

УДК 616-053.36-056.5+575.22+616-073.175+572.512.1+616-053.32-008.9
DOI: 10.56871/RBR.2022.10.81.005

АССОЦИИРОВАННОСТЬ ВЫЖИВАЕМОСТИ НОВОРОЖДЕННЫХ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА С НОСИТЕЛЬСТВОМ ГЕНОВ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К АДВЕРСИВНОМУ ТЕЧЕНИЮ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА НОВОРОЖДЕННЫХ

© Виталий Васильевич Викторов, Петр Иванович Миронов,
Рамиля Заитовна Богданова, Назир Насильевич Мингазов

Башкирский государственный медицинский университет. 450008, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Контактная информация: Петр Иванович Миронов — д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО.
E-mail: mironovpi@mail.ru

Поступила: 15.07.2022

Одобрена: 23.09.2022

Принята к печати: 18.11.2022

Резюме. Значимость особенностей генотипа в исходах тяжелой дыхательной недостаточности у новорожденных с экстремально низкой массой тела пока не ясна. **Целью** исследования являлась оценка взаимосвязи выживаемости с носительством некоторых генов предрасположенности к адверсивному течению респираторного дистресс-синдрома у новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). **Методы.** Дизайн — контролируемое, проспективное, нерандомизированное, одноцентровое исследование. Критерии включения: новорожденные с ЭНМТ менее 1000 г и гестационным возрастом 28 недель и менее, ИВЛ более 3 суток. Критерии исключения: множественные пороки развития, гестационный возраст менее 26 недель, гибель в первые 48 часов жизни. В разработку включено 88 пациентов. Исследовался полиморфизм генов белка сурфактанта В (*SFTPB* 1580 C>T), интерлейкина-1 β (*IL1B* 3953 C>T), рецепторного антагониста ИЛ-1 (*VNTR* полиморфизм интрона 2 IL-1RN), интерлейкина-10 (*IL10* 627 C>A), фактора некроза опухоли (*TNF- α* 308 G>A), гена протромбина (*F2-20210* G>A), гена 5-го фактора свертывания (Лейдена) (*F5-1691* G>A), гена проконвертина (*F7-10976* G>A), гена фактора Хагемана (*F13*), гена фибриногена В (*FGB* 455), гена интегрин-альфа тромбоцитов (*ITGA2* 807 C>T), гена бета-субъединицы фибриногена тромбоцитов (*ITGB3-1565* T>C), гена ингибитора активации плазминогена 1-го типа (*PAI-1* 675). **Результаты.** Полученные данные указывают на отсутствие взаимосвязи между распределением аллелей и генотипов исследуемых генов и выживаемостью пациентов. **Заключение.** Носительство изученных генов предрасположенности к развитию респираторного дистресс-синдрома новорожденных, инфекционных осложнений и тромбофилии у новорожденных с ЭНМТ не ассоциировано с их выживаемостью в неонатальном периоде.

Ключевые слова: новорожденные; экстремально низкая масса тела; генотип; выживаемость.

THE ASSOCIATION OF SURVIVAL OF NEWBORNS WITH EXTREMELY LOW BODY WEIGHT WITH THE CARRIAGE OF GENES PREDISPOSITION TO THE INVERSE COURSE OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME OF NEWBORNS

© Vitaliy V. Victorov, Peter I. Mironov, Ramilya Z. Bogdanova, Nazir N. Mingazov

Bashkir State Medical University. 450008, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, st. Lenin, 3

Contact information: Peter I. Mironov — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with the course of IDPO. E-mail: mironovpi@mail.ru

Received: 15.07.2022

Revised: 23.09.2022

Accepted: 18.11.2022

Abstract. The significance of genotype features in the outcomes of severe respiratory failure in newborns with extremely low body weight (ELBW) is not yet clear. The aim of the study was to assess the relationship of survival with the carrier of certain genes of predisposition to the reversible course of respiratory distress syndrome in newborns with ELBW.



Methods. Design — controlled, prospective, non-randomized, single-center research. Inclusion criteria: newborns with ENMT less than 1000 g and gestational age of 28 or less weeks, ventilator for more than 3 days. Exclusion criteria: multiple malformations, gestational age less than 26 weeks, death in the first 48 hours of life. 88 patients were included in the development. Polymorphism of genes of surfactant B protein (*SFTPB* 1580 C>T), interleukin-1 β (*IL1B* 3953 C>T), IL-1 receptor antagonist (VNTR polymorphism of intron 2 *IL1RN*), interleukin-10 (*IL10* 627 C>A), tumor necrosis factor (*TNF- α* 308 G>A), prothrombin gene (*F2-20210* G>A), coagulation factor 5 (Leiden) gene (*F5-1691* G>A), proconvertin gene (*F7-10976* G>A), Hageman factor gene (*F13*), fibrinogen B gene (*FGB* 455), platelet integrin- α gene (*ITGA2* 807 C>T), platelet fibrinogen subunit beta gene (*ITGB3-1565* T>C), a type 1 plasminogen activation inhibitor gene (*PAI-1* 675). **Results.** The data obtained indicate that there is no relationship between the distribution of alleles and genotypes of the studied genes and the survival of patients. **Conclusion.** The carriage of the studied genes of predisposition to the development of respiratory distress syndrome of newborns, infectious complications and thrombophilia in newborns with ELBW is not associated with their survival in the neonatal period.

Key words: newborns; extremely low body weight; genotype; survival rate.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что крайне недоношенные младенцы имеют повышенный риск смертности и заболеваемости по сравнению с доношенными новорожденными [7, 10, 11]. Наиболее частым и тяжелым патологическим состоянием у новорожденных с экстремально низкой массой тела является респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН) [1, 3]. Известно, что респираторный дистресс-синдром новорожденных обусловлен как морфофункциональной незрелостью организма, так и первичным дефицитом сурфактанта [10]. Причем повышенный риск глубокого невынашивания беременности и, соответственно, развития РДСН в настоящее время прочно ассоциирован с носительством генов предрасположенности к тромбофилии [15]. Современное понимание причин дыхательных расстройств недоношенных предполагает чрезвычайную важность изучения генетических предикторов как развития, так и течения РДСН. В настоящее время общеизвестна взаимосвязь полиморфизма генов белка В сурфактанта (*SFTPB*) и лимфотоксина- α (*LTA*) с реализацией РДСН [2, 8, 12, 15]. При оценке склонности к инфекционным осложнениям у новорожденных с РДСН учитывается носительство полиморфных вариантов генов рецепторного антагониста интерлейкина-1, интерлейкина-10 и фактора некроза опухоли альфа [4, 6]. Таким образом, результаты все большего числа исследований свидетельствуют о том, что траектория течения РДСН может быть обусловлена разными вариантами генотипа индивидуума. Кроме того, изучение генетических предикторов неблагоприятного исхода тяжелой дыхательной недостаточности у недоношенных новорожденных может способствовать более персонализированному подходу к лечению этих пациентов.

Однако преобладающее число публикаций данной направленности выполнено на новорожденных массой тела более 999 г [9]. Значимость мутаций многих вышеперечисленных генов в исходах тяжелой дыхательной недостаточности

у новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) пока не ясна [9].

Целью нашего исследования являлась оценка взаимосвязи выживаемости с носительством некоторых генов предрасположенности к адверсивному течению респираторного дистресс-синдрома у новорожденных с ЭНМТ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования — контролируемое, проспективное, нерандомизированное, одноцентровое.

Критерии соответствия. Критерии включения: новорожденные с ЭНМТ менее 1000 г и гестационным возрастом 28 недель и менее, ИВЛ более 3 суток. Критерии исключения: множественные пороки развития, гестационный возраст менее 26 недель, гибель в первые 48 часов жизни. В разработку включено 88 пациентов с массой тела от 770 до 990 г. Погибло 12 детей. Конечная точка — уровень летальности.

Условия проведения. Исследование проводилось на базе неонатальных отделений реанимации и интенсивной терапии ГКБ № 17 г. Уфы и Республиканского перинатального центра Республики Башкортостан, г. Уфа.

Продолжительность исследования. Группа пациентов была сформирована в период с 01.03.2018 по 26.12.2018 г.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан (протокол № 7 от 20.02.2018 г.).

Описание медицинского вмешательства. В исследовании оценивались исходы лечения новорожденных с экстремально низкой массой тела в зависимости от носительства мутантных генов: белка сурфактанта В (*SFTPB* 4 экзон 1580 C>T), рецепторного антагониста ИЛ-1 (*VNTR* интрона 2 *IL1RN*), интерлейкина-10 (*IL-10* 627 C>A), фактора некроза опухоли (*TNF- α* 308 G>A). Изучался полиморфизм гена протромбина (*F2-20210* G>A), гена 5-го фактора свертыва-

ния (Лейдена) (*F5-1691 G>A*), гена проконвертина (*F7-10976 G>A*), гена фактора Хагемана (*F13*), гена фибриногена В (*FGB-455*), гена интегрин-альфа тромбоцитов (*ITGA2 807 C>T*), гена бета-субъединицы фибриногена тромбоцитов (*ITGB3-1565 T>C*), гена ингибитора активации плазминогена 1-го типа (*PAI-1 675*).

Основной исход исследования: летальность в 28-дневный срок.

Генетические исследования. Молекулярно-генетические методы исследования (анализ полиморфизма ДНК) осуществлялся на базе лаборатории ПЦР-анализа кафедры генетики и фундаментальной медицины Башкирского государственного университета (зав. кафедрой проф. Э.К. Хуснутдинова). Материалом для исследования служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической крови исследуемых новорожденных. Для молекулярно-генетического исследования в момент госпитализации осуществляли забор цельной венозной крови в количестве 1 мл в пробирку с антикоагулянтом ЭДТА (этилендиаминтетрауксусная кислота), после чего образцы направлялись в лабораторию.

Качество и количество выделенной геномной ДНК исследовалось при помощи флуориметра нового поколения Qubit 3.0 (Invitrogen, США). Критерием качества ДНК было отношение поглощения при длинах волн 260 и 280 нм, лежащее в диапазоне значений 1,8–2,0. Необходимое суммарное количество ДНК для исследования составляло 500 нг. ДНК необходимого качества и количества была получена для всех субъектов исследования.

Амплификацию проводили с использованием наборов реагентов НПФ Синтол, Россия. Амплификация ДНК, последующие регистрация и учет результатов ПЦР проводились на детектирующем амплификаторе Gene Amp 2700 (Applied Biosystems, США). Дизайн набора праймеров и подбор рестриктазы проводили с помощью пакетов программ Vector NTI, Primer3 Plus и Primer Select.

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка результатов проводилась в операционной среде Windows 7 с использова-

нием статистической программы Statistica 6.0 v. 10.0 (StatSoft Inc., США). Непрерывные переменные, представленные в виде медианы и квартилей, были оценены с помощью U-теста Манна–Уитни, категоризованные переменные — с помощью χ^2 -теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки. Критериям включения и исключения соответствовало 88 новорожденных с экстремально низкой массой тела (от 670 до 990 г, в среднем $812,3 \pm 47,1$ г). У всех исследуемых пациентов имелась симптоматика РДСН. Группу сравнения составили 76 выживших детей, основную группу — 12 погибших пациентов. Причина смерти — тяжелое течение РДСН. Клиническая и демографическая характеристика сравниваемых групп больных представлена в таблице 1.

Данные таблицы 1 свидетельствуют о том, что обе группы пациентов были сопоставимы по анализируемым параметрам.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И СТРУКТУРА ИССЛЕДУЕМЫХ МУТАЦИЙ

В таблице 2 представлены данные по анализу полиморфизма аллелей генов белка сурфактанта В (*SFTPB*) среди исследуемых нами детей.

Данные таблицы 2 показывают, что аллели С и Т гена *SFTPB* встречались у исследуемых детей примерно с одинаковой частотой. Таким образом, аллели локуса 1580 С>Т 4 экзона гена *SFTPB* не ассоциированы с повышенной летальностью новорожденных с экстремально низкой массой тела.

Затем нами был осуществлен анализ полиморфизма генов рецепторного антагониста интерлейкина-1, интерлейкина-10 (табл. 3) и фактора некроза опухоли альфа (табл. 4).

Исходя из данных таблицы 3, нами не выявлено ассоциированности носительства какого-либо генотипа или аллелей

Таблица 1

Клинико-демографические характеристики исследуемых детей

Table 1

Clinical and demographic characteristics of the studied children

Параметры	Выжившие, n=76	Погибшие, n=12
Масса тела при рождении, г	922 (740–960)	840 (740–900)
Гестационный возраст, недель	27 (26–28)	27 (26–28)
Мальчиков, абс., %	33 (43,4%)	5 (41,6%)
Девочек, абс., %	43 (56,6%)	37 (58,4%)
РДСН, абс., %	76 (100%)	12 (100%)
ИВЛ, абс., %	76 (100%)	12 (100%)

Примечание: различия в группах достоверны, $p < 0,05$ (критерий Манна–Уитни — непрерывные переменные, критерий χ^2 — категоризованные переменные).



Таблица 2

Распределение генотипов и аллелей гена *SFTPB* в сравниваемых группах новорожденных

Table 2

Distribution of genotypes and alleles of the *SFTPB* gene in the compared groups of newborns

Генотипы и аллели		Погибшие, n=12		Выжившие, n=76		χ^2	p
		n %					
SFTPB 580 C>T	Генотип ТТ	5	41,6%	20	26,3%	0,319	>0,05
	Генотип СТ	6	50,0%	37	48,7%	0,229	>0.05
	Генотип СС	1	8,4%	19	25,0%	0,714	>0.05
	Аллель Т	16	66,6%	77	50,7%	0,421	>0.05
	Аллель С	8	33,4%	75	49,3%	0,347	>0.05

Таблица 3

Распределение генотипов и аллелей генов *VNTR* и *IL-10* 627 C>A в сравниваемых группах новорожденных

Table 3

Distribution of genotypes and alleles of *VNTR* and *IL-10* 627 C>A genes in the compared groups of newborns

Генотипы и аллели		Погибшие, n=12		Выжившие, n=76		p	χ²
		n %					
IL-10 627 C>A	Генотип AA	1	8,4%	13	17,1%	>0,05	0,290
	Генотип CA	6	50,0%	34	44,7%	>0,05	
	Генотип CC	5	41,6%	29	38,1%	>0,05	
	Аллель A	8	33,3%	60	39,5%	>0,05	1,096
	Аллель C	16	66,7%	92	60,5%	>0,05	
VNTR IL-1RN	Генотип A1A1	6	50,0%	39	51,3%	>0,05	0,166
	Генотип A1A2	3	25,0%	31	40,8%	>0,05	
	Генотип A1A3	0	0	1	1,3%	>0,05	
	Генотип A2A2	1	8,3%	3	4,0%	>0,05	
	Генотип A2A3	1	8,3%	1	1,3%	>0,05	
	Генотип A3A3	1	8,3%	1	1,3%	>0,05	
	Аллель A1	15	62,5%	110	72,4%	>0,05	0,179
	Аллель A2	6	25,0%	38	25,0%	>0,05	
	Аллель A3	3	12,5%	4	22,6%	>0,05	

Таблица 4

Распределение аллелей и генотипов гена *TNF-α* в сравниваемых группах новорожденных

Table 4

Distribution of alleles and genotypes of *TNF-α* gene in compared groups of newborns

Генотипы и аллели		Погибшие, n=12		Выжившие, n=76		p	X ₂
		n %					
TNF-α 308 G > A	Генотип AA	1	8,4%	2	2,6%	>0,05	0,130
	Генотип AG	2	16,8%	24	31,6%	>0,05	
	Генотип GG	9	74,8%	50	65,8%	>0,05	
	Аллель A	4	16,7%	28	18,4%	>0,05	0,05
	Аллель G	20	83,3%	124	81,6%	>0,05	

Таблица 5

Распределение аллелей генов предрасположенности к тромбофилии у исследуемых детей

Table 5

Distribution of alleles of genes predisposing to thrombophilia in the studied children

Аллели генов	Выжившие, n=76	Погибшие, n=12	χ^2	p
Аллель А гена <i>F2-20210</i> G>A	1 (1,4%)	0	–	>0,05
Аллель G гена <i>F2-20210</i> G>A	75 (98,6%)	12 (100%)	0,714	>0,05
Аллель А гена <i>F5-1691</i> G>A	1(1,4%)	0	–	>0,05
Аллель G гена <i>F5-1691</i> G>A	75(98,6%)	12 (100%)	0,714	>0,05
Аллель А гена <i>F7-10976</i> G>A	3 (4,0%)	0	–	>0,05
Аллель G гена <i>F7-10976</i> G>A	73 (96,0%)	12 (100%)	0,714	>0,05
Аллель G гена <i>F13</i>	44 (57,9%)	7 (58,3%)	0,689	>0,05
Аллель Т гена <i>F13</i>	32 (42,1%)	5 (42,7%)	0,130	>0,05
Аллель G гена <i>FGB-455</i>	58 (76,3%)	9 (75,0%)	0,119	>0,05
Аллель А гена <i>FGB-455</i>	18 (23,7%)	3 (25,0%)	0,126	>0,05
Аллель С гена <i>ITGA2-807</i> C>T	41 (53,9%)	7(58,3%)	0,176	>0,05
Аллель Т гена <i>ITGA2-807</i> C>T	35 (46,1%)	5 (42,7%)	0,163	>0,05
Аллель Т гена <i>ITGB3-1565</i> T>C	68 (89,5%)	10 (83,3%)	0,689	>0,05
Аллель С гена <i>ITGB3 1565</i> T>C	8 (10,5%)	2 (16,7%)	0,137	>0,05
Аллель 4G гена <i>RAI-1 675</i>	42 (55,3%)	6 (50,0%)	0,680	>0,05
Аллель 5G гена <i>RAI-1 675</i>	34 (44,7%)	6(50,0%)	0,170	>0,05

генов антагониста рецепторов интерлейкина-1 и интерлейкина-10 с летальностью у исследуемых нами больных.

Данные таблицы 4 свидетельствуют об отсутствии сопряженности выживаемости новорожденных с экстремально низкой массой тела с полиморфизмом гена фактора некроза опухоли -308G>A *TNF- α* .

При изучении распределения генов предрасположенности к тромбофилии у исследованных нами детей мутация по 1 гену была выявлена у 31 пациента, по 2 генам у 5, по 3 генам — у 6 пациентов, по 4 генам — у 3 пациентов, по 5 генам — у 1 пациента. Наиболее часто отмечался полиморфизм по генам *F13* (18 пациентов, аллель G — 60%, мутантный аллель Т — 40%), *ITGA2-807 C>T* (24 пациента, аллель G — 58%, мутантная аллель Т — 42%), *PAI-1 675* (48 пациентов аллель 5G — 45%, мутантная аллель 4G — 55%). Анализ распределения аллелей показал, что только частота встречаемости аллеля 4G гена *PAI-1 675* статистически значимо превышала распространенность «дикий» аллели 5G ($\chi^2=5,01$, $p=0,01$). Содержание мутантных аллелей генов *F13*, *ITGA2-807 C>T*, *PAI-1 675* у исследуемых нами детей соответствовало их популяционным значениям.

Сравнительный анализ частоты встречаемости аллелей генов предрасположенности к тромбофилии у выживших и умерших новорожденных с экстремально низкой массой тела представлен в таблице 5.

Представленные в таблице 5 данные указывают на то, что отсутствует связь между распределением аллелей како-

го-либо из генов предрасположенности к тромбофилии и выживаемостью исследуемых пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В рамках нашего исследования была изучена ассоциированность выживаемости новорожденных с экстремально низкой массой тела с полиморфизмом белка сурфактанта В (*SFTPB 1580C>T*), интерлейкина-1 β (*IL1B 3953 C>T*), рецепторного антагониста ИЛ-1 (*VNTR* полиморфизм интрона 2 *IL-1RN*), интерлейкина-10 (*IL-10 627 C>A*), фактора некроза опухоли (*TNF- α 308 G>A*) и генов предрасположенности к тромбофилии. Полученные нами данные позволяют заключить, что носительство мутантных генов предрасположенности к тромбофилии, развитие инфекции и формирование РДСН не ассоциировано с летальностью в неонатальном периоде у новорожденных с экстремально низкой массой тела.

Интерпретация результатов исследования

Результаты нашей работы позволяют предполагать, что для новорожденных с экстремально низкой массой тела значение некоторых известных генетических факторов предрасположенности к развитию РДСН и прогрессированию про-

явлений дыхательной недостаточности, вероятно, не играют значимой роли в их выживаемости.

Представленные нами данные согласуются с заключениями P. Varga и соавт. [13] о том, что наиболее существенный вклад в снижение летальности у новорожденных с экстремально низкой массой тела в настоящее время может внести внедрение обоснованных протоколов посиндромной интенсивной терапии. При этом необходимо помнить, что очень важная проблема интенсивной терапии в неонатологии — выявление лиц, которые могут быть респондерами для определенного типа лечебного вмешательства. В настоящее время основные усилия персонализированной медицины ориентированы на обладающее максимальным потенциалом для будущих исследований тестирование вариантов одного и того же гена (генетический полиморфизм) или комплекса генов, а также на их ассоциированности с модуляцией течения заболеваний и характером ответа на лечение [6, 12]. Несмотря на возможные задержки и проблемы, генетические исследования, вероятно, будут расширяться и диверсифицироваться, определяя новые стимулы для развития индивидуализированных терапевтических процедур нового поколения.

Кроме того, вполне возможно, что имеется взаимосвязь с носительством какого-либо из этих генов с ранней заболеваемостью ишемической болезнью сердца в зрелом возрасте, на что указывает недавняя работа С. Crump и соавт. [5], либо с другой патологией, развивающейся в позднем постнатальном периоде.

Полученные нами данные также свидетельствуют о необходимости продолжения поисков биомаркеров, ассоциированных с выживаемостью у новорожденных с экстремально низкой массой тела.

Ограничения исследования

К числу основных недостатков нашей работы относится тот факт, что в исследование были включены только пациенты, проживающие на момент госпитализации на территории одного региона Российской Федерации, и отсутствие рандомизации. Выявленные результаты невозможно экстраполировать на всю популяцию российских детей ввиду малочисленности исследуемой выборки, что требует дальнейшего подтверждения полученных результатов на более значимой популяции больных.

Следует также отметить, что в настоящее время неясно, какие из генетических маркеров адверсивного течения раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных могут быть достаточно информативными для оценки выживаемости пациентов. Кроме того, при исследовании детей на носительство генов предрасположенности к тромбофилии нами не выявлено ни одного больного с высоким риском тромбозов (гомозиготная мутация фактора Лейдена, гомозиготная мутация протромбина G20210A и гетерозиготная комбинация этих генов) [14].

Нами не проведен также многофакторный анализ с поправкой на обнаруженные ассоциации генов с учетом носительства полиморфных вариантов других генов и средовых факторов, что может повлиять на результаты оценки эффекта изучаемых генов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Носительство изучаемых генов предрасположенности к развитию респираторного дистресс-синдрома новорожденных, инфекционных осложнений РДСН и тромбофилии у новорожденных с экстремально низкой массой тела не ассоциировано с их выживаемостью в неонатальном периоде.

Источник финансирования. Исследование не имело финансового обеспечения или спонсорской поддержки.

Financing source. Not specified.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interests. Not declared.

Вклад авторов: В.В. Викторов, П.И. Миронов — концепция и дизайн исследования, обработка материала, написание статьи; Р.З. Богданова — обработка материала, анализ литературы, Н.Н. Мингазов — написание и редактирование статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Блинов С.А., Пшениснов К.В., Паршин Е.В. Критерии тяжести поражения легких у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; (1): 52–7.
2. Богданова Р.З., Цыденжапов Е.Ц., Фатыхова А.И. и др. Генетические маркеры предрасположенности к инфекционным заболеваниям у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. *Анестезиология и реаниматология*. 2009, (1): 46–9.
3. Иванов Д.О., Аврелькина Е.В., Александрович Ю.С. и др. Руководство по перинатологии. В двух томах. Том 2. Издание 2-е, переработанное и дополненное. СПб.; 2019.
4. Никитина И.В., Донников А.Е., Крог-Йенсен О.А. и др. Генетические полиморфизмы у детей, ассоциированные с развитием врожденных инфекций. *Акушерство и гинекология*. 2019; 11: 175–85. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.11.175-185>
5. Crump C., Howell E. A., Stroustrup A. Association of Preterm Birth With Risk of Ischemic Heart Disease in Adulthood *JAMA Pediatr*. 2019; 173(8): 736–43. DOI:10.1001/jamapediatrics.2019.1327
6. Esposito S., Zampiero A., Pagni L. et al. Genetic Polymorphisms and Sepsis in Premature Neonates. *PLoS ONE*. 2014; 9(7): e101248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101248>
7. Fellman V., Hellström-Westas L., Norman M. et al; EXPRESS Group: One-year survival of extremely preterm infants after ac-

- tive perinatal care in Sweden. *JAMA*. 2009; 301(21): 2225–33. DOI:10.1001/jama.2009.771
8. Hallman M., Haataja R. Genetic basis of respiratory distress syndrome *Frontiers in Bioscience*. 2007; 12(1): 2670–82. DOI: 10.2741/2263
 9. Hallman M., Haapalainen A., Huusko J. M. et al Spontaneous premature birth as a target of genomic research. *Pediatric Research*. 2019; 85: 422–31. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0180-z>
 10. Marlow N., Bennett C., Draper E.S. et al. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: The EPICure 2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014; 99: F181–F188. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305555
 11. Serenius F., Sjörs G., Blennow M. et al. EXPRESS study group: EXPRESS study shows significant regional differences in 1-year outcome of extremely preterm infants in Sweden. *Acta Paediatr*. 2014; 103(1): 27–37 DOI: 10.1111/apa.12421, PMID: 24053771
 12. Sheikh I. A., Ahmad E., Jamal M.S., Rehan M. Spontaneous preterm birth and single nucleotide gene polymorphisms: a recent update. *BMC Genomics*. 2016; 17(Suppl 9): 759, 39–50. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3089-0>
 13. Vargaa P., Berecza B., Gasparicsa Á. et al. Morbidity and mortality trends in very-very low birth weight premature infants in light of recent changes in obstetric care. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017; 211(1): 134–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.01.051>.
 14. Will A. Neonatal haemostasis and the management of neonatal thrombosis. *Br. J. Haematol*. 2015; 169(3): 324–32. DOI: 10.1111/bjh.13301.
 15. Zhang G., Feenstra B., Bacelis J. Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377(12): 1156–67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612665>
- Izdaniye 2-ye, pererabotannoye i dopolnennoye. Sankt-Peterburg; 2019. (in Russian).
4. Nikitina I.V., Donnikov A.Ye., Krog-Yyensen O.A. i dr. Geneticheskiye polimorfizmy u detey, assotsirovannyye s razvitiyem vrozhdennykh infektsiy [Genetic polymorphisms in children associated with the development of congenital infections]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2019; 11: 175–85. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.11.175-185>. (in Russian).
 5. Crump C., Howell E. A., Stroustrup A. Association of Preterm Birth With Risk of Ischemic Heart Disease in Adulthood *JAMA Pediatr*. 2019; 173(8): 736–43. DOI:10.1001/jamapediatrics.2019.1327.
 6. Esposito S., Zampiero A., Pugni L. et al. Genetic Polymorphisms and Sepsis in Premature Neonates. *PLoS ONE*. 2014; 9(7): e101248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101248>.
 7. Fellman V., Hellström-Westas L., Norman M. et al; EXPRESS Group: One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA*. 2009; 301(21): 2225–33. DOI:10.1001/jama.2009.771.
 8. Hallman M., Haataja R. Genetic basis of respiratory distress syndrome *Frontiers in Bioscience*. 2007; 12(1): 2670–82. DOI: 10.2741/2263.
 9. Hallman M., Haapalainen A., Huusko J. M. et al. Spontaneous premature birth as a target of genomic research. *Pediatric Research*. 2019; 85: 422–31. <https://doi.org/10.1038/s41390-018-0180-z>.
 10. Marlow N., Bennett C., Draper E.S. et al. Perinatal outcomes for extremely preterm babies in relation to place of birth in England: The EPICure 2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014; 99: F181–F188. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305555.
 11. Serenius F., Sjörs G., Blennow M. et al. EXPRESS study group: EXPRESS study shows significant regional differences in 1-year outcome of extremely preterm infants in Sweden. *Acta Paediatr*. 2014; 103(1): 27–37 DOI: 10.1111/apa.12421, PMID: 24053771.
 12. Sheikh I. A., Ahmad E., Jamal M.S., Rehan M. Spontaneous preterm birth and single nucleotide gene polymorphisms: a recent update. *BMC Genomics*. 2016; 17(Suppl 9): 759, 39–50. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3089-0>.
 13. Vargaa P., Berecza B., Gasparicsa Á. et al. Morbidity and mortality trends in very-very low birth weight premature infants in light of recent changes in obstetric care. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017; 211(1): 134–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.01.051>.
 14. Will A. Neonatal haemostasis and the management of neonatal thrombosis. *Br. J. Haematol*. 2015; 169(3): 324–32. DOI: 10.1111/bjh.13301.
 15. Zhang G., Feenstra B., Bacelis J. Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377(12): 1156–67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612665>.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Yu.S., Blinov S.A., Pshenishnov K.V., Parshin Ye.V. Kriterii tyazhesti porazheniya legkikh u novorozhdennykh s respiratornym distress-sindromom [Criteria for the severity of lung injury in newborns with respiratory distress syndrome]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2014; (1): 52–7. (in Russian).
2. Bogdanova R.Z., Tsydenzhapov Ye.Ts., Fatykhova A.I. i dr. Geneticheskiye markery predraspolozhennosti k infektsionnym zabolovaniyam u novorozhdennykh s respiratornym istress-sindromom [Genetic markers of predisposition to infectious diseases in newborns with respiratory stress syndrome]. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2009, (1): 46–9. (in Russian).
3. Ivanov D.O., Avrel'kina Ye.V., Aleksandrovich Yu.S. i dr. Rukovodstvo po perinatologii [Guide to perinatology]. V dvukh tomakh. Tom 2.