (≥ 3 раз в год) бронхиальной обструкции и не иммунизированных против РСВ-инфекции, в 76,7 % случаев эпизоды бронхиальной обструкции имеют причинно-значимую связь именно с отсутствием факта иммунизации. У 70,4 % ($AP \% = 70,4 \%$) детей, переболевших внебольничной пневмонией в раннем возрасте и не иммунизированных против РСВ-инфекции, развитие пневмонии имело причинно-следственную связь именно с фактом отсутствия иммунопрофилактики РСВ-инфекции на первом году жизни.

Существование связи между проведением иммунопрофилактики РСВ-инфекции на первом году жизни и снижением частоты ОРЗ в периоде раннего возраста доказывает защитную роль пассивной иммунопрофилактики РСВ, заключающуюся в предотвращении возможных случаев РСВ-инфицирования на первом году жизни у детей групп риска, которые могут приводить к остаточной гиперреактивности бронхов. Полученные результаты согласуются с мнением других исследователей об эффективности проведения пассивной иммунопрофилактики РСВ-инфекции в снижении гиперреактивности бронхов [40], рецидивирующих свистящих хрипов [31] и предупреждения развития БА, особенно у детей с БЛД [42, 193].

В соответствии с поставленной четвертой задачей у детей 1–3 лет была проведена оценка сывороточных биомаркеров интерстициального фиброзирования (MMP-2, MMP-9, TIMMP-2) и ангиогенеза (VEGF-D) в зависимости от наличия и завершенности иммунопрофилактики РСВ-инфекции на первом году жизни и количества полученных инъекций моноклональных антител. В данной части исследования участвовала группа из 77 детей, из которых в группу 1 (иммунизация «+») вошли 44 ребенка, в группу 2 (иммунизация «–») — 33 ребенка. Оценка MMP базировалась на нормативных значениях, приведенных в литературе [36]. Оценка VEGF-D основывалась на сопоставлении значений данного фактора у детей основной группы ($n = 150$) со значениями, полученными при обследовании детей контрольной группы (I и II групп здоровья; $n = 15$) в возрасте 1–3 лет. Определение уровня VEGF-D у здоровых детей позволило сформировать перцентильное распределение значений с выделением условной нормы — $M \pm 2SD$ или $Me [10–90 \text{ \%}]$.

По мнению ряда исследователей, у недоношенных детей с тяжелой степенью гипоксии активизируются процессы протеолитического разрушения эндотелиоцитов, что приводит к увеличению экспрессии фактора ангиогенеза — VEGF-D; феномен «включение ангиогенеза» в свою очередь способствует разрыву базальных мембран и внеклеточного матрикса с последующей активацией синтеза MMP (MMP-2, MMP-9, TIMMP-2). MMP, как полифункциональные белки, способны денатурировать фибриллярные коллагены и активировать развитие интерстициального пневмофиброза [40, 77, 123, 197, 98].

В ходе данного исследования было показано, что дети основной группы имели очень высокие уровни MMP-9 и TIMMP-2, превышавшие нормативные значения, которые использовались нами в данной работе для оценки полученных результатов [36]. Не было выявлено отличий в содержании MMP в зависимости от проведения иммунизации против РСВ-инфекции и от количества полученных инъекций паливизумаба. В то же время отмечено, что дети с повторными эпизодами бронхиальной обструкции и получавшими иммунизацию имели более низкий уровень MMP-9 ($p = 0,000$) и более высокий уровень TIMMP-2 ($p = 0,000$),

чем дети с эпизодами бронхиальной обструкции, не получавшие иммунизацию. В целом определена прямая связь между частотой эпизодов бронхиальной обструкции и уровнем MMP-9 ($r = 0,383$; $p = 0,000$) и обратная связь с TIMMP-2 ($r = -0,172$; $p = 0,000$), что указывает на роль MMP в процессах ремоделирования легочной ткани у детей групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции.

Оценка содержания в сыворотке крови VEGF-D осуществлялась путем сравнения уровней маркера между детьми основной группы ($n = 77$) и детьми контрольной группы ($n = 15$). В доступной литературе нам не встретились референсные значения VEGF-D у детей раннего возраста, поэтому была предпринята попытка установления референсных значений данного фактора у детей контрольной группы (доношенные дети с I и II группами здоровья). Путем проведения перцентильного распределения значений VEGF-D у здоровых детей были определены условно нормативные значения VEGF-D, соответствующие 10–90 % ($M \pm 2SD$). Условно нормативные значения VEGF-D встречались у 73,3 % здоровых детей. Сопоставление значений VEGF-D основной группы с перцентильным распределением у здоровых детей показало, что только 15,6 % детей имели значения VEGF-D, соответствующие 10–90 %, что было значительно ниже, чем у детей контрольной группы (73,3 % и 15,6 %; $p < 0,001$). Остальные дети основной группы имели сверхвысокое (≥ 97 %) содержание VEGF-D в 84,4 % случаев, при этом в контрольной группе таких детей было 6,7 % (84,4 % и 6,7 %; $p < 0,001$).

Среднее содержание сывороточного VEGF-D существенно превышало уровень данного биомаркера у детей основной группы в сравнении с детьми контрольной, соответственно $M(SD)$ 342,11 (127,4) pg/ml и 51,2 (25,8) pg/ml; $p = 0,000$. Кроме того, средний уровень VEGF-D у детей, не получавших иммунизацию, был значительно выше, чем у детей с иммунопрофилактикой, соответственно $M(SD)$ 495,94 (209,1) pg/ml и 223,25 (107,3) pg/ml; $p = 0,000$.

Анализ перцентильного распределения VEGF-D у детей основной группы в зависимости от наличия иммунопрофилактики РСВ выявил, что дети без иммунизации имели очень высокий уровень данного фактора (≥ 97 %) в 97 %

случаев, что было значимо выше, чем у детей, иммунизированных паливизумабом (97 % и 75 %; $p = 0,009$). Таким образом, атрибутивный (этиологический) вклад (АП %) отсутствия факта иммунопрофилактики РСВ-инфекции на 1-ом году жизни в достижение очень высоких значений VEGF-D (≥ 97 %) составил 90,6 %, а вероятность сверхвысокого уровня сывороточного VEGF-D повышалась в 10 раз (ОШ = 10,66 [1,30–87,46] при условии отсутствия курсов иммунизации, в сравнении с детьми, получавшими иммунопрофилактику. Данный результат подтвержден с помощью корреляционного анализа, который продемонстрировал обратную связь между сверхвысоким уровнем VEGF-D (≥ 97 %) и фактом наличия иммунопрофилактики у детей раннего возраста ($r = -0,406$; $p = 0,000$).

При изучении связи между значениями VEGF-D и количеством полученных инъекций паливизумаба было показано, что при завершенной (3–5 инъекций) иммунизации уровень данного фактора был значимо меньше, чем у детей без иммунопрофилактики (соответственно 167,3 (78,5) pg/ml и 495,94 (209,1) pg/ml; $p = 0,000$) и значимо меньше, чем у детей с незавершенной иммунопрофилактикой (1–2 инъекции) — 167,3 (78,5) pg/ml и 307,4 (98,7) pg/ml; $p = 0,005$.

При анализе связи между частотой эпизодов бронхиальной обструкции и содержанием сывороточного VEGF-D было выявлено значимое преобладание у детей с повторными эпизодами бронхиальной обструкции, не получавших иммунизацию, в сравнении с иммунизированными (соответственно M(SD) 687,1 (425,3) pg/ml и 158,5 (71,1) pg/ml; $p = 0,000$).

Исследование УЗ-параметров, таких, как СДПЖ и диаметр ствола ЛА, несмотря на их значения, укладывающиеся в пределы референтных, показало значимо более высокий уровень СДПЖ и, напротив, значимо более низкий уровень диаметра ствола ЛА у детей без иммунопрофилактики. Данное соотношение показателей, возможно, является отражением анатомо-физиологических особенностей сердечно-сосудистой системы на фоне интенсивного роста детей. Но выявленные одновременно связи между VEGF-D и СДПЖ ($r = 0,537$; $p = 0,000$); между VEGF-D и диаметром ствола ЛА ($r = -0,362$; $p = 0,015$) заставляют предполагать о наличии феномена «включения ангиогенеза»

[213, 172]. Таким образом, полученные результаты косвенно доказывают инициацию процессов ангиогенеза и, соответственно, ремоделирования легочной ткани и сосудов у новорожденных групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции при достижении ими периода раннего возраста. Косвенным подтверждением этому может служить не только связь между VEGF-D и УЗ-параметрами, но и выявленные связи между уровнем VEGF-D и повторными эпизодами (≥ 3 раз в год) бронхиальной обструкции ($r = 0,380$; $p = 0,000$), уровнем VEGF-D и MMP-9 ($r = 0,273$; $p = 0,000$), уровнем VEGF-D и количеством полученных инъекций паливизумаба ($r = -0,339$; $p = 0,000$) у детей 1–3 лет.

Таким образом, иммунопрофилактика РСВ у детей групп риска (недоношенные дети с/без БЛД), осуществляемая в первый год жизни, имеет значимую связь с заболеваниями нижних дыхательных путей в возрасте 1–3 лет. Существование данной связи свидетельствует о протективной роли иммунизации против РСВ, заключающейся в предотвращении возможных случаев РСВ-инфицирования на первом году жизни, которое может приводить к остаточной гиперреактивности бронхов и повышению заболеваемости органов дыхания в раннем возрасте. Установленная в ходе исследования более низкая частота РСВ-ИНДП у детей, получивших иммунопрофилактику, может явиться обоснованием внедрения круглогодичного режима иммунизации у всех детей групп риска вне зависимости от эпидемического периода РСВ. Показанная эффективность завершенного курса иммунизации (3–5 И) в сравнении с незавершенным (1–2 И) в снижении риска развития повторных эпизодов бронхиальной обструкции и внебольничной пневмонии в возрасте 1–3 лет доказывает необходимость обязательного достижения завершенности курсов иммунизации в течение первого года жизни у детей групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции. Выявленный характер изменений, исследованных биомаркеров интерстициального фиброзирования и ангиогенеза свидетельствует о влиянии иммунопрофилактики не только на особенности клинического течения РСВ-ИНДП, но и на процессы ремоделирования легких у детей раннего возраста, являвшихся в младенчестве группой высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции (Рисунок 6).

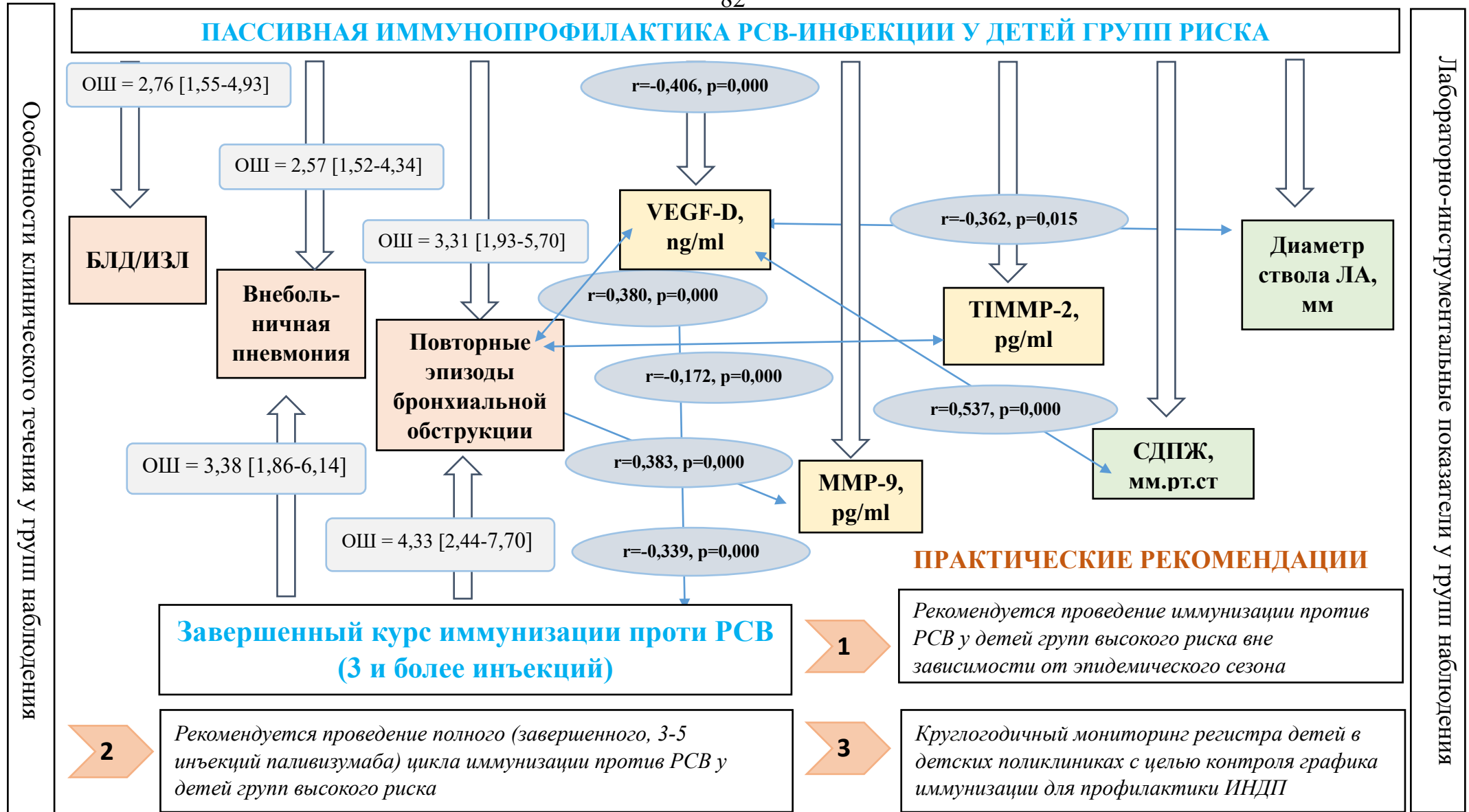


Рисунок 6 — Оценка взаимосвязей особенностей клинического течения и лабораторно-инструментальных показателей у детей групп высокого риска, в зависимости от проведения пассивной иммунопрофилактики в возрасте 1-3 лет

ВЫВОДЫ

1. Новорожденные групп высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции имели осложненное течение перинатального периода в 100 % случаев и характеризовались: низким гестационным возрастом, высокой частотой ЭНМТ (81 %), проведением интенсивной респираторной поддержки (84,7 %) и переводом в ОРИТН (76,7 %).

2. Дети групп риска тяжелого течения РСВ-инфекции, получившие пассивную иммунизацию против респираторно-синцитиального вируса, при достижении периода раннего возраста демонстрировали более низкую частоту острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей ($p < 0,001$), повторных эпизодов бронхиальной обструкции (ОШ = 3,31 [1,93–5,70]; $p < 0,001$), внебольничной пневмонии (ОШ = 2,57 [1,53–4,34], $p < 0,001$) и БЛД/ИЗЛ (ОШ = 2,76 [1,55–4,93]; $p < 0,001$) в сравнении с детьми, не получавшими иммунизацию против РСВ-инфекции.

3. Завершенность курса иммунизации (3–5 инъекций моноклональных антител против респираторно-синцитиального вируса) значимо влияла на снижение заболеваемости острыми респираторными инфекциями, снижение риска повторных эпизодов бронхиальной обструкции и внебольничной пневмонии у детей в возрасте 1–3 лет в сравнении как с незавершенной (1–2 инъекции моноклональных антител против респираторно-синцитиального вируса) иммунизацией, так и с ее отсутствием в периоде младенчества.

4. У детей раннего возраста, являвшихся группой высокого риска по развитию тяжелого течения РСВ-инфекции, выявлены высокие уровни маркеров интерстициального фибрирования (MMP-2, MMP-9, TIMMP-2) и ангиогенеза (VEGF-D). Перцентильное распределение значений VEGF-D характеризовалось преобладанием очень высоких (≥ 97 %) значений у 97 % детей, не получивших иммунопрофилактику РСВ-инфекции. Установлена тесная ассоциативная связь

(АП % = 90,6 %) между проведением иммунизации и высокой сывороточной концентрацией фактора ангиогенеза – VEGF-D.

5. Установлена прямая связь между частотой эпизодов бронхиальной обструкции и уровнем MMP-9 ($r = 0,389$; $p = 0,000$), TIMMP-2 ($r = -0,172$; $p = 0,000$), VEGF-D ($r = 0,380$; $p = 0,000$), связь между VEGF-D и СДПЖ ($r = 0,537$; $p = 0,000$), VEGF и завершенностью курса иммунизации ($r = -0,339$; $p < 0,001$), связь между MMP-9 и VEGF-D ($r = 0,273$; $p = 0,000$) в сыворотке крови, что позволяет рассматривать данные биомаркеры как патологические предикторы развития ремоделирования сосудов и легочного интерстиция у детей 1–3 лет, являвшихся группой риска тяжелого течения РСВ-инфекции в младенческом возрасте.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется проведение пассивной иммунизации против РСВ у детей групп высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции в круглогодичном режиме вне зависимости от эпидемиологического сезона. Целесообразно начинать иммунизацию (первая, первая + вторая инъекция препарата моноклональных антител) во время пребывания ребенка в круглосуточных стационарах педиатрического профиля, особенно у недоношенных детей, длительно (2 и более месяцев) пребывающих в ОРИТ и/или ОПН.

2. Рекомендуется проведение полного (завершенного) цикла иммунопрофилактики РСВ детям группы высокого риска, включающего введение не менее 3–5 инъекций препарата моноклональных антител (паливизумаба) на первом году жизни.

3. С целью контроля графика проведения своевременной и полной иммунопрофилактики РСВ-инфекции рекомендуется создать единый регистр детей групп высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции.

4. В кабинетах ранней помощи, детских поликлиниках, детских консультативно-диагностических центрах для детей в возрасте 1–3 лет, относившихся к группе высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции, в план диспансерного наблюдения включать Эхо-КГ-исследование для мониторинга структурных и функциональных параметров сердца и сосудов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БА	– бронхиальная астма
БЛД	– бронхолегочная дисплазия
ВПС	– врожденные пороки сердца
ВТПЖ	– выносящий тракт правого желудочка
ДИ	– доверительный интервал
гзВПС	– гемодинамически значимые врожденные пороки сердца
ГАУЗ СО «ОДКБ»	– Государственное учреждение здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница»
ЗВУР	– задержка внутриутробного развития
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИЗЛ	– интерстициальные заболевания легких
ИНДП	– инфекции нижних дыхательных путей
ИФА	– иммуноферментный анализ
ЛА	– легочная артерия
ЛГ	– легочная гипертензия
ММР	– матриксные металлопротеиназы
ММР-2	– матриксная металлопротеиназа 2 типа
ММР-9	– матриксная металлопротеиназа 9 типа
ММЦ	– межмуниципальные центры
ОАА	– отягощенный акушерский анамнез
ОНМТ	– очень низкая масса тела
ОПН и НД	– отделение патологии новорожденных и недоношенных детей
ОПЦ	– Областной перинатальный центр
ОРИ	– острые респираторные инфекции
ОРЗ	– острые респираторные заболевания
ОРИТН	– отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных
ОШ	– отношение шансов
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ППЦНС	– перинатальное поражение центральной нервной системы

РДС	– респираторный дистресс-синдром
РСВ	– респираторно-синцитиальный вирус
РСВИ	– респираторно-синцитиальная вирусная инфекция
РЦН	– резидуальная церебральная недостаточность
СДПЖ	– систолическое давление в правом желудочке
СЗРП	– синдром задержки роста плода
ТИММП	– тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФР	– физическое развитие
ХЗЛ	– хронические заболевания легких
ЭхоКГ	– эхокардиография сердца
ЭНМТ	– экстремально низкая масса тела
APGAR	– (англ. Apperance Pulse Grimace Activity Pespiration) шкала оценки состояния здоровья новорождённого
CPAP	– (англ. Continuous Positive Airway Pressure) постоянное положительное давление в дыхательных путях при респираторной поддержке
Me	– (англ. Median) медиана
ММР	– (англ. Matrix Metalloproteinase) матричные металлопротеиназы
ТИММР	– (англ. Tissue inhibitors matrix metalloproteinases) тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ
NCPPAP	– (англ. Nasal Continious Positive Airway Pressure) респираторная поддержка через назальные канюли с постоянным положительным давлением в дыхательных путях
M	– (англ. Mean) — среднее
SD	– (англ. Standard Deviation) стандартное отклонение
Me	– (англ. Median) медиана
Q ₁ ; Q ₃	– (англ. First and Third Quartiles) первый и третий квартили
VEGF	– (англ. Vascular Endothelial Growth Factor) сосудистый эндотелиальный фактор роста

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ распространенности и генетического разнообразия респираторно-синцитиального вируса человека в период с 2021 по 2024 г. / С. Б. Яцышина, М. В. Мамошина, М. А. Елькина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2025. – Т. 15, № 1. – С. 90-97. – Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2025.15.1.90-97>.
2. Бабаченко, И. В. Влияние пандемии COVID-19 на сезонность респираторно-синцитиальной вирусной инфекции / И. В. Бабаченко, Е. Д. Орлова, Ю. В. Лобзин // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 2. – С. 39-46. – <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-2-39-46>.
3. Биомаркеры нарушения ангиогенеза при формировании бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей / А. А. Селиверстова, И. В. Давыдова, А. П. Фисенко [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2023. – № 2. – С. 56–59. – Doi: 10.48612/cgma/4vn9-u38n-p76a.
4. Бронхолегочная дисплазия : Клинические рекомендации / Ассоциация Здоровье детей, Ассоциация специалистов в области перинатальной медицины, оказания помощи беременной женщине и плоду, новорожденному и ребенку в возрасте до 3-х лет (АСПМ+), Национальная ассоциация детских реабилитологов [и др.]. – 2024. – 60 с.
5. Бронхолегочная дисплазия : Монография / под ред. Д. Ю. Овсянникова, Н. А. Геппе, А. Б. Малахова, Д. Н. Дегтярева. – Москва, 2020. – 175 с. – ISBN 978-5-91556-726-8.
6. Вахлова, И. В. Клинико-anamнестический «портрет» детей групп высокого риска развития тяжелой РСВ-инфекции / И. В. Вахлова, Ю. Н. Ибрагимова // Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика. – 2023. – Т. 15, № 4. – С. 56-57.
7. Влияние иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции паливизумабом на развитие бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией / И. В. Кршеминская, Д. А. Кравчук, Д. Ю.

Овсянников [и др.] // Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 2. – С. 63–68.

8. Влияние иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей групп риска тяжелого течения и ее завершенности на частоту повторных эпизодов бронхиальной обструкции, внебольничной пневмонии в раннем возрасте / Ю. Н. Ибрагимова, И. В. Вахлова, Л. Е. Сафронова, И. В. Кршеминская // Журнал инфектологии. – 2025. – Т.17, № 3. – С. 106-112.

9. Влияние фактора роста эндотелия сосудов на ангиогенез и нейрогенез / А. С. Рудько, М. Х. Эфендиева, М. В. Будзинская, М. А. Карпилова // Вестник офтальмологии. – 2017. – Т. 133, № 3. – С. 75-81. – Doi: 10.17116/oftalma2017133375-80.

10. Диагностика и терапия бронхиальной астмы у детей дошкольного возраста. Место небулизированных ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы и крупа (Консенсус по результатам совета экспертов Педиатрического респираторного общества) / Н. А. Геппе, Н. Г. Колосова, О. В. Зайцева [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63, № 3. – С. 124-132. – <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-124-132>.

11. Диспансерное наблюдение на педиатрическом участке за детьми, родившимися недоношенными : методическое пособие для врачей педиатров / Т. В. Белоусова, В. А. Скворцова, И. В. Андрюшина [и др.]. – Москва, 2022. – 138 с. – ISBN 978-5-91556-927-9.

12. Жданович, Е. А. Горизонты нового терапевтического подхода в лечении бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей / Е. А. Жданович, Е. Г. Фурман. – Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, №1. – С. 170–174.

13. Значение РС-вирусной инфекции в эпидемиологии и этиологии ОРВИ у детей младшего возраста / Л. М. Цыбалова, Е. А. Смородинцева, Л. С. Карпова [и др.] // Лечащий врач. – 2015. – № 4. – С. 2-7.

14. Ибрагимова, Ю. Н. Аспекты иммунопрофилактики РСВ-инфекции у недоношенных детей в Свердловской области // 79-й МНПК «Достижения

фундаментальной, прикладной медицины и фармации» : Сборник трудов; Самарканд, 16-17 мая 2025 г. – Самарканд, 2025. – С. 500-501.

15. Ибрагимова, Ю. Н. Биомаркеры ремоделирования легочной ткани у детей раннего возраста в зависимости от иммунопрофилактики // Перспективные научные исследования: опыт, проблемы и перспективы развития : сборник научных статей по материалам XV Международной научно-практической конференции, Уфа, 08 ноября 2024 года. Ч. 2. – Уфа, 2024. – С.145-155.

16. Ибрагимова, Ю. Н. Влияние пассивной иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции на частоту и тяжесть течения острых респираторных заболеваний и уровень протеолитических ферментов у детей 1–3 лет / Ю. Н. Ибрагимова, И. В. Вахлова, И. М. Криволапова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2024. – Т. 69, № 6. – С. – 66-72. – Doi: 10.21508/1027–4065–2024–69–6–66–72.

17. Ибрагимова, Ю. Н. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: клиничко-лабораторная характеристика детей в период раннего возраста / Ю. Н. Ибрагимова, И. В. Вахлова, И. М. Криволапова // Трудный диагноз в педиатрии : Сборник тезисов X Юбилейного Московского городского съезда педиатров с межрегиональным и международным участием; Москва, 8-10 октября 2024 г., – Москва 2024. – С. 50.

18. Ибрагимова, Ю. Н. К вопросу формирования пассивного иммунитета против респираторно-синцитиальной инфекции у детей, рожденных с экстремально низкой и очень низкой массой тела / Ю. Н. Ибрагимова, И. В. Вахлова // Савельевские чтения : Материалы I Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти академика Г.М. Савельевой; Москва, 2024 г. – Москва, 2024. – С. 78-79.

19. Ибрагимова, Ю. Н. Клиничко-анамнестические особенности развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с разным сроком гестации / Ю. Н. Ибрагимова, Т. А. Вьюхина, И. В. Вахлова // Медицинское образование, наука, практика : Материалы X Международной научно-практической конференции

молодых учёных и студентов, Екатеринбург, 22–23 апреля 2025 года. Т. 2. – Екатеринбург, 2025. – С. 826-831.

20. Ибрагимова, Ю. Н. Клинико-лабораторные особенности течения бронхолегочной патологии у детей 1-3 лет, получивших пассивную иммунопрофилактику против респираторно-синцитиальной инфекции / Ибрагимова Ю. Н., Вахлова И. В. // «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» : Сборник материалов XXIII Российского конгресса им. Вельтищева Ю. Е., Москва, 23-25 октября 2024. – Москва, 2024. – С. 125-126.

21. Ибрагимова, Ю. Н. Особенности перинатального периода детей групп высокого риска развития тяжелой РСВ-инфекции / Ю. Н. Ибрагимова, И. В. Вахлова, Г. В. Федотова // Актуальные проблемы педиатрии : Сборник материалов XXV конгресса педиатров России с международным участием; Москва, 1-3 марта 2024 г. – Москва, 2024. – С. 75.

22. Ибрагимова, Ю. Н. Пассивная иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у недоношенных детей групп риска: роль в снижении респираторной заболеваемости в периоде раннего возраста / Ю. Н. Ибрагимова, И. В. Вахлова // Уральский медицинский журнал. – 2025. – Т. 24, № 3. – С. 34–45. – Doi: 10.52420/umj.24.3.34.

23. Ибрагимова, Ю. Н. Факторы риска развития бронхолегочной дисплазии у новорожденных разного срока гестации / Ю. Н. Ибрагимова, Т. А. Вьюхина, И. В. Вахлова // Перспективные научные исследования: опыт, проблемы и перспективы развития : Сборник научных статей по материалам XVI Международной научно-практической конференции, Уфа, 04 марта 2025 года. Ч. 2. – Уфа, 2025. – С.76-86.

24. Ибрагимова, Ю. Н. Характеристика детей групп риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, получивших пассивную иммунопрофилактику / Ю. Н. Ибрагимова, И. В. Вахлова // Фундаментальные и прикладные научные исследования : Сборник трудов по материалам XII Международного конкурса научно-исследовательских работ, Уфа, 24 апреля 2023 года. Ч. 2. – Уфа, 2023. – С. 120-127.

25. Ибрагимова, Ю. Н. Респираторно-Синцитиальная Вирусная Инфекция и Иммунопрофилактика Среди Детей Групп Риска / Ю. Н. Ибрагимова, И. В. Вахлова, А. А. Ткач. – Текст : электронный // IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. – 2025. – Vol. 24, № 3. – URL: <https://www.iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol24-issue3/Ser-6/A2403060114.pdf>. – Дата публикации: март 2025.
26. Иммунизация паливизумабом недоношенных детей с бронхолёгочной дисплазией в условиях дневного стационара / Н. А. Харитонов, М. А. Басаргина, И. В. Давыдова [и др.] // Российский педиатрический журнал. – 2023. – Т. 26, № 1. – С. 27-31. – <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-1-27-31>.
27. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей с риском тяжелого течения заболевания: Предварительные результаты реализации московской программы / А. А. Корсунский, Д. Ю. Овсянников, Д. Н. Дегтярев [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 22–31. – <https://doi.org/10.15690/pf.v9i3.318>.
28. Кашель у детей: выбор оптимального лечения / Н. А. Геппе, Н. Г. Колосова, И. В. Озерская [и др.] // Доктор.Ру. – 2025. – Т. 24, № 3. – С. 7–13. – Doi: 10.31550/1727-2378-2025-24-3-7-13.
29. Киселева И. В. Рино- и РС-вирусы в пандемию COVID-19 / И. В. Киселева, А. Д. Ксенафонтов // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, № 4. – С. 624– 638. – Doi: 10.15789/2220-7619-RAR-1826.
30. Клинико-лабораторные и рентгенологические особенности РСВ-бронхиолита у недоношенных детей / Д. Ю. Овсянников, Н. М. Агарков, Д. И. Кича [и др.] // Журнал инфектологии. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 99-107. – <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-4-98-106>.
31. Клинико-этиологическая характеристика пневмонии у детей с неблагоприятным исходом инфекционных заболеваний / Е. А. Козырев, И. В. Бабаченко, В. Е. Карев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 4. – С. 51-60. – <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-4-51-60>.
32. Клиническое значение иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у недоношенных детей в периоде раннего

возраста / Ю. Н. Ибрагимова, И. В. Вахлова, Е. В. Власова, И. М. Криволапова // Пермский медицинский журнал / – 2025. – Т. 42, № 2. – С. 94-103. – Doi: 10.17816/pmj42294-103.

33. Концентрация матриксных металлопротеиназ-2,9 у новорожденных с перинатальной гипоксией / Е. И. Малинина, Т. В. Чернышева, О. А. Рычкова [и др.]. – Текст : электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2. – URL: <https://doi.org/10.17513/spno.28636>. – Дата публикации: 15.03.2019.

34. Кравчук, Д. А. Эпидемиология бронхиальной астмы у недоношенных детей: метаанализ / Д. А. Кравчук, Д. Ю. Овсянников // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2019. – № 3 (58). – С. 27–32. – Doi: 10.24411/2500-1175-2019-00014.

35. Маркеры фиброзирования при хронической бронхолегочной патологии у детей / И. Е. Смирнов, О. В. Кустова, Т. Е. Сорокина, А. Г. Кучеренко // Российский педиатрический журнал. – 2015. – Т. 18, № 1. – С. 14–20.

36. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия / М. И. Ярмолинская, А. С. Молотков, В. М. Денисова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. 61, № 1. – С. 113-125.

37. Механизмы развития легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией / А. А. Селиверстова, И. В. Давыдова, М. А. Басаргина [и др.] // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21, № 7. – С. 6–11. – Doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-6-11.

38. Миронова, А. К. Опыт проведения пассивной иммунизации против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции – двенадцатый сезон // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – № 6 (11). – С. 659-666. – Doi: 10.32364/2587-6821-2022-6-11-659-666.

39. Неонатология : национальное руководство : в двух томах / М. Б. Албегова, И. Б. Асташева, И. И. Афуков [и др.] ; гл. ред. академик РАН Н. Н. Володин, профессор Д. Н. Дегтярев ; Ассоциация специалистов в области перинатальной медицины, оказания помощи беременной женщине и плоду, новорожденному и ребенку в возрасте до 3-х лет [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп.

– Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. – ISBN 978-5-9704-7827-1.

40. О внесении изменений в государственную программу Свердловской области «Развитие здравоохранения Свердловской области до 2024 г.», утвержденную постановлением Правительства Свердл. обл. от 21 окт. 2013 г. № 1267-ПП : Постановление Правительства Свердл. обл. от 14 июля 2022 г. № 468-ПП. – URL: <https://clck.ru/3MENr3> (дата обращения: 18.03.2025). – Текст : электронный.

41. Овсянников, Д. Ю. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: почему это важно с эпидемиологической и клинической точки зрения / Д. Ю. Овсянников, И. В. Кршеминская // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 34-49.

42. Овсянников, Д. Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей / Д. Ю. Овсянников, Д. А. Кравчук, Д. Ю. Николаева // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 74-98. – Doi: 10.24411/2308-2402-2018-13003.

43. Острые респираторные вирусные инфекции: фокус на тяжесть течения. Блиц-опрос / А. Л. Заплатников, Н. А. Геппе, Б. М. Блохин, Е. Г. Кондюрина // РМЖ. Мать и дитя. – 2024. – Т. 7, № 3. – С. 270-275. – Doi: 10.32364/2618-8430-2024-7-3-11.

44. Оценка генетических маркеров, ассоциированных с развитием бронхолёгочной дисплазии, у недоношенных детей, в структуре прогностической модели её развития / М. А. Басаргина, А. П. Фисенко, А. А. Пушкин [и др.] // Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна. – 2024. – Т. 5, № 1. – С. 6-13. – <https://doi.org/10.46563/2686-8997-2024-5-1-6-13>.

45. Патент на промышленный образец № 135659 от 07.03.2023. СХЕМА «Пассивная иммунопрофилактика против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции» / Ю. Н. Ибрагимова, И. В. Вахлова [и др.] ; заявитель ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. – 2023.

46. Патент на промышленный образец № 136441 от 20.04.2023. СХЕМА «Проникновение RSV в эпителиальную клетку респираторного тракта у детей» /

Ибрагимова Ю. Н., Вахлова И. В. [и др.] ; заявитель ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. – 2023.

47. Предикторы развития бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией / М. А. Карпенко, А. А. Столов, М. Т. Майгаджиева [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102, № 5. – С. 18-26. – Doi: 10.24110/0031-403X-2023-102-5-18-26.

48. Ранняя диагностика бронхолегочной дисплазии: актуальный вектор научных исследований / М. А. Басаргина, А. П. Фисенко, И. В. Давыдова, В. А. Бондарь // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2021. – № 1. – С. 90–99. – Doi: 10.26269/twmp-cp25.

49. Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале. Методическое письмо / А. Г. Антонов, А. А. Буров, Н. Н. Володин [и др.] ; под ред. Е. Н. Байбариной // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 8, № 1 (24). – С. 34-52.

50. Ребенок, рожденный путем операции кесарева сечения: риски для здоровья и возможности их минимизации / С. Е. Украинцев, И. Н. Захарова, А. Л. Заплатников [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 28-38. – Doi: 10.33029/2308-2402-2020-8-2-28-38.

51. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция: клинико-лабораторные особенности / Е. В. Михайлова, Т. К. Чудакова, М. С. Ярушкина [и др.] // Детские инфекции. – 2017. – Т. 16, № 2. – С. 23-25. – <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2017-16-2-23-25>.

52. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекции у детей : Клинические рекомендации / Общественная организация «Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины». – 2025. – 57 с.

53. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция — современное состояние проблемы / Н. Ю. Пшеничная, А. Ф. Попов, Г. В. Гопаца [и др.] // Инфекционные болезни. – 2023. – Т. 21, № 3. – С. 95-101. – Doi: 10.20953/1729-9225-2023-3-95-101.

54. Самохин, П. А. Бронхолегочная дисплазия новорожденного:

морфогенез, морфологическая диагностика / П. А. Самохин, Ю. В. Цветкова // Архив патологии. – 2008. – Т 70, № 4. – С. 37-42.

55. Соболева, Г. М. Семейство матриксных металлопротеиназ: общая характеристика и физиологическая роль / Г. М. Соболева, Г. Т. Сухих // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 1. – С. 5-8.

56. Соодаева, С. К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания // Пульмонология. – 2006. – № 5. – С. 122-125.

57. Социально-экономическое бремя респираторно-синцитиальной вирусной инфекции нижних дыхательных путей у детей в возрасте от рождения до 5 лет в РФ: результаты моделирования / В. И. Игнатьева, Д. Ю. Овсянников, А. Е. Цыганков [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. – Т. 16, № 4. – С. 517-525. – <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.217>.

58. Ультразвуковое исследование легких при диагностике пневмоний у детей / Е. Г. Фурман, Ю. Н. Балкунова, М. Ю. Бойко, Р. А. Естемесова // Доктор.Ру. – 2024. – Т. 23 № 6. – С. 58–63.

59. Фурман Е. Г. Клинические и лабораторные предикторы неблагоприятного исхода у глубоко недоношенных детей / Фурман Е. Г., Николенко А. В., Кулижников Г. В. // Доктор.Ру. – 2020. – Т. 19, №10. – С. 10–15. – <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2020-19-10-10-15>

60. Экспертный консенсус по вопросам иммунопрофилактики РСВ-инфекции среди детей групп риска / А. В. Горелов, Д. А. Лиознов, Ю. В. Лобзин [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2023. – Т. 18, № 5. – С. 94-96. – Doi: 10.20953/1817-7646-2023-5-94-96.

61. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galié, M. Humbert, J. L. Vachiery [et al.]. // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37, № 1. – P. 67-119. – Doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.

62. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT / G. Hansmann, M. Koestenberger, T. P. Alastalo [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 2019. – Vol. 38, № 9. – P. 879–901. – Doi: 10.1016/j.healun.2019.06.022.
63. A randomized trial of high-flow oxygen therapy in infants with bronchiolitis / D. Franklin, F. E. Babl, L. J. Schlapbach [et al.] // *N Engl J Med.* – 2018. – Vol. 378, № 12. – P. 1121–1131. – Doi: 10.1056/NEJMoa1714855.
64. Abraham, S. Left ventricular end-systolic eccentricity index for assessment of pulmonary hypertension in infants / S. Abraham, C. G. Weismann // *Echocardiography* 2016. – Vol. 33, № 6. – P. 910-915. – Doi: 10.1111/echo.13171.
65. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension / M. R. Fisher, P. R. Forfia, E. Chamera [et al.]. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 179, № 7. – P. 615– 621. – Doi: 10.1164/rccm.200811-1691OC.
66. Acute Bronchiolitis: The Less, the Better? / F. Virgili, R. Nenna, G. Di Mattia [et al.] // *Curr Pediatr Rev.* – 2024. – Vol. 20, № 3. – P. 216-223.
67. Addressing the controversy of estimating pulmonary arterial pressure by echocardiography / M. Amsallem, J. M. Sternbach, S. Adigopula [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2016. – Vol. 29, № 2. – P. 93–102. – Doi: 10.1016/j.echo.2015.11.001.
68. Admissions for Bronchiolitis at Children's Hospitals Before and During the COVID-19 Pandemic / K. A. Remien, J. Z. Amarín, C. M. Horvat [et al.]. – Text : electronic // *JAMA Netw Open.* – 2023. – Vol. 6, № 10. – URL: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.39884>. – Published: 02.10.2023.
69. Agaimy, A. [Sinonasal neoplasms: Update from the WHO 2022] // *Pathologie (Heidelberg, Germany).* – 2023. – Vol. 44, № 4. – P. 233–239. – Doi: <https://doi.org/10.1007/s00292-023-01202-8>.
70. Agha, R. Delayed Seasonal RSV Surge Observed During the COVID-19 Pandemic / R. Agha, J. R. Avner. – Text : electronic // *Pediatrics.* – 2021. – Vol. 148, № 3. – URL: <https://doi.org/10.1542/peds.2021-052089>. – Published: Sep 2021.

71. Alveolar macrophages and airway hyperresponsiveness associated with respiratory syncytial virus infection / Y. Wang, J. Zheng, X. Wang [et al.]. – Text : electronic // Front Immunol. – 2022. – Vol. 13. – URL: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1012048>. – Published: 20.10.2022.
72. Alveolarization continues during childhood and adolescence: new evidence from helium-3 magnetic resonance / M. Narayanan, J. Owers-Bradley, C. S. Beardsmore [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2012. – Vol. 185, № 2. – P. 186-191. – Doi: 10.1164/rccm.201107-1348OC.
73. Animal and translational models of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 / M. D. Johansen, A. Irving, X. Montagutelli [et al.] // Mucosal Immunol. – 2020. – Vol. 13, № 6. – P. 877-891. – Doi: 10.1038/s41385-020-00340-z.
74. Antibody development for preventing the human respiratory syncytial virus pathology / J. A. Soto, N. M. S. Gálvez, G. A. Pacheco [et al.]. – Text : electronic // Molecular Medicine. – 2020. – Vol. 26, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00162-6>. – Published: 17.04.2020.
75. Asthma-like symptoms in young children increase the risk of COPD / H. Bisgaard, S. Nørgaard, A. Sevelsted [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2021. – Vol. 147, № 2. – P. 569-576.e9. – Doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.043.
76. Atkinson, J. J. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling / J. J. Atkinson, R. M. Senior // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2003. – Vol. 28, № 1. – P. 12-24. – Doi: 10.1165/rcmb.2002-0166TR.
77. Bancalary, E. Bronchopulmonary dysplasia: changes in patogénesis, epidemiology and definition / E. Bancalary, N. Claure, I. R. S. Sosenko // Seminars in neonatology. – 2003. – Vol. 8, № 1. – P. 63-71. – Doi: 10.1016/s1084-2756(02)00192-6.
78. Battles, M. B. Respiratory syncytial virus entry and how to block it / M. B. Battles, J. S. McLellan // Nat Rev Microbiol. – 2019. – Vol. 17, № 4. – P. 233-245. – Doi: 10.1038/s41579-019-0149-x.
79. Bergers, G. Modes of resistance to anti-angiogenic therapy / G. Bergers, D. Hanahan // Nat. Rev. Cancer. – 2012. – Vol. 8, № 8. – P. 592-603. – Doi: 10.1038/nrc2442.

80. Blood biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis / J. Guiot, C. Moermans, M. Henket [et al.] // *Lung*. – 2017. – Vol. 195, № 3. – P. 273-280. – Doi: 10.1007/s00408-017-9993-5.
81. Blount Jr, R. E. Savage Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees / R. E. Blount Jr, J. A. Morris, R. E. Savage // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1956. – Vol. 92, № 3. – P. 544-549. – Doi: 10.3181/00379727-92-22538.
82. Bronchiolitis: increased severity in the post-COVID-19 era / V. Bokkar, B. Prevost, S. Denamur [et al.] // *Pediatrician Pulmonol.* – 2024. – Vol. 59, № 12. – P. 3197-3203. – Doi: 10.1002/ppul.27172.
83. BSE pulmonary hypertension guideline / D. X. Augustine, L. D. Coates-Bradshaw, J. Willis [et al.] // *Echo Res Pract.* – 2018. – Vol. 5, № 3. – P. 11–24. – Doi: 10.1530/ERP-17-0071.
84. Caveolin-1 inhibits matrix metalloproteinase-2 activity in the heart / A. K. Chow, J. Cena, A. F. El-Yazbi [et al.] // *J Mol Cell Cardiol.* – 2017. – Vol. 42, № 4. – P. 896-901. – Doi: 10.1016/j.yjmcc.2007.01.008.
85. Chanock, R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). I. Isolation, properties and characterization / R. Chanock, B. Rizman, R. Myers // *Am. J. Hyg.* – 1957. – Vol. 66, № 3. – P. 281-290. – Doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a119901.
86. Chanock, R. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA) II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children / R. Chanock, L. Finberg // *Am J Hyg.* – 1957. – Vol. 66, № 3. – P. 291-300. – Doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a119902.
87. Characterising the changes in RSV epidemiology in Beijing, China during 2015-2023: results from a prospective, multi-centre, hospital-based surveillance and serology study / M. Li, B. Cong, X. Wei [et al.]. – Text : electronic // *Lancet Reg Health West Pac.* – 2024. – Vol. 45. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2024.101050>. – Published: 27.03.2024.
88. Chorioamnionitis and increased neonatal lung fluid matrix metalloproteinase-9 levels: implication for antenatal origins of chronic lung disease / A.

E. Curley, D. G. Sweet, C. M. Thornton [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2003. – Vol. 188, № 4. – P. 871-875. – Doi: 10.1067/mob.2003.215.

89. Chow, A. K. Acute actions and novel targets of matrix metalloproteinases in the heart and vasculature / A. K. Chow, J. Cena, R. Schulz // *Br J Pharmacol.* – 2007. – Vol. 152, № 2. – P. 189-205. – Doi: 10.1038/sj.bjp.0707344.

90. Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2 / B. N. Williamson, F. Feldmann, B. Schwarz [et al.] // *Nature.* – 2020. – Vol. 585, № 7824. – P. 273-276. – Doi: 10.1038/s41586-020-2423-5.

91. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis / S. L. Ralston, A. S. Lieberthal, H. C. Meissner [et al.] ; American Academy of Pediatrics // *Pediatrics.* – 2014. – Vol. 134, № 5. – P. e1474-502. – Doi: 10.1542/peds.2014-2742.

92. Collins, P. L. Respiratory Syncytial Virus: Virology, Reverse Genetics, and Pathogenesis of Disease / P. L. Collins, R. Fearn, B. S. Graham // *Curr Top Microbiol Immunol.* – 2013. – Vol. 372. – P. 3-38. – Doi: 10.1007/978-3-642-38919-1_1.

93. Cook, D. N. A Matrix for New Ideas in Pulmonary Fibrosis / D. N. Cook, D. M. Brass, D. A. Schwartz // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* – 2002. – Vol. 27, № 2. – P. 122-124. – Doi: 10.1165/ajrcmb.27.2.f245.

94. Cost of respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory infection management in young children at the regional and global level: a systematic review and meta-analysis / S. Zhang, L. Z. Akmar, F. Bailey [et al.] // *J Infect Dis.* – 2020. – Vol. 222, Suppl 7. – P. S680-S687. – Doi: 10.1093/infdis/jiz683.

95. Crystal structure of the catalytic domain of matrix metalloproteinase-1 in complex with the inhibitory domain of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 / S. Iyer, S. Wei, K. Brew, K. R. Acharya // *J Biol Chem.* – 2017. – Vol. 282, № 1. – P. 364-371. – Doi: 10.1074/jbc.M607625200.

96. Cytokines and Exhaled Nitric Oxide Are Risk Factors in Preterm Infants for Bronchopulmonary Dysplasia / Z. Zhang, W. Wu, L. Hou [et al.]. – Text : electronic // *BioMed Research International.* – 2021. – Vol. 2021. – URL: <https://doi.org/10.1155/2021/6648208>. – Published: 12.01.2021.

97. Cytokines associated with bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants / N. Ambalavanan, W. A. Carlo, C. T. D'Angio [et al.] // *Pediatr.* – 2013. – Vol. 123, № 4. – P. 1132–1141. – Doi: 10.1542/peds.2008-0526.

98. Cytokine levels predict 30-day mortality in octogenarians and nonagenarians with community-acquired pneumonia: a retrospective observational study / H. Pinargote-Celorio, G. Miralles, M. Cano [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* – 2020. – Vol. 39, № 2. – P. 299-307. – Doi: 10.1007/s10096-019-03725-6.

99. D'Angio, C. T. The role of vascular growth factors in hyperoxia-induced injury to the developing lung / C. T. D'Angio, W. M. Maniscalco // *Frontiers in Bioscience.* – 2002. – № 7. – P. d1609-1623. – Doi: 10.2741/A865.

100. Da Silva, O. Role of *Ureaplasma urealyticum* and *Chlamidia trachomatis* in development of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants / O. Da Silva, D. Gregson, O. Hammerberg // *Pediatr Infect Dis J.* – 1997. – Vol. 16, № 4. – P. 364-369. – Doi: 10.1097/00006454-199704000-00006.

101. Davis, J. M. Bronchopulmonary dysplasia / J. M. Davis, W. N. Rosenfeld // *Avery's Neonatology* / eds. MacDonald M. G., Seshia M. M., Mullert M. D. – 6th. ed. – N.-Y. : Lippincott Williams & Wilkins, 2015. – P. 578-599. – ISBN: 9780781746434.

102. Davis, J. M. Improved pulmonary outcome at one year corrected age in premature neonates treated with human superoxide dismutase / J. M. Davis, W. N. Rosenfeld, R. Parad. – Text : electronic // *Pediatr Res.* – 2000. – Vol. 47. – URL: <https://doi.org/10.1542/peds.111.3.469>. – Published: Mar 2003.

103. Delayed respiratory syncytial virus epidemic in children after relaxation of COVID-19 physical distancing measures, Ashdod, Israel, 2021 / M. W. Opek, Y. Yeshayahu, A. Glatman-Freedman [et al.]. – Text : electronic // *Rapid communications.* – 2021. – Vol. 26, № 29. – URL: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.29.2100706>. – Published: Jul 2021.

104. Development of a novel ex vivo nasal epithelial cell model supporting colonization with human nasal microbiota / D. D. Charles, J. R. Fisher, S. M. Hoskinson [et al.]. – Text : electronic // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2019. – № 9. – URL: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00165>. – Published: 21.05.2019.

105. Diagnosis of pulmonary hypertension / A. Frost, D. Badesch, J. S. R. Gibbs [et al.]. – Text : electronic // *Eur Respir J.* – 2019. – Vol. 53, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1183/13993003.01904-2018>. – Published: 24.01.2019.
106. Differential Regulation of Matrix Metalloproteinase 2 and Matrix Metalloproteinase 9 by Activated Protein C Relevance to Inflammation in Rheumatoid Arthritis / M. Xue, L. March, P. N. Sambrook, C. J. Jackson // *Arthritis Rheumatism.* – 2007. – Vol. 56, № 9. – P. 2864–2874. – Doi: 10.1002/art.22844.
107. Distinct patterns of within-host virus populations between two subgroups of human respiratory syncytial virus / G.-L. Lin, S. B. Drysdale, M. D. Snape [et al.]. – Text : electronic // *Nat Commun.* – 2021. – Vol. 12, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25265-4>. – Published: 26.08.2021.
108. Echocardiography in pediatric and congenital heart disease: From Fetus to Adult / W. W. Lai, L. L. Mertens, M. S. Cohen, T. Geva. – 2nd ed. – New Delhi : Wiley Blackwell, 2016. – 928 p. – ISBN 9781118742488.
109. Edwards, D. K. Radiographic aspects of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* – 1979. – Vol. 95, № 5, Pt 2. – P. 823-829. – Doi: 10.1016/s0022-3476(79)80443-6.
110. Effectiveness and Safety of Palivizumab for the Prevention of Serious Lower Respiratory Tract Infection Caused by Respiratory Syncytial Virus: A Systematic Review / T. Gonzales, A. Bergamasco, T. Cristarella [et al.] // *Am J Perinatol.* – 2024. – Vol. 41, № S01. – P. e1107-e1115. – Doi: 10.1055/a-1990-2633.
111. Effectiveness of Palivizumab Against Respiratory Syncytial Virus Hospitalization Among Preterm Infants in a Setting with Year-Round Circulation / K. T. Yeo, C. F. Yung, P. C. Khoo [et al.] // *J Infect Dis.* – 2021. – Vol. 224, № 2. – P. 279–287. – Doi: 10.1093/infdis/jiaa749.
112. Elastin and collagen remodeling in emphysema: a scanning electron microscopy study / G. A. Finlay, M. D. O'Donnell, C. M. O'Connor [et al.] // *Am J Pathol.* – 1996. – Vol. 149, № 4. – P. 1405-1415.

113. Elkington, P. T. Matrix metalloproteinases in destructive pulmonary pathology / P. T. Elkington, J. S. Friedland // *Thorax*. – 2006. – Vol. 61, № 3. – P. 259-266. – Doi: 10.1136/thx.2005.051979.

114. Emphysema in young adult survivors of moderate to severe Bronchopulmonary dysplasia / P. M. Wong, A. N. Less, J. Louw [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2008. – Vol. 32, № 2. – P. 321-328. – Doi: 10.1183/09031936.00127107.

115. Evaluation of Bronchiolitis in the Pediatric Population in the United States of America and Canada: A Ten-Year Review / O. O. Ajayi, A. A. Ajufu, Q. L. Ekpa [et al.]. – Text : electronic // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15, № 8. – URL: <https://doi.org/10.7759/cureus.43393>. – Published: 12.08.2023.

116. Evaluation and management of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia / U. Krishnan, J. A. Feinstein, I. Adatia [et al.] // *J. Pediatr.* – 2017. – Vol. 188. – P. 24-34.e1. – Doi: 10.1016/j.jpeds.2017.05.029.

117. Expression and function of matrix metalloproteinase (MMP) / U. R. Rodgers, L. Kevorkian, A. K. Surridge [et al.] // *Matrix Biol.* – 2009. – Vol. 28, № 5–3. – P. 263–272. – Doi: 10.1016/j.matbio.2009.04.006.

118. Expression of MMP-7, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 mRNA in lung tissue of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and benign pulmonary disease / J. Safranek, M. Pesta [et al.] // *Anticancer Res.* – 2009. – Vol. 29, № 7. – P. 2513-2517.

119. Friedberg, M. Tissue velocities, strain, and strain rate for echocardiographic assessment of ventricular function in congenital heart disease / M. Friedberg, L. Merten // *Eur J Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 10, № 5. – P. 585–593. – Doi: 10.1093/ejechocard/jep045.

120. Galambos, C. Molecular mechanisms of pulmonary vascular development / C. Galambos, D. E. deMello // *Pediatr Dev Pathol.* – 2007. – Vol. 10, № 1. – P. 1-17. – Doi: 10.2350/06-06-0122.1.

121. Gálvez, N. New insights contributing to the development of effective vaccines and therapies to reduce HRV-induced pathology / N. Gálvez, J. Soto, A. Kalergis. – Text : electronic // *Int J. Mol Sci.* – 2017. – Vol. 18, № 8. – URL: <https://doi.org/10.3390/ijms18081753>. – Published: 11.08.2017.

122. Gelatinase activities in the airways of premature infants and development of bronchopulmonary dysplasia / C. Danan, P. H. Jarreau, M. L. Franco [et al.] // *Physiol Lung Cell Mol Physiol J.* – 2022. – Vol. 283, № 5. – P. L1086-L1093. – Doi: 10.1152/ajplung.00066.2002.

123. Genetic and Biochemical Predictors of Neonatal Bronchopulmonary Dysplasia / M. A. K. Abdellatif, E. Eyada, W. Rabie [et al.] // *Journal of Pediatric Genetics.* – 2022. – Vol. 11, № 3. – P. 173-178. – Doi: 10.1055/s-0040-1721740.

124. Global distribution of respiratory syncytial virus A and B infections: a systematic review / C. Cantu-Flores, G. Rivera-Alfaro, J. C. Muñoz-Escalante, D. E. Noyola // *Pathog Glob Health.* – 2022. – Vol. 116, № 7. – P. 398-409. – Doi: 10.1080/20477724.2022.2038053.

125. Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis / Y. Li, R. M. Reeves, X. Wang [et al.] // *Lancet Glob Health.* – 2019. – Vol. 7, № 8. – P. e1031–e1045.

126. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study / T. Shi, D. A. McAllister, K. L. O'Brien [et al.] // *Lancet.* – 2017. – Vol. 390, № 10098. – P. 946-958. – Doi: 10.1016/S0140-6736(17)30938-8.

127. Got Oxygen? Studies on Mesenchymal Cell HIF-1 α in Lung Development / R. P. Stevens, J. Y. Lee, N. Bauer, T. Stevens // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* – 2023. – Vol. 69, № 4. – P. 380-382. – Doi: 10.1165/rcmb.2023-0247ED.

128. Graham, B. S. Vaccines against respiratory syncytial virus: the time has finally come // *Vaccine.* – 2016. – Vol. 34, № 30. – P. 3535-3541. – Doi: 10.1016/j.vaccine.2016.04.083.

129. Groothuis, J. R. Respiratory syncytial virus infection in children with bronchopulmonary dysplasia / J. R. Groothuis, K. M. Gutierrez, B. A. Lauer // *Pediatrics.* – 1988. – Vol. 82, № 2. – P. 199-203.

130. Growth of pulmonary microvasculature in ventilated preterm infants / M. E. De Paepe, Q. Mao, J. Powell [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173, № 2. – P. 204-211. – Doi: 10.1164/rccm.200506-927OC.

131. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography / L. G. Rudski, W. W. Lai, J. Afilalo [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23, № 7. – P. 685-713; quiz 786-8. – Doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010.

132. Hospitalization Following Outpatient Diagnosis of Respiratory Syncytial Virus in Adults / S. N. Landi, D. C. Garofalo, M. Reimbaeva [et al.]. – Text : electronic // *JAMA Netw Open.* – 2024. – Vol. 7, № 11. – URL: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.46010>. – Published: 04.11.2024.

133. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: A longitudinal birth cohort study / J. Henderson, T. N. Hilliard, A. Sherriff [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2005. – Vol. 16, № 5. – P. 386-392. – Doi: 10.1111/j.1399-3038.2005.00298. x.

134. Human respiratory syncytial virus subgroup A and B infections in nasal, bronchial, smallairway, and organoid-derived respiratory cultures / L. C. Rijsbergen, M. M. Lamers, A. D. Comvalius [et al.]. – Text : electronic // *mSphere.* – 2021. – Vol. 6, № 3. – URL: <https://doi.org/10.1128/mSphere.00237-21>. – Published: 12.05.2021.

135. Hypoxia-inducible factors in the first trimester human lung / F. Groenman, M. Rutter, I. Caniggia [et al.] // *J Histochem Cytochem.* – 2007. – Vol. 55, № 4. – P. 355-363. – Doi: 10.1369/jhc.6A7129.2006.

136. Immunoglobulin treatment for hospitalised infants and young children with respiratory syncytial virus infection / S. L. Sanders, S. Agwan, M. Hassa [et al.]. – Text : electronic // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2019. – Vol. 8, № 8. – URL: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009417.pub2>. – Published: 26.08.2019.

137. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial viral infection in children at risk / Yulia N. Ibragimova // «Young Doctors of Azerbaijan» with official partnership

of the West-Kazakhstan Marat Ospanov Medical University : 10th Annual International Scientific - Practical Conference “Medicine Pressing Questions” and 4th Satellite Forum “Public Health and Healthcare Politics”, Baku, Azerbaijan, April 27-28, 2023. – 2023. – P. 59.

138. Impact of Coronavirus Disease 2019 Public Health Measures on Detections of Influenza and Respiratory Syncytial Virus in Children During the 2020 Australian Winter / D. K. Yeoh, D. A. Foley, C. A. Minney-Smith [et al.] // Clin Infect Dis. – 2021. – Vol. 72, № 12. – P. 2199-2202. – Doi: 10.1093/cid/ciaa1475.

139. Impact of COVID-19 pandemic restrictions and subsequent relaxation on the prevalence of respiratory virus hospitalizations in children / A. Abushahin, H. Toma, A. Alnaimi [et al.]. – Text : electronic // BMC Pediatr. – 2024. – Vol. 24, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04566-9>. – Published: 02.02.2024.

140. Impact of immunoprophylaxis with palivizumab on respiratory syncytial virus infection in preterm infants less than 35 weeks in Colombian hospitals / C. Galvis, A. Colmenares, L. Cabrales [et al.] // Pediatr Pulmonol. – 2022. – Vol. 57, № 10. – P. 2420–2427. – Doi: 10.1002/ppul.26051.

141. Increased Serum Interleukin-10 but not Interleukin-4 Level in Children with Mycoplasma pneumoniae Pneumonia / B. Medjo, M. Atanaskovic-Markovic, D. Nikolic [et al.] // J Trop Pediatr. – 2017. – Vol. 63, № 4. – P. 294-300. – Doi: 10.1093/tropej/fmw091.

142. Jobe, A. H. Antenatal associations with lung maturation and infection // Perinatol. – 2005. – Suppl 2. – P. S31-S35. – Doi: 10.1038/sj.jp.7211317.

143. Jobe, A. H. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia // Semin Neonatol. – 2003. – Vol. 8, № 1. – P. 9-17. – Doi: 10.1016/s1084-2756(02)00188-4.

144. Jobe, A. H. An unknown: lung growth and development after very preterm birth // Am J Respir Crit Care Med. – 2002. – Vol. 166, № 12, Pt 1. – P. 1529-1530. – Doi: 10.1164/rccm.2209012.

145. Jobe, A. H. Biology of surfactant / A. H. Jobe, M. Ikegami // Clin Perinatol. – 2001. – Vol. 28, № 3. – P. 655-669. – Doi: 10.1016/s0095-5108(05)70111-1.

146. Jobe, A. H. Blood cytokines and BPD // J Pediatr. – 2019. – Vol. 154, № 1. – A2. – Doi: 10.1016/j.jpeds.2008.11.020.
147. Jobe, A. H. Bronchopulmonary Dysplasia / A. H. Jobe, E. Bancalari // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 163, № 7. – P. 1723-1729. – Doi: 10.1164/ajrccm.163.7.2011060.
148. Jobe, A. H. Postnatal corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia // Clin Perinatol. – 2009. – Vol. 36, № 1. – P. 177-188. – Doi: 10.1016/j.clp.2008.09.016.
149. Karampatsas, K. Bronchiolitis: an update on management and prophylaxis / K. Karampatsas, J. Kong, J. Cohen // British Journal of Hospital Medicine. – 2019. – Vol. 80, № 5. – P. 278-284. – Doi: 10.12968/hmed.2019.80.5.278.
150. Kwinta, P. Preterm birth and respiratory disease in later life / P. Kwinta, J. J. Pietrzyk // Expert Rev Respir Med. – 2010. – Vol. 4, № 5. – P. 593-604. – Doi: 10.1586/ers.10.59.
151. Localizatiion and potential role of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitors of metalloproteinase-1 and -2 in different phases of bronchopulmanary dysplasia / W. A. Dik, R. R. Krijger, L. Bonekamp [et al.] // Pediatr. Res. – 2001. – Vol. 50, № 6. – P. 761-766. – Doi: 10.1203/00006450-200112000-00022.
152. Lung and systemic inflammation in preterm lambs on continuous positive airway pressure or conventional ventilation / G. R. Polglase, N. H. Hillman, M. K. Ball [et al.] // Pediatr Res. – 2009. – Vol. 65, № 1. – P. 67-71. – Doi: 10.1203/PDR.0b013e318189487e.
153. Lung injury in neonates: causes, strategies for prevention, and long-term consequences / R. H. Clark, D. R. Gerstmann, A. H. Jobe [et al.] // J Pediatr. – 2001. – Vol. 139, № 4. – P. 478-486. – Doi: 10.1067/mpd.2001.118201.
154. Mandell, L. A. Severe community-acquired pneumonia (CAP) and the Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society CAP guidelines prediction rule: validated or not // Clin Infect Dis. – 2009. – Vol. 48, № 4. – P. 386-388. – Doi: 10.1086/596308.
155. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in sarcoidosis and IPF / M. T. Henry, K. McMahon, A. J. Mackarel [et al.] // Eur Respir J. –

2012. – Vol. 20, № 5. – P. 1220-1227. – Doi: 10.1183/09031936.02.00022302.

156. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase-2 in fetal / Y. Fukuda, M. Ishizaki, Y. Okada [et al.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2000. – Vol. 279, № 3. – P. L555-L5561. – Doi: 10.1152/ajplung.2000.279.3.L555.

157. Matrix metalloproteinase-2 and myocardial oxidative stress injury: beyond the matrix / A. D. Kandasamy, A. K. Chow, M. A. M. Ali, R. Schulz // *Cardiovasc Res*. – 2010. – Vol. 85, № 3. – P. 413-423. – Doi: 10.1093/cvr/cvp268.

158. Membrane-type 1 matrix metalloproteinase is required for normal alveolar development / J. J. Atkinson, K. Holmbeck, S. Yamada [et al.] // *Dev Dyn*. – 2015. – Vol. 232, № 4. – P. 1079-1090. – Doi: 10.1002/dvdy.20267.

159. Meyer, M. Outcomes for infants weighing less than 1000 grams cared for with a nasal continuous positive airway pressure-based strategy / M. Meyer, L. Mindenhall, M. Wong // *J. Pediatr. Child Health*. – 2004. – Vol. 40, № 1-2. – P. 38-41. – Doi: 10.1111/j.1440-1754.2004.00287.x.

160. Mocerì, P. Echocardiography in the Diagnosis and Follow-Up of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Heart Disease / P. Mocerì, W. Li, K. Dimopoulos // *Pulmonary Hypertension in Adult Congenital Heart Disease* / ed. K. Dimopoulos, G. P. Diller. – Springer Cham, 2017. – P. 163-179. – ISBN 978-3-319-46028-4.

161. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: A systematic literature review and meta-analysis / P. A. Checchia, L. Nalysnyk, A. W. Fernandes [et al.] // *Pediatr Crit Care Med*. – 2011. – Vol. 12, № 5. – P. 580–589. – Doi: 10.1097/PCC.0b013e3182070990.

162. Multiple Respiratory Syncytial Virus (RSV) Strains Infecting HEp-2 and A549 Cells Reveal Cell Line-Dependent Differences in Resistance to RSV Infection / A. Rajan, F.-A. Piedra, L. Aideyan [et al.]. – Text : electronic // *J Virol*. – 2022. – Vol. 96, № 7. – URL: <https://doi.org/10.1128/jvi.01904-21>. – Published: 13.04.2022.

163. Narayan, O. Updated cost-effectiveness analysis of palivizumab (Synagis) for the prophylaxis of respiratory syncytial virus in infant populations in the UK / O.

Narayan, A. Bentley, K. Mowbray // *Journal of Medical Economics*. – 2020. – Vol. 23, № 12. – P. 1640-1652. – Doi: 10.1080/13696998.2020.1836923.

164. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants / L. L. Hammitt, R. Dagan, Y. Yuan [et al.] // *N Engl J Med*. – 2022. – Vol. 386, № 9. – P. 837-846. – Doi: 10.1056/NEJMoa2110275.

165. Noninvasive assessment of pulmonary vascular resistance using Doppler tissue imaging of the tricuspid annulus / S. V. Gurudevan, P. J. Malouf, A. M. Kahn [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2007. – Vol. 20, № 10. – P. 1167–1171. – Doi: 10.1016/j.echo.2007.02.004.

166. Northway, W. H. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease / W. H. Northway, R. C. Rosan, D. Y. Porter // *N Engl J Med*. – 1967. – Vol. 276, № 7. – P. 357-368. – Doi: 10.1056/NEJM196702162760701.

167. Ohbayashi, H. Matrix metalloproteinases in lung disease // *Curr Protein Pept. Sci*. – 2002. – Vol. 3, № 4. – P. 409-421. – Doi: 10.2174/1389203023380549.

168. Oppenlander, K. E. Respiratory syncytial viral bronchiolitis: a summary of the evidence / K. E. Oppenlander, A. A. Chung, D. Clabaugh // *Am Fam Physician*. – 2023. – Vol. 108, № 1. – P. 52-57.

169. Osmolality of preterm formulas supplemented with nonprotein energy supplements / L. Pereira-da-Silva, M. Pitta-Grós Dias, D. Virella [et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2008. – Vol. 62, № 2. – P. 274-278. – Doi: 10.1038/sj.ejcn.1602736.

170. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management / E. B. Rosenzweig, S. H. Abman, I. Adatia [et al.]. – Text : electronic // *Eur Respir J*. – 2019. – Vol. 53, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1183/13993003.01916-2018>. – Published: 24.01.2019.

171. Parks, W. C. Matrix metalloproteinases in lung biology / W. C. Parks, S. D. Shapiro // *Respir. Res*. – 2001. – Vol. 2, № 1. – P. 10-19. – Doi: 10.1186/rr33.

172. Passive and active immunization against respiratory syncytial virus for the young and old / T. Villafana, J. Falloon, M. P. Griffin [et al.] // *Expert Rev Vaccines*. – 2017. – Vol. 16, № 7. – P. 737–749. – Doi: 10.1080/14760584.2017.1333425.

173. Passive Immunoprophylaxis against Respiratory Syncytial Virus in Children: Where Are We Now? / A. Rocca, C. Biagi, S. Scarpini [et al.]. – Text : electronic // J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22, № 7. – URL: <https://doi.org/10.3390/ijms22073703>. – Published: 02.04.2021.

174. Past, present and future approaches to the prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection in children / E. A. F. Simões, L. Bont, P. Manzon [et al.] // Infect Dis Ther. – 2018. – Vol. 7, № 1. – P. 87-120. – Doi: 10.1007/s40121-018-0188-z.

175. Pharmacological targets and emerging treatments for respiratory syncytial virus bronchiolitis, Canada / F. Elawar, A. K. Oraby, Q. Kieser [et al.]. – Text : electronic // Pharmacology & Therapeutics. – 2021. – Vol. 220. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107712>. – Published: Apr 2021.

176. Physiological differences between various types of Eisenmenger syndrome and relation to outcome / P. Mocerì, A. Kempny, E. Liodakis [et al.] // Int J Cardiol. – 2015. – Vol. 179. – P. 455-460. – Doi: 10.1016/j.ijcard.2014.11.100.

177. Pınarbaşı, S. Tripledemic: COVID-19, İnfluenza ve RSV / S. Pınarbaşı, C. Koçak // 11th International Hippocrates Congress on Medical and Health Sciences. – 2023. – P. 269–282.

178. Polymerase-tagged respiratory syncytial virus reveals a dynamic rearrangement of the ribonucleocapsid complex during infection / E. L. Blanchard, M. R. Braun, A. W. Lifland [et al.]. – Text : electronic // PLOS Pathog. – 2020. – Vol. 16, № 10. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008987>. – Published: 08.10.2020.

179. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants / L. R. Blackmon, E. F. Bell, W. Engle [et al.] // Pediatrics. – 2002. – Vol. 109, № 2. – P. 330-338.

180. Prenatal inflammation and lung development / B. W. Kramer, S. Kallapur, J. Newnham, A. H. Jobe // Semin Fetal Neonatal Med. – 2009. – Vol. 14, № 1. – P. 2-7. – Doi: 10.1016/j.siny.2008.08.011.

181. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis / J. V. Been, M. J. Lugtenberg, E. Smets [et al.]. – Text : electronic // PLoS

Med. – 2014. – Vol. 11, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001596>. – Published: 28.01.2014.

182. Preventing bronchopulmonary dysplasia: new tools for an old challenge / M. Álvarez-Fuente, L. Moreno, J. A. Mitchell [et al.] // *Pediatric Research*. – 2019. – Vol. 85, № 4. – P. 432–441. – Doi: 10.1038/s41390-018-0228-0.

183. Prophylactic effects of recombinant human superoxide dismutase in neonatal lung injury / J. M. Davis, W. N. Rosenfeld, R. J. Sanders, A. Gonenne // *J Appl Physiol*. – 1993. – Vol. 74, № 5. – P. 2243–2241. – Doi: 10.1152/jappl.1993.74.5.2234.

184. Pulmonary function until two years of life in infants with bronchopulmonary dysplasia / E. Baraldi, M. Filippone, D. Trevisanuto [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 1997. – Vol. 155, № 1. – P. 149–155. – Doi: 10.1164/ajrccm.155.1.9001304.

185. Pulmonary hypertension due to left heart disease / J. L. Vachiéry, R. J. Tedford, S. Rosenkranz [et al.]. – Text : electronic // *Eur Respir J*. – 2019. – Vol. 53, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1183/13993003.01897-2018>. – Published: 24.01.2019.

186. Pulmonary vascular effects of inhaled nitric oxide and oxygen tension in bronchopulmonary dysplasia / P. M. Mourani, D. D. Ivy, D. Gao, S. H. Abman // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2004. – Vol. 170, № 9. – P. 1006–1013. – Doi: 10.1164/rccm.200310-1483OC.

187. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 1–39. – Doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

188. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton [et al.] // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2016. – Vol. 29. – P. 277–314. – Doi: [org/10.1016/j.echo.2016.01.011](https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011).

189. Recurrent wheezing in preterm infants: Prevalence and risk factors / M. C.

R. D. S. Simões, Y. Inoue, N. Y. Matsunaga [et al.] // J Pediatr (Rio J). – 2019. – Vol. 95, № 6. – P. 720-727. – Doi: 10.1016/j.jpmed.2018.06.007.

190. Respiratory decompensation and immunization of preterm infants / E. C. Montague, J. A. Hilinski, H. O. Williams [et al.]. – Text : electronic // Pediatrics. – 2016. – P. Vol. 137, № 5. – URL: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4225>. – Published: May 2016.

191. Respiratory morbidity of preterm infants of less than 33 weeks gestation without bronchopulmonary dysplasia: a 12-month follow-up of the CASTOR study cohort / B. Fauroux, J-B. Gouyon, J-C. Roze [et al.] // Epidemiol Infect. – 2014. – Vol. 142, № 7. – P. 1362–1374. – Doi: 10.1017/S0950268813001738.

192. Respiratory syncytial virus: a comprehensive review of transmission, pathophysiology, and manifestation / J. Kaler, A. Hussain, K. Patel [et al.]. – Text : electronic // Cureus. – 2023. – Vol. 15, № 3. – URL: <https://doi.org/10.7759/cureus.36342>. – Published: 18.03.2023.

193. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7 / N. Sigurs, R. Bjarnason, F. Sigurbergsson, B. Kjellman // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161, № 5. – P. 1501-1507. – Doi: 10.1164/ajrccm.161.5.9906076.

194. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis / R. T. Stein, L. J. Bont, H. Zar [et al.] // Pediatr Pulmonol. – 2017. – Vol. 52, № 4. – P. 556-569.

195. Respiratory syncytial virus is the most common causative agent of viral bronchiolitis in young children: an updated review / K. L. Hon, A. K. C. Leung, A. H. C. Wong [et al.] // Curr Pediatr Rev. – 2023. – Vol. 19, № 2. – P. 139-149. – Doi: 10.2174/1573396318666220810161945.

196. Respiratory syncytial virus prophylaxis for prevention of recurrent childhood wheeze and asthma: systematic review / L. A. Quinn, M. D. Shields, I. Sinha H. E. Groves. – Text : electronic // Syst Rev. 2020. – Vol. 9, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01527-y>. – Published: 25.11.2020.

197. Respiratory Virus Global Epidemiology Network; RESCEU investigators. Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in preterm infants and young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data / X. Wang, Y. Li, T. Shi [et al.] // *Lancet*. – 2024. – Vol. 403, № 10433. – P. 1241-1253. – Doi: 10.1016/S0140-6736(24)00138-7.
198. Rimington, H. Echocardiography. A practical guide for reporting and interpretation / H. Rimington, J. B. Chambers. – 3 ed. – Boca Raton : CRC Press, 2015. – 255 p. – ISBN 978-1-4822-3193-9.
199. RSV Neutralizing Antibodies Following Nirsevimab and Palivizumab Dosing / D. Wilkins, U. Wählby Hamrén, Y. Chang [et al.]. – Text : electronic // *Pediatrics*. – 2024. – Vol. 154, № 5. – URL: <https://doi.org/10.1542/peds.2024-067174>. – Published: 01.11.2024.
200. RSV prophylaxis use in high-risk infants in Western Australia, 2002-2013: a record linkage cohort study / R. Xu, P. Fathima, T. Strunk [et al.]. – Text : electronic // *BMC Pediatrics*. – 2020. – Vol. 20, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02390-5>. – Published: 22.10.2020.
201. SARS-CoV-2 is transmitted via contact and via the air between ferrets / M. Richard, A. Kok, D. de Meulder [et al.]. – Text : electronic // *Nat Commun*. – 2020. – Vol. 11, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17367-2>. – Published: 08.07.2020.
202. Saudi experts' recommendation for RSV prophylaxis in the era of COVID-19. Clinical Practice Guidelines / S. Adel, M. Alzahrani, A. N. Alodayani [et al.] // *Saudi Med J*. – 2021. – Vol. 42, № 4. – P. 355-362. – Doi: 10.15537/smj.2021.42.4.20200769.
203. Seasonal and inter-seasonal RSV activity in the European Region during the COVID-19 pandemic from autumn 2020 to summer 2022 / M. M. I. Meslé, M. Sinnathamby, P. Mook [et al.]. – Text : electronic // *Influenza Other Respir Viruses*. – 2023. – Vol. 17, № 11. – URL: <https://doi.org/10.1111/irv.13219>. – Published: 20.11.2023.
204. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and

allergy at age 13 / N. Sigurs, P. M. Gustafsson, R. Bjarnason [et al.] // *Am. J. Crit. Care Respir. Med.* – 2005. – Vol. 171, № 2. – P. 137-141. – Doi: 10.1164/rccm.200406-730OC.

205. Single Nucleotide Polymorphisms Interactions of the Surfactant Protein Genes Associated With Respiratory Distress Syndrome Susceptibility in Preterm Infants / S. Amatya, M. Ye, L. Yang [et al.]. – Text : electronic // *Front Pediatr.* – 2021. – № 9. – URL: <https://doi.org/10.3389/fped.2021.682160>. – Published: 04.10.2021.

206. Skinner, G. J. Echocardiographic Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension for Pediatricians and Neonatologists. – Text : electronic // *Front Pediatr.* – 2017. – Vol. 5. – URL: <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00168>. – Published: 04.09.2017.

207. South African Severe Acute Respiratory Illness (SARI) Surveillance Group. Respiratory syncytial virus in adults with severe acute respiratory illness in a high HIV prevalence setting / J. Moyes, S. Walaza, M. Pretorius [et al.] // *J Infect.* – 2017. – Vol. 75, № 4. – P. 346–355. – Doi: 10.1016/j.jinf.2017.06.007.

208. Structural and functional variations in human bronchial epithelial cells cultured in air-liquid interface using different growth media / C. Leung, S. J. Wadsworth, S. J. Yang, D. R. Dorscheid // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2020. – Vol. 318, № 5. – P. L1063-L1073. – Doi: 10.1152/ajplung.00190.2019.

209. Surfactant and physiologic responses of preterm lambs to continuous positive airway pressure / N. Mulrooney, Z. Champion, T. J. Moss [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2005. – Vol. 171, № 5. – P. 488-493. – Doi: 10.1164/rccm.200406-774OC.

210. Surfactant phosphatidylcholine half-life and pool size measurements in premature baboons developing bronchopulmonary dysplasia / D. J. Janssen, V. P. Carnielli, P. E. Cogo [et al.] // *Pediatr Res.* – 2012. – Vol. 52, № 5. – P. 724-729. – Doi: 10.1203/00006450-200211000-00019.

211. Systemic cytokine response in patients with community-acquired pneumonia / H. Endeman, S. C. Meijvis, G. T. Rijkers [et al.] // *Eur Respir J.* – 2011. – Vol. 37, № 6. – P. 1431-1438.

212. Taxonomy of the order Mononegavirales: update / C. L. Afonso, G. K. Amarasinghe, K. Bányai [et al.] // *Arch Virol.* – 2016. – Vol. 161, № 8. – P. 2351–2360. – Doi: 10.1007/s00705-016-2880-1.

213. Thébaud, B. Angiogenesis in lung development, injury and repair: implications for chronic lung disease of prematurity // *Neonatology.* – 2007. – Vol. 91, № 4. – P. 291-297. – Doi: 10.1159/000101344.

214. The Change of Cytokines and Gut Microbiome in Preterm Infants for Bronchopulmonary Dysplasia / Z. Zhang, J. Jiang, Z. Li, W. Wan. – Text : electronic // *Frontiers in Microbiology.* – 2022. – Vol. 13. – URL: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.804887>. – Published: 21.03.2022.

215. The impact of time on the systemic inflammatory response in pneumococcal pneumonia / E. Calbo, M. Alsina, M. Rodríguez-Carballeira [et al.] // *Eur Respir J.* – 2010. – Vol. 35, № 3. – P. 614-618. – Doi: 10.1183/09031936.00052709.

216. The Interseasonal Resurgence of Virus in Australian Children Following the Reduction of Coronavirus Disease 2019–Related Public Health Measures / D. A. Foley, D. K. Yeoh, C. A. Minney-Smith [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2021. – Vol. 73, № 9. – P. e2829-e2830. – Doi: 10.1093/cid/ciaa1906.

217. The Human Nose Organoid Respiratory Virus Model: an Ex Vivo Human Challenge Model To Study Respiratory Syncytial Virus (RSV) and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Pathogenesis and Evaluate Therapeutics / A. Rajan, A. M. Weaver, G. M. Aloisio [et al.]. – Text : electronic // *mBio.* – 2022. – Vol. 13, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1128/mbio.03511-21>. – Published: 22.02.2021.

218. The relationship of meteorological conditions to epidemic activity of respiratory syncytial virus / S. Yusuf, G. Piedimonte, A. Auais [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2007. – Vol. 135, № 7. – P. 1077-1090. – Doi: 10.1017/S095026880600776X.

219. Translated Resources Charts and Tables INTERGROWTH-21st. – URL: <https://intergrowth21.tghn.org/translated-resources/> (accessed: 08.06.2025). – Text : electronic.

220. Transthoracic echocardiography for the evaluation of children and

adolescents with suspected or confirmed pulmonary hypertension. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of paediatric pulmonary hypertension. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and D6PK / M. Koestenberger, C. Apitz, H. Abdul-Khaliq, G. Hansmann // *Heart*. – 2016. – Vol. 102, suppl 2. – P. ii14-22. – Doi: 10.1136/heartjnl-2014-307200.

221. Trends in Proportions of Respiratory Syncytial Virus Infections Among Reported Respiratory Tract Infection Cases in Children Aged 0 to 5 Years in Western Pacific and Southeast Asia Regions: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Park, H. Lee, J. Y. Park [et al.]. – Text : electronic // *Influenza Other Respir Viruses*. – 2025. – Vol. 19, № 2. – URL: <https://doi.org/10.1111/irv.70077>. – Published: Feb 2025.

222. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension / P. R. Forfia, M. R. Fisher, S. C. Mathai [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2006. – Vol. 174, № 9. – P. 1034–1041. – Doi: 10.1164/rccm.200604-547OC.

223. Updated cost-effectiveness analysis of palivizumab (Synagis) for the prophylaxis of respiratory syncytial virus in infant populations in the UK / O. Narayan, A. Bentley, K. Mowbray [et al.] // *J Med Econ*. – 2020. – Vol. 23, № 12. – P. 1640–1652. – Doi: 10.1080/13696998.2020.1836923.

224. Ureaplasma colonization of amniotic fluid and efficacy of antenatal corticosteroids for preterm lung maturation in sheep / T. J. Moss, I. Nitsos, C. L. Knox [et al.] // *Am J Obstet Gynecol*. – 2009. – Vol. 200, № 1. – P. 96.e1-96.e966. – Doi: 10.1016/j.ajog.2008.08.044.

225. Vascular endothelial growth factor levels and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants / J. Mariduena, M. Ramagopal, M. Hiatt [et al.] // *J Matern Fetal Neonatal Med*. – 2022. – Vol. 35, № 8. – P. 1517-1522. – Doi: 10.1080/14767058.2020.1760826.

226. Viral load of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in adults during the first and second wave of coronavirus disease 2019 pandemic in Houston, Texas: the potential of the superspreader / V. Avadhanula, E. G. Nicholson, L. Ferlic-Stark [et al.] // *J Infect Dis*. – 2021. – Vol. 223, № 9. – P. 1528–1537. – Doi: 10.1093/infdis/jiab097.

227. Vu, T. H. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology / T. H. Vu, Z. Werb // *Genes & Development*. – 2000. – Vol. 14, № 17. – P. 2123-2133. – Doi: 10.1101/gad.815400.

228. Wang, X-Y. From therapeutic antibodies to immune complex vaccines / X.-Y. Wang, B. Wang, Y.-M. Wen. – Text : electronic // *NPJ Vaccines*. – 2019. – Vol. 4, № 1. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41541-018-0095-z>. – Published: 17.01.2019.

229. WHO consultation on respiratory syncytial virus vaccine development report from a World Health Organization meeting held on 23-24 march 2015 / K. Modjarrad, B. Giersing, D. C. Kaslow [et al.] // *Vaccine*. – 2016. – Vol. 34, № 2. – P. 190–197. – Doi: 10.1016/j.vaccine.2015.05.093.

230. Why has the epidemiology of RSV changed during the COVID-19 pandemic / B. Abu Raya, M. V. Paramo, F. Reicherz, P. M. Lavoie. – Text : electronic // *EClinicalMedicine*. – 2023. – Vol. 61. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102089>. – Published: 06.07.2023.

231. Wu, P. Evidence for a causal relationship between respiratory syncytial virus infection and asthma / P. Wu, T. V. Hartert // *Expert Rev Anti Infect Ther*. – 2011. – Vol. 9, № 9. – P. 731-745. – Doi: 10.1586/eri.11.92.

232. Yeginsu, A. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in cold ischemic lung preservation / A. Yeginsu, M. Ergin // *Exp Clin Transplant*. – 2009. – Vol. 7, № 2. – P. 94-98.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Патент на промышленный образец № 135659 от 07.03.2023 [45]



Патент на промышленный образец №136411 от 20.04.2023 [46]

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ
НА ПРОМЫШЛЕННЫЙ ОБРАЗЕЦ
№ 136411

**СХЕМА "ПРОНИКНОВЕНИЕ RSV В
ЭПИТЕЛИАЛЬНУЮ КЛЕТКУ РЕСПИРАТОРНОГО
ТРАКТА У ДЕТЕЙ"**

Патентообладатель(и): *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России) (RU)*

Автор(ы): *Ибрагимова Юлия Николаевна (RU), Вахлова Ирина Вениаминовна (RU), Федотова Галина Викторовна (RU), Неупокоева Лидия Юрьевна (RU), Шафоростова Анастасия Васильевна (RU)*

Заявка № **2022504362**
Приоритет(ы) промышленного образца **05 октября 2022 г.**
Дата государственной регистрации в
Государственном реестре промышленных
образцов Российской Федерации **20 апреля 2023 г.**
Срок действия исключительного права
на промышленный образец истекает **05 октября 2027 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов



ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ
Сертификат: 682800776146400294ceb024145d5c7
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**
Действителен с 20.03.2022 по 26.05.2023