

На правах рукописи



Маханёк Анна Алексеевна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ,
КИШЕЧНИК КОТОРЫХ КОЛОНИЗИРОВАН *KLEBSIELLA*
PNEUMONIAE С РАЗЛИЧНЫМ ГЕНЕТИЧЕСКИМ ПРОФИЛЕМ**

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2025 г.

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель – доктор медицинских наук, профессор, з.д.н. РФ
Чистякова Гузель Нуховна

Официальные оппоненты:

Гончар Наталья Васильевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра педиатрии и неонатологии, профессор;

Панова Людмила Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной педиатрии, профессор.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «10» ноября 2025 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Тыртова Людмила Викторовна

Актуальность темы исследования и степень ее разработки

Становление микробиоценоза кишечника у недоношенных детей имеет ряд особенностей, связанных с проведением реанимационных мероприятий в родильном зале, большим количеством манипуляций (в том числе и инвазивных), массивным применением антибактериальных препаратов, длительным пребыванием в условиях стационара (Sim K., 2023, Кондратенко Т.А., 2018, Припутневич Т.В., 2023). У детей, рожденных преждевременно, происходит уменьшение разнообразия микроорганизмов, колонизирующих желудочно-кишечный тракт, снижение лакто- и бифидобактерий, увеличение условно-патогенных микроорганизмов, что может приводить к развитию энтеральной недостаточности, иммунологическому дисбалансу и повышенному риску развития инфекционно-воспалительных заболеваний (Беляева И.А., 2015, Sim K., 2023, Ворошилина Е.С., 2023).

Представителем грамотрицательных бактерий, который является частью нормального микробиоценоза кишечника у новорожденных детей, и в то же время может быть потенциальным этиологическим агентом инфекционно-воспалительных заболеваний, является *K. pneumoniae* (Семенова Д.Р., 2020, Григорьева Е.В., 2021, Черненькая Т.В., 2024, Рыкова В.А., 2024, A.L. McCartney, 2023).

Колонизация кишечника *K. pneumoniae* новорожденного ребенка определяется перинатальными факторами: гестационным возрастом, наличием сопутствующей патологии, ассоциированной с недоношенностью, характером вскармливания, длительной госпитализацией в отделении реанимации новорожденных и/или второго этапа выхаживания, применением антибактериальных препаратов, патогенетическими свойствами микроорганизма (McCartney, 2023, Senn V., 2020, Wei X., 2024, Jiménez-Rojas V., 2024).

Ключевую роль в развитии и тяжести инфекционных заболеваний у детей играют генетически детерминированные факторы вирулентности *KP*, такие как адгезины, (фибрины 1 и 3 порядков), капсульный антиген (К-антиген), сидерофоры, гладкий липополисахарид (О-антиген) (Чеботарь И.В., 2020, Dai P., 2022, Guerra M., 2022, Евсева М.А., 2024, Han B., 2025, Khaertynov K.S., 2018, Семенова Д.Р., 2020, Чеботарь И.В., 2020).

В настоящее время в зарубежной и отечественной литературе немногочисленны работы, посвященные изучению влияния колонизации кишечника *KP* с различным генетическим профилем на течение неонатального периода у недоношенных детей, а так же ее роли в развитии инфекционных осложнений. Существуют разные мнения в подходах к ведению недоношенных новорожденных, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae* (Николаева И.В., 2020, Akturk H., 2016, Amare A., 2022, Nordberg V., 2018). Одни авторы, рекомендуют назначение эрадикационной терапии (антибактериальных препаратов или бактериофагов), другие – указывают, что колонизация *KP* после выписки из стационара сохраняется у 60,5% новорожденных в течение 1,5-5 лет без развития инфекционного процесса, и только в 30% случаев приводит к развитию системных воспалительных заболеваний (сепсис, вентикулит, пневмония, инфекция мочевыделительной системы) (Amare A., 2022, Николаева И. В., 2020, Nordberg V., 2018, Попов Д.А, 2022, Akturk H., 2016).

Изучение длительности колонизации и влияния генетического разнообразия штаммов *K. pneumoniae* на течение неонатального периода у недоношенных детей, является актуальным, что и определило цель нашего исследования.

Цель исследования: определить наиболее информативные клинические и лабораторные показатели риска колонизации кишечника *Klebsiella pneumoniae* у недоношенных детей.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические особенности у недоношенных детей, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae* с различными вариантами генов в неонатальном периоде и по достижению постконцептуального возраста (37-40 недель).
2. Исследовать структуру микробиоценоза кишечника у недоношенных детей, колонизированных *K. pneumoniae* с генами *uge*, *fim* и *kfu*.
3. Определить фенотипический состав моноцитов крови и уровень секреторного IgA в копрофильтратах у недоношенных детей, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae* при рождении и по достижению постконцептуального возраста 37-40 недель.
4. Выявить наиболее информативные показатели риска колонизации кишечника *K. pneumoniae* у недоношенных детей и разработать алгоритм обследования новорожденных в неонатальном периоде.

Научная новизна

Впервые установлено, что частота выявления неонатальной желтухи и анемии, функциональных нарушений желудочно – кишечного тракта (метеоризм, срыгивания), низкая оценка по шкале Апгар, продолжительность нахождения на ВНСРАР, снижение уровней гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, глюкозы, повышение общего и непрямого B_i , концентрации мочевины, связано у недоношенных детей с *KP* с геновариантом *uge+fim*.

Установлено распространение штаммов *K. pneumoniae* с генами *uge*, *fim* и *kfu*, выделенных от недоношенных новорожденных (*uge* – 21,8%, *uge + fim* – 50,9%, *kfu + uge + fim* – 27,27%). Продемонстрировано, что наличие гена *fim* в комбинации с другими генами (*uge+fim* и *kfu+uge+fim*) приводит к сохранению колонизации *KP* в ПКВ 37-40 недель у недоношенных детей.

Выявлено снижение продукции sIgA в копрофильтратах, абсолютного количества лейкоцитов, уровня экспрессии активированных моноцитов CD14+CD282+, CD14+CD284+, CD14+CD11b+, CD14+HLA-DR+ в плазме крови при рождении и в ПКВ 37-40 недель у недоношенных детей с *K. pneumoniae*.

На основании дискриминантного анализа выявлены наиболее информативные иммунологические показатели (абсолютное количество лейкоцитов, относительное число CD14+HLA-DR+ и CD14+CD11b+ моноцитов), позволяющие прогнозировать риск колонизации кишечника *K. pneumoniae* у недоношенных детей в неонатальном периоде.

Практическая значимость

Разработан алгоритм обследования недоношенных новорожденных в течение неонатального периода на основании иммунологических, бактериологических, молекулярно-генетических исследований, позволяющий выделять группу риска по развитию клебсиеллезной инфекции.

Предложен способ прогнозирования риска колонизации кишечника *K. pneumoniae* у недоношенных детей в неонатальном периоде (Патент на изобретение № 2793050 (Опубликован 28.03.2023 Бюл. 10)).

Методология и методы исследования

Методология диссертационной работы базировалась на основах доказательной медицины и комплексном подходе. Дизайн исследования включал проспективный сравнительный анализ, в котором приняли участие 90 недоношенных новорожденных, кишечник которых колонизирован *KP* с различными генами вирулентности (*uge*, *uge+fim*, *kfu+uge+fim*).

Для решения поставленных в работе цели и задач использовался комплексный подход, включающий клинико-anamнестические, гематологические, биохимические, иммунологические, молекулярно-генетические, рентгенологические, ультразвуковые, доплерометрические, бактериологические и статистические методы исследования. С использованием метода дискриминантного анализа были выявлены наиболее информативные показатели и разработано математическое правило прогноза вероятности колонизации кишечника *K. pneumoniae* в течение неонатального периода.

Диссертационная работа одобрена этическим комитетом Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 18.11.2020 (протокол № 15). У всех матерей было получено добровольное информированное согласие на обработку персональных данных, обследование и лечение ребенка, сбора биологических материалов, необходимых для изучения.

Методы исследования, которые были выбраны, базировались на рекомендациях по лабораторным исследованиям, отраслевых стандартах обследования в педиатрии и неонатологии. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel 2007 для Windows, Statistica 6.0, IBM SPSS Statistics 26.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Особенности течения неонатального периода недоношенных новорожденных, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae* с вариантами генов *uge* + *fim* и *kfu* + *uge* + *fim*, являются: неонатальная желтуха, функциональные нарушения желудочно – кишечного тракта, низкая оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни, неонатальная анемия.

2. Наличие в штаммах *Klebsiella pneumoniae* гена *fim* в комбинации с другими генами (*uge* и *kfu*) приводит к сохранению колонизации *KP* в постконцептуальном возрасте (ПКВ) 37-40 недель.

3. Определение абсолютного количества лейкоцитов, относительного числа CD14+HLA-DR+ и CD14+CD11b+ моноцитов в пуповинной крови у

недоношенных детей позволяет выделить группы риска колонизации кишечника *K. pneumoniae* в неонатальном периоде.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседаниях Ученого Совета и проблемной комиссии (18.11.2020, протокол № 15) Федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, VII конгрессе акушеров-гинекологов УФО в дистанционном режиме «Женское здоровье: от рождения до менопаузы» (Екатеринбург, 2020 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиологическая безопасность медицинской деятельности» (Уфа, 2021 г.), IV-ой Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы болезней, общих для человека и животных» (Москва, 2021 г.), 5-ой традиционной научно-практической конференции специалистов Уральского федерального округа «Современная лабораторная медицина для клинических решений. Уральский форум 2021» (Екатеринбург, 2021 г.), VII научно-практической конференции акушеров - гинекологов УФО Малышевские чтения: охрана материнства и младенчества в реалиях XXI века. (Екатеринбург, 2021 г.), VIII конгрессе акушеров-гинекологов, неонатологов, реаниматологов-анестезиологов УФО «Современные перинатальные и репродуктивные технологии в охране здоровья семьи» (Екатеринбург, 2021 г.), I-ой интернет-конференции "Покровские чтения" (2021г.), 9 - ом конгрессе с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2021)» (Москва, 2021 г.), VI научно-практической интернет-конференции с международным участием «Актуальные вопросы здоровья матери и ребенка. Уроки пандемии COVID 19» (Иваново, 2022 г.), Всероссийской конференции акушеров-гинекологов, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов «145 лет лидерства в перинатальной медицине», посвященной 145-летию ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России (Екатеринбург, 2022 г.), XXIII Всероссийском научно-образовательном форуме «мать и дитя – 2022» (Красногорск, 2022), IX Общероссийской конференц-марафоне «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2023 г.), XXIV конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» к 150-ю Г.Н. Сперанского (Москва, 2023 г.), XI научно-практической конференции акушеров - гинекологов, анестезиологов - реаниматологов и неонатологов УФО Малышевские чтения: Репродуктивное здоровье семьи - сила и безопасность страны (Екатеринбург, 2024 г.), II форуме микробиологов Уральского Федерального округа МедМикро УРАЛ (Екатеринбург, 2024 г.).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику родового отделения, отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделения патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ (Екатеринбург) (протокол № 22 от 04.07.2024). Материалы диссертационного исследования используются в педагогическом процессе при проведении практических занятий с клиническими ординаторами по специальности «неонатология» на базе ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ.

Личный вклад автора

Результаты и данные, представленные в настоящем исследовании, получены автором самостоятельно. Совместно с научным руководителем д.м.н., профессором Г.Н. Чистяковой автор разработал план, сформулировал цель и задачи исследования. Проводил сбор анамнеза и разрабатывал статистические карты. В операционно-родовом блоке самостоятельно осуществлял забор пуповинной крови для определения показателей иммунитета, оказывал первичную реанимационную помощь недоношенным детям различного гестационного возраста. Автор самостоятельно проводил осмотр новорожденных, организовал сбор биологического материала и провел обработку медицинской информации, выполнил математико-статистическую обработку и анализ полученных результатов, занимался написанием и оформлением рукописи диссертации и автореферата.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 9 публикаций в изданиях из перечня ВАК, 4 из которых по специальности «Педиатрия»; получен 1 патент РФ на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав с изложением результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений и библиографического указателя, включающего 162 источников, в том числе 66 иностранных. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 9 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели и решения задач проведено проспективное сравнительное когортное обследование 90 детей. Дизайн исследования – представлен на рисунке 1.

Дизайн исследования

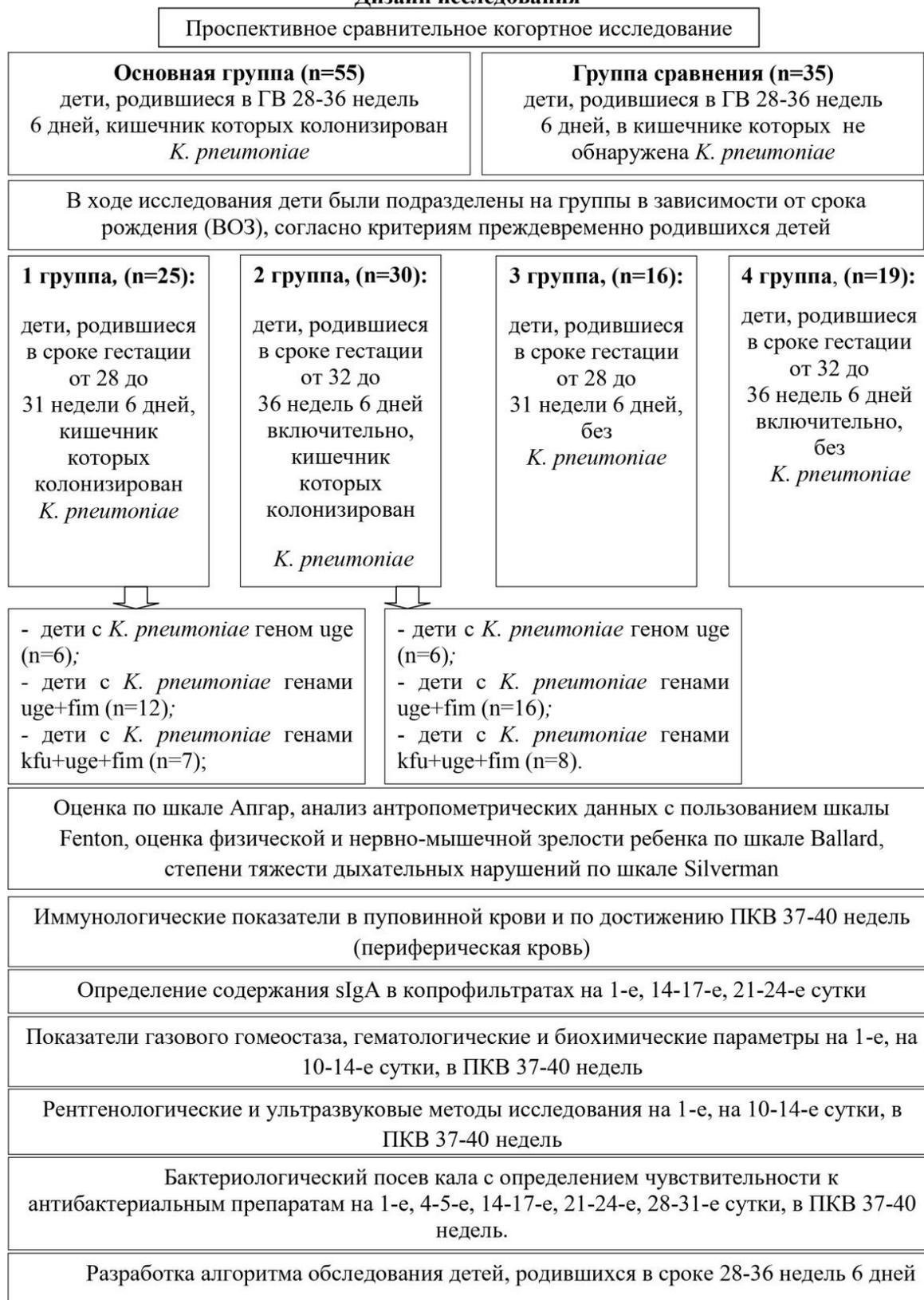


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Структура и объем исследований представлены на рисунке 2.

№ п/п	Методы	Виды	Количество
1.	Анамнестические	Анализ медицинской документации (обменные карты беременных, рожениц и родильниц; медицинские карты беременных, рожениц и родильниц, получающих медицинскую помощь в стационарных условиях, истории родов; истории развития и болезни новорожденного).	90 90
2.	Гематологические	Гемоглобин, гематокрит, количество форменных элементов периферической крови на анализаторе «ABX Micros 60-OT18» (Франция).	270
3.	Биохимические	Общий белок, глюкоза, С-реактивный белок, билирубин, печеночные ферменты, мочевины, креатинин на автоматическом биохимическом анализаторе «Sapphire 400» (Япония) и тест-наборов фирмы «Mindray» (Китай).	270
4.	Анализ газов крови и кислотно-основного состояния	pH, pCO ₂ , pO ₂ , BE, HCO ₃ ⁻ , Na ⁺ , K ⁺ , Ca ⁺⁺ на автоматическом анализаторе «GemPremier 3100» производства фирмы «Instrumentation Laboratory Co» (США) и реактивов того же производителя.	270
5.	Иммунологические	CD14+CD282+, CD14+CD284+, CD14+HLA-DR, CD14+CD11b+ (на проточном цитометре «FACS Calibur» фирмы «Becton Dickinson» (США) с использованием наборов того же производителя). Количественное определение sIgA в копрофильтратах оценивали методом иммуноферментного анализа при использовании тест-систем «Immundiagnostik» (Германия) на плащечном фотометре «ИммуноChem-2100».	990
6.	Микробиологические	Исследование бактериологических посевов содержимого толстой кишки, крови, ТБД. Идентификацию микроорганизмов и определение их чувствительности к антимикробным препаратам проводили с помощью автоматического анализатора VITEK 2 Compact (Biomerieux, Франция).	756
7.	Молекулярно-генетические	Детекция генов ugc, fim и kfu методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени использованием реагентов и праймеров для каждого гена (ООО «Синтол»). Визуализация фрагментов нуклеиновой кислоты осуществляли с помощью интеркалирующего красителя SYBR Green I на амплификаторе ДТ-48 (ДНК-технология, Россия).	495
8.	Биофизические	НСГ, ЭХО-КГ, УЗИ внутренних органов проводились с помощью аппарата LOGIQ e (GE Medical Systems (China) Co., LTD).	810
9.	Рентгенологические	Рентгенография легких осуществлялась с помощью рентгеновского аппарата TМXR+ (США) и цифрового передвижного диагностического аппарата Samsung GM85 с принадлежностями (Корея).	270

Рисунок 2 - Структура и объем исследований.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2007 для Windows, Statistica 6.0, IBM SPSS Statistics 26.

Критерии включения: недоношенные дети, родившиеся в сроке гестации 28 - 36 недель 6 дней включительно, которые были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТ).

Критерии невключения:

1. Дети с врожденными пороками развития желудочно-кишечного тракта.
2. Дети с наследственными и генетическими заболеваниями.

Критерии исключения:

1. Дети, умершие в неонатальном периоде.
2. Дети, чьи матери отказались от дальнейшего участия в исследовании на любом этапе.

Был проведен ретроспективный анализ микробиологического пейзажа в ОРИТ за 2020 – 2022 гг., включающий 1370 детей, из которых 90 недоношенных составили основные группы и группы сравнения. Проводилась оценка биоматериала на выявление микроорганизмов, взятого из различных локусов (ТБД, кал, кровь), у 444 новорожденных в 2020 г., в 2021 г. и 2022 г. – 474 и 452 детей. По результатам проведенного исследования выделено 722 штамма, отмечается уменьшение количества положительных бактериологических высевов с 297 штаммов за 2020 год до 182 за 2022 год, при этом количество новорожденных, госпитализированных в ОРИТ, оставалось на прежнем уровне.

У всех детей с положительным бактериологическим высевом было рассчитано среднее нормализованное отклонение по формуле:

$$\text{среднее нормализованное отклонение} = \frac{X - \text{среднее значение}}{(X_{\max} - X_{\min})/2}, \text{ где}$$

X – абсолютное число выделенных штаммов каждого микроорганизма в определённый год наблюдения;

Среднее значение – сумма абсолютных значений всех штаммов микроорганизма/3;

X_{\max} – максимальное число выделенных штаммов каждого микроорганизма за период 2020-2022 гг.;

X_{\min} – минимальное число выделенных штаммов каждого микроорганизма за период 2020-2022 гг.

Среднее нормализованное отклонение представляет собой min-max нормализацию, которая позволяет охарактеризовать размах отклонений численности штаммов каждого микроорганизма в период наблюдения (2020 – 2022 гг.) и оценить направленность выявленных отклонений от средних показателей (рисунок 3).

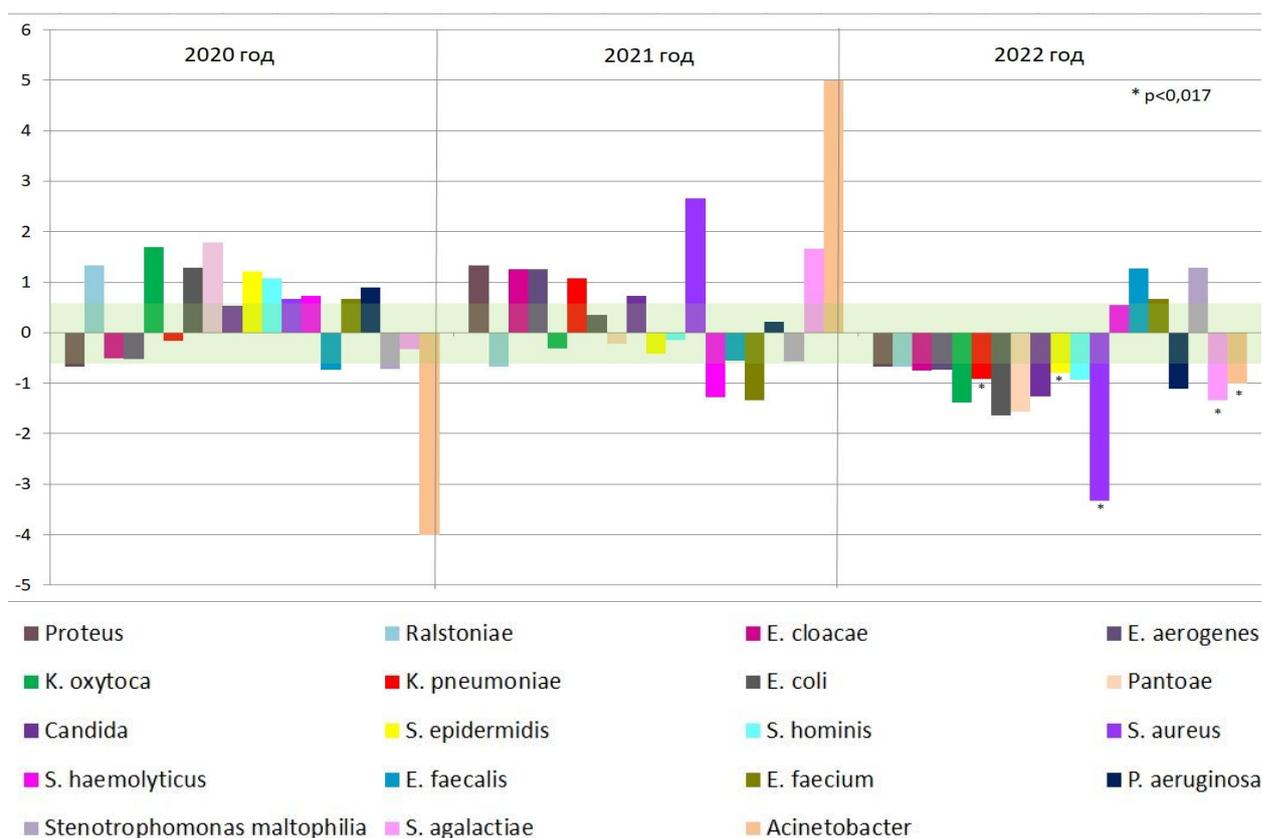


Рисунок 3 – Динамика изменений численности штаммов микроорганизмов в ОРИТ в 2020 – 2022 г., среднее нормализованное отклонение.

В 2020 – 2022 г. спектр микроорганизмов, выделяемый у всех детей, был представлен грамположительными аэробными кокками (энтерококками, стафилококками), условно – патогенными энтеробактериями и неферментирующими микроорганизмами, грибами рода *Candida*.

На основании анализа микробиологического пейзажа у новорожденных частота выявления *KP* ($>10^5$ КОЕ/г) составила 5,05%, 14,4% и 1,6% соответственно ($p > 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что женщины, родившие недоношенных детей, не различались по социально-демографическому статусу, паритету беременности и родов. Течение беременности осложнялось гестационным сахарным диабетом, преэклампсией умеренной и тяжелой степени, истмико-цервикальной недостаточностью, нарушением маточно-плацентарного кровотока. Хроническая фетоплацентарная недостаточность (субкомпенсированная форма) чаще регистрировалась у женщин, родивших детей в ГВ 28-31 неделя 6 дней, кишечник которых колонизирован *KP* ($p_{1-3} = 0,028$). Хроническая внутриматочная инфекция, этиологическим агентом, которого явилась *KP*, регистрировалась в 12% и 3,3% случаев у женщин детей 1-й и 2-й групп.

Дети основных и групп сравнения не отличались по антропометрическим показателям и гендерной принадлежности. При оценке по шкале Апгар (на 1-й и 5-й минутах жизни) установлено, что большинство детей основных групп (88% и 86,7%) имели асфиксию средней и умеренной степени. Тяжелая асфиксия наблюдалась у 12% и 13,3% новорожденных 1-й и 2-й групп ($p_{1-3, 2-4} > 0,05$).

Показатели шкалы Апгар 1-й и 5-й минутах у детей ГВ 28-31 недели и 6 дней с *KP* с генами *uge* + *fim* были ниже, чем у новорожденных с *KP uge* (рисунок 4).

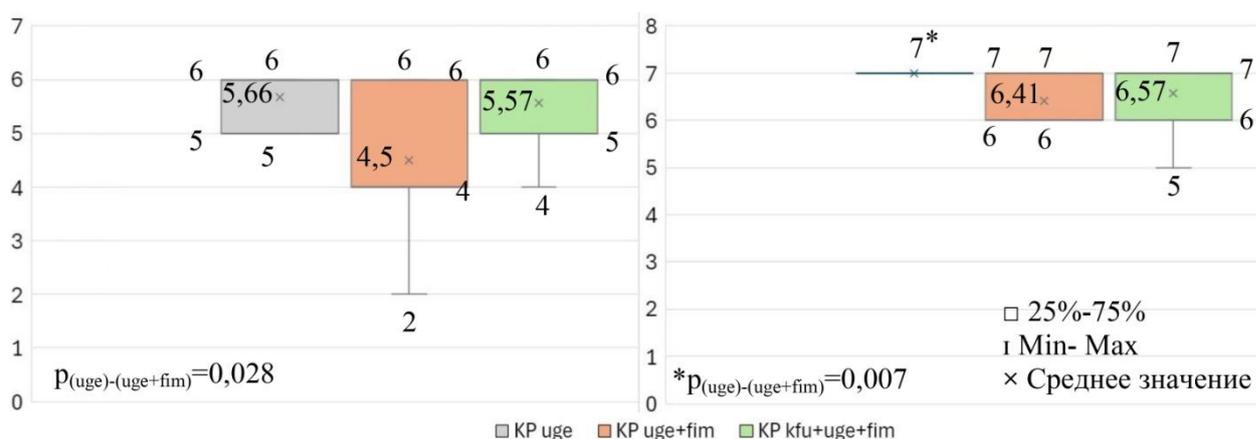


Рисунок 4 - Оценка по шкале Апгар у детей ГВ 28-31 неделя 6 дней с *KP* с разными геновариантами.

По данным газов крови и КОС, взятой в первые 2 часа жизни, у недоношенных 1-й группы отмечалось достоверное повышение показателей рН, снижение парциального напряжения углекислого газа и дефицита оснований (табл. 1).

Таблица 1 - Показатели газов крови и КОС у недоношенных новорожденных ($M \pm SD$)

Показатель	1 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней с <i>KP</i> , n=25)	2 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней с <i>KP</i> , n=30)	3 группа (ГВ 28-31 нед. 6 дней без <i>KP</i> , n=16)	4 группа (ГВ 32-36 нед. 6 дней без <i>KP</i> , n=19)	p
рН	7,33±0,07	7,24±0,08	7,25±0,10	7,29±0,06	$p_{1-3}=0,010$ $p_{2-4}=0,038$
рСО ₂ , мм.рт.ст.	41,38±9,46	52,34±11,41	50,08±17,45	46,33±7,62	$p_{1-3}=0,045$ $p_{2-4}=0,048$
сНСО ₃ , ммоль/л	21,52±5,05	21,37±2,93	21,05±6,09	20,63±1,90	$p_{1-3}=0,789$ $p_{2-4}=0,359$
ВЕ, ммоль/л	-4,71±2,57	-5,74±2,86	-6,71±3,36	-4,26±1,55	$p_{1-3}=0,035$ $p_{2-4}=0,045$
Лактат, ммоль/л	3,38±1,67	2,86±1,48	2,83±1,7	3,04±1,71	$p_{1-3}=0,311$ $p_{2-4}=0,698$
сК ⁺ , ммоль/л	6,10±1,00	5,85±0,78	5,36±0,85	5,05±1,04	$p_{1-3}=0,020$ $p_{2-4}=0,003$
сNa ⁺ , ммоль/л	133,32±4,12	135,63±2,74	136,40±3,15	136,97±2,32	$p_{1-3}=0,015$ $p_{2-4}=0,084$
сCa ⁺ , ммоль/л	1,24±0,08	1,31±0,19	1,24±0,11	1,27±0,09	$p_{1-3}=0,876$ $p_{2-4}=0,407$
сCl ⁻ , ммоль/л	103,5±2,10	103,76±6,70	104,75±3,27	104,25±2,43	$p_{1-3}=0,149$ $p_{2-4}=0,782$

У 33,33% детей ГВ 32-36 недель 6 дней, кишечник которых колонизирован *KP*, статистически чаще диагностирован смешанный ацидоз ($p_{2-4}=0,033$), характеризующийся снижением рН, повышением рСО₂, дефицитом буферных оснований. У всех детей, рожденных преждевременно, кишечник которых колонизирован *KP*, определена гиперкалиемия, причиной которой служит незрелость дистальных почечных канальцев и нарушения в работе Na⁺/K⁺ насоса,

у новорожденных 1-й группы – гипонатриемия, за счет повышения секреции антидиуретического гормона, возникающее вследствие реакции на родовой стресс, перенесенную асфиксию (Яхьяева С.А., 2020, Tutelyan A.V., 2022).

При оказании первичной реанимационной помощи недоношенным 1-й группы с *KP* с геном *uge* респираторная поддержка методом ИВЛ в родзале не проводилась. ИВЛ через эндотрахеальную трубку применялось в 4 раза чаще у детей 2-й группы ($p_{2-4}=0,01$). Продолжительность ВНСРАР (в часах) у детей ГВ 28-31 неделя 6 дней с колонизацией кишечника *KP uge* была в 2 раза меньше ($(uge)-(kfu+uge+fim)=0,002$, $p_{(uge)-(uge+fim)}=0,076$).

По результатам гематологического анализа в первые сутки жизни у детей меньшего ГВ, кишечник которых колонизирован *KP*, отмечалось статистически значимое увеличение показателей гемоглобина, эритроцитов, гематокрита (рисунок 5).

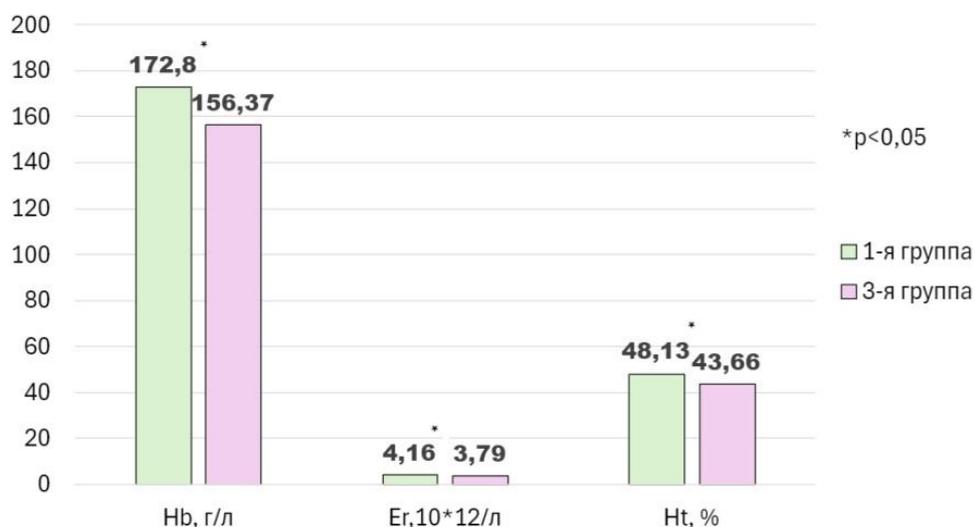


Рисунок 5 – Показатели гемоглобина, эритроцитов, гематокрита у недоношенных 1-й и 3-й групп в 1-е сутки жизни.

На 10-14 сутки жизни в ОАК отмечается уменьшение концентрации гемоглобина, эритроцитов и гематокрита у новорожденных ГВ 28-31 неделя 6 дней с *KP uge+fim* и *KP kfu+uge+fim* ($p_{(uge)-(uge+fim)}$, $(kfu+uge+fim)<0,010$) и у детей старшего ГВ с *KP* с генами *kfu+uge+fim* ($p_{(uge)-(kfu+uge+fim)}$, $(uge+fim)-(kfu+uge+fim)<0,016$). Сниженное содержание гемоглобина, у детей с *KP* в сочетании генов которого входит *kfu*, связано с его патогенным потенциалом – способностью утилизировать железо, тем самым усугубляя анемию недоношенных.

По данным газов крови и КОС на 10-14 сутки жизни сохранялось достоверное повышение уровня калия у детей 1-й группы ($p_{1-3}=0,007$).

Концентрация АЛТ в биохимическом анализе крови на 10-14 сутки была статистически значимо ниже в группах детей, кишечник которых колонизирован *KP* ($10,6 \pm 5,09$ против $14,9 \pm 7,11$ МЕ/л, $p_{1-3}=0,045$, $14,56 \pm 6,84$ против $29 \pm 37,87$ МЕ/л, $p_{2-4}=0,045$) (рисунок 6).

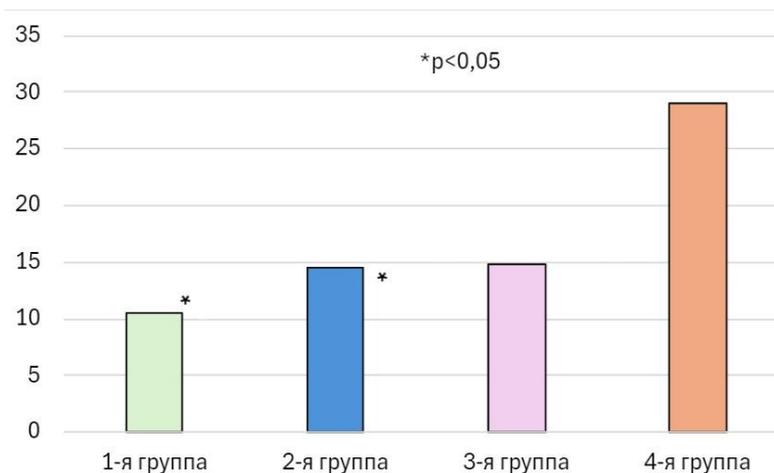


Рисунок 6 – Концентрация АЛТ в возрасте 10-14 суток у наблюдаемых детей, МЕ/л.

У всех новорожденных детей основных групп регистрировалось повышение уровня общего билирубина за счет непрямой фракции ($146,64 \pm 69,54$ и $101,13 \pm 62,75$ мкмоль/л, $p_{1-3}=0,04$, $190,49 \pm 58,23$ и $155,24 \pm 52,08$ мкмоль/л, $p_{2-4}=0,03$) (рисунок 7).

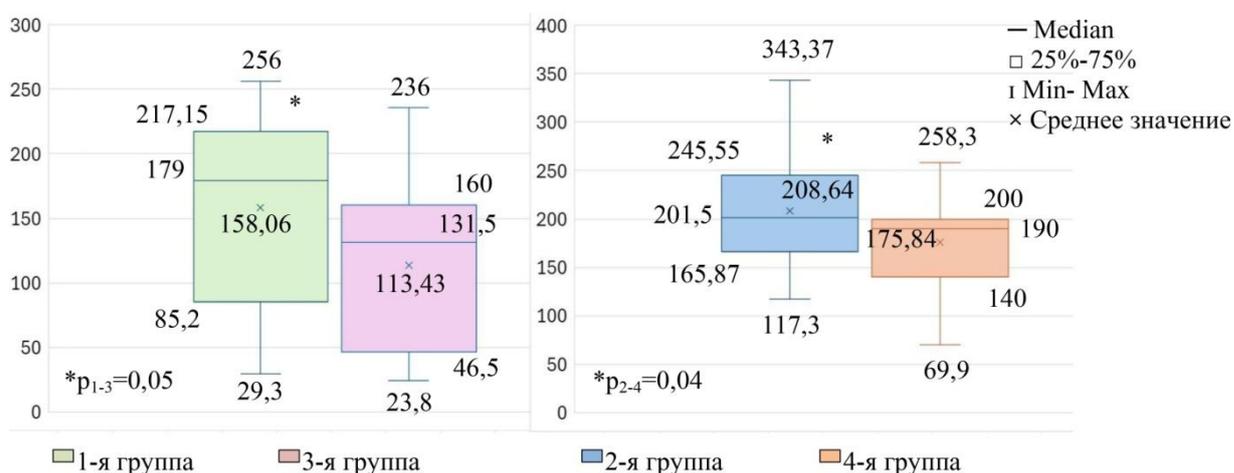


Рисунок 7 – Содержание общего билирубина у новорожденных детей в возрасте 10-14 суток, мкмоль/л.

Уровень общего и непрямого V_i у новорожденных ГВ 28-31 неделя 6 дней и 32-36 недель 6 дней с KP с геном $uge+ fim$ был выше и составлял $125,17 \pm 20,8$ ($p_{(uge)-(uge+ fim)}=0,03$) и $112,97$ мкмоль/л ($p_{(uge)-(uge+ fim)}=0,028$), а также $163,3 \pm 52,22$ и $152,6 \pm 51,79$ мкмоль/л ($p_{(uge)-(uge+ fim)} V_i общ.=0,006$, $p_{(uge)-(uge+ fim)} V_i непр.=0,005$). При проведении корреляционного анализа обнаружена положительная связь между уровнем общего билирубина и наличием у детей ГВ 32-36 недель 6 дней KP с генами $uge+ fim$ ($r=0,36$, $p=0,005$). Высокий уровень билирубина связан с длительным течением неонатальной желтухи на фоне смешанного генеза (незрелостью печени, повышенного распада эритроцитов, дефицитом глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы) и инфекционного фактора (Боконбаева С.Д., 2021).

Регистрировалось статистически значимое повышение уровня мочевины у новорожденных ГВ 32-36 недель 6 дней с KP $uge+ fim$ ($p=0,015$) и $kfu+uge+ fim$ ($p=0,03$), что связано с катаболизмом белка на фоне инфекционного процесса (Плоскирева А.А., 2021). У детей 2-й группы с KP $uge+ fim$ выявлено сниженное содержание глюкозы ($3,96 \pm 0,8$ ммоль/л, $p_{(uge)-(uge+ fim)}=0,009$), что обусловлено патологией матери (артериальная гипертензия, сахарный диабет, преэклампсия),

факторами со стороны новорожденного (недоношенность, асфиксия, дыхательные нарушения, инфекционные заболевания, отсутствие раннего начала грудного вскармливания). В ПКВ 37-40 недель уровень креатинина был выше у новорожденных 2-й группы ($40,5 \pm 10,84$ мкмоль/л против $27,5 \pm 12,36$ мкмоль/л, $p_{2-4} = 0,040$).

Инфекция, специфичная для перинатального периода диагностирована у 16% и 18,75% детей в 1-й и 3-й группах ($p_{1-3} > 0,05$), у недоношенных ГВ 32-36 недель 6 дней в 56,6% и 21% случаях ($p_{2-4} = 0,031$). Частота встречаемости врожденной пневмонии составила 36% у детей 1-й группы и у недоношенных 2-й группы - 13,3%. Бактериальный сепсис, этиологическим агентом которого явилась *KP*, был диагностирован у трех человек в группе ГВ 28-31 неделя 6 дней с *KP* с генами *uge+fim* (25%) на $23,66 \pm 4,04$ сутки и у трех новорожденных в 32-36 недель 6 дней гестации с *KP kfu+uge+fim* (37,5%) в возрасте $14 \pm 6,13$ суток жизни. В 12% случаев у детей меньшего ГВ с *KP uge+fim* на $19,43 \pm 3,02$ сутки жизни и у 10% новорожденных старшего ГВ с *KP kfu+uge+fim* и *uge+fim* на $11,13 \pm 4,10$ сутки жизни регистрировался некротизирующий энтероколит I стадии (рисунок 8).

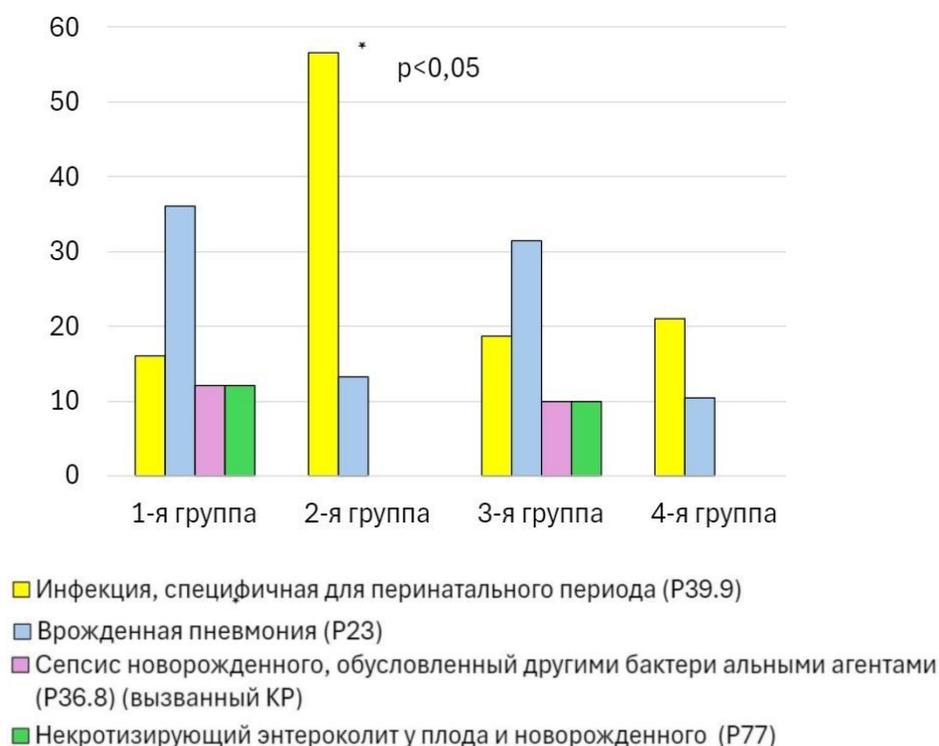


Рисунок 8 – Структура инфекционной патологии у наблюдаемых недоношенных детей (МКБ-10), %.

Неонатальная желтуха, связанная с преждевременным родоразрешением, диагностирована у 56%, 63,3%, 18,8% и 57,9% наблюдаемых детей ($p_{1-3} = 0,023$, $p_{2-4} = 0,937$). У детей ГВ 32-36 недель 6 дней с *KP* с *uge+fim* и *KP kfu+uge+fim* неонатальная желтуха диагностировалась статистически значимо чаще (75% и 62,5%) (рисунок 9).

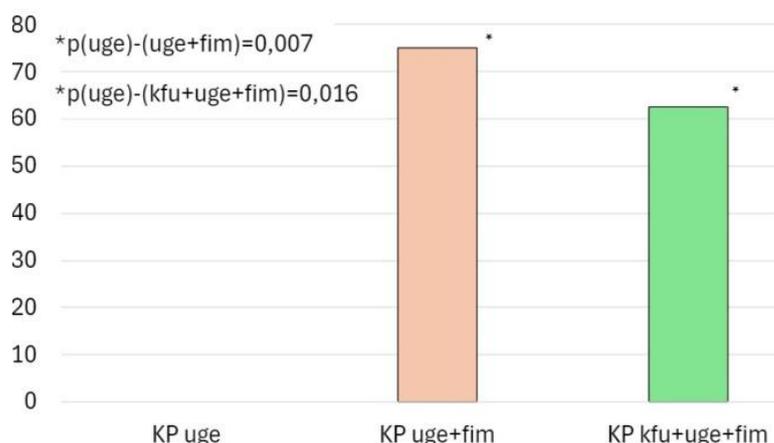


Рисунок 9 – Частота выявления случаев неонатальной желтухи у детей ГВ 32-36 недель 6 дней с различными генами, %

Анемия недоношенных к ПКВ 37-40 недель у детей ГВ 28-31 неделя 6 дней с *KP* с генами *uge + fim* выявлялась в 83,3% ($p_{uge+fim-uge} < 0,001$).

Нарушения функционального состояния кишечника диагностированы у 84% и 70% новорожденных 1-й и 2-й групп ($p_{1-3}=0,053$, $p_{2-4}=0,102$)(рисунок 10).

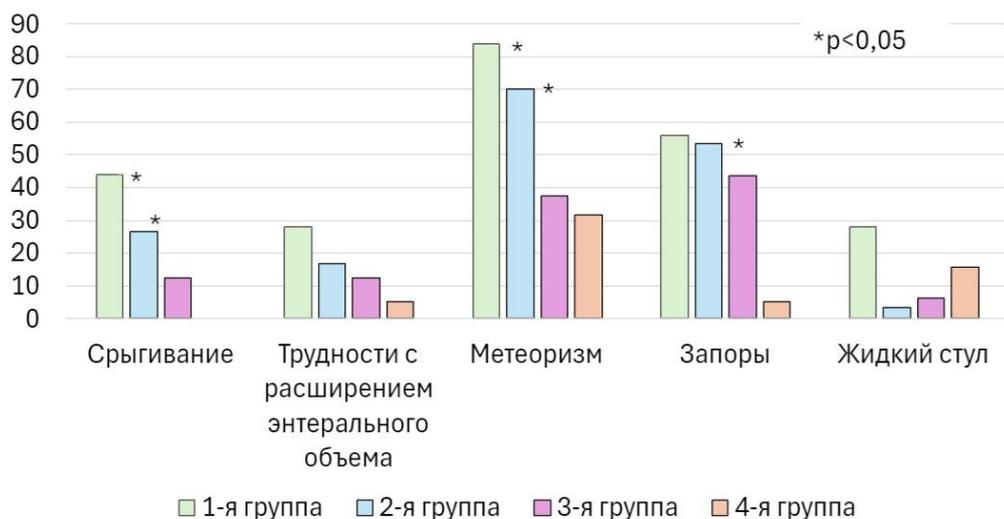


Рисунок 10 – Нарушения функционального состояния кишечника у недоношенных детей, %

В основных группах детей достоверно чаще наблюдались нарушения моторики ЖКТ и висцеральной чувствительности (срыгивания, метеоризм и запоры).

Проведенные исследования показали, что у детей в ГВ 28-31 неделя 6 дней с генами *uge+fim* и 32-36 недель 6 дней с *KP* с *uge+fim* и *kfu+uge+fim* статистически значимо чаще встречался метеоризм. В группах детей меньшего ГВ с *KP* генами *uge+fim* и старшего ГВ с *KP kfu+uge+fim* – трудности с расширением энтерального кормления (рисунок 11).

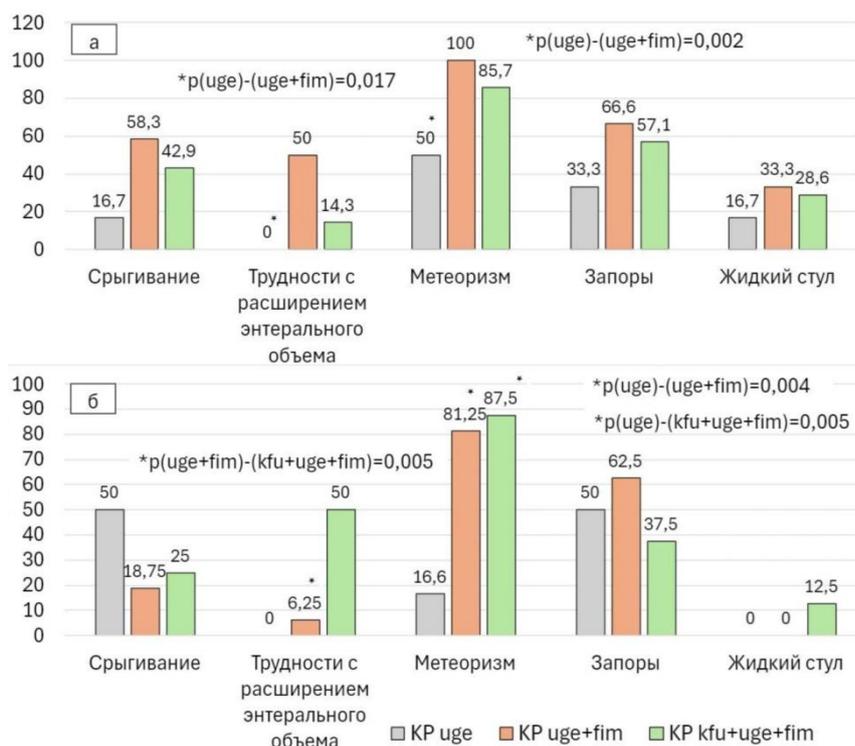


Рисунок 11 - Нарушения функционального состояния кишечника у детей с различными геновариантами *KP*: а – дети, ГВ 28-31 недели и 6 дней, б – дети, ГВ 32-36 недель и 6 дней.

У новорожденных ГВ 28-31 неделя 6 дней обнаружена взаимосвязь между количеством *KP uge + fim* (КОЕ/г) в кишечнике и функциональными нарушениями ЖКТ ($r=0,31$, $p=0,036$).

Характер вскармливания у всех недоношенных детей от рождения и до ПКВ 37-40 недель не отличался, за исключением 4-5 суток жизни, где у детей ГВ 28-31 неделя 6 дней без *KP* преобладало грудное вскармливание ($p_{1-3}=0,017$), а у детей ГВ 32-36 недель 6 дней с *KP* в 5,4 раза чаще – искусственное ($p_{2-4}=0,012$).

По данным бактериологического исследования фекалий у основных групп в возрасте 4-5-х суток жизни из выделенных микроорганизмов доминировали представители семейства энтеробактерий (*K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *E. coli*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, $>10^5$ КОЕ/г), к возрасту 14-17 суток, 21-24 суток, 28-31 суток доля энтеробактерий в структуре микробиоценоза толстой кишки увеличивалась, достигая 80% и 76,7% ($p_{1-3}=0,001$, $p_{2-4}=0,032$) к ПКВ 37-40 недель. Колонизация кишечника энтерококками (*E. faecium*, *E. faecalis*, $>10^4$ КОЕ/г) и коагулазонегативными стафилококками (*S. epidermidis* $>10^4$ КОЕ/г) имела противоположную тенденцию, уменьшаясь и/или отсутствуя к ПКВ 37-40 недель до 8% и 10%, 0 и 6,7% (рисунок 12).

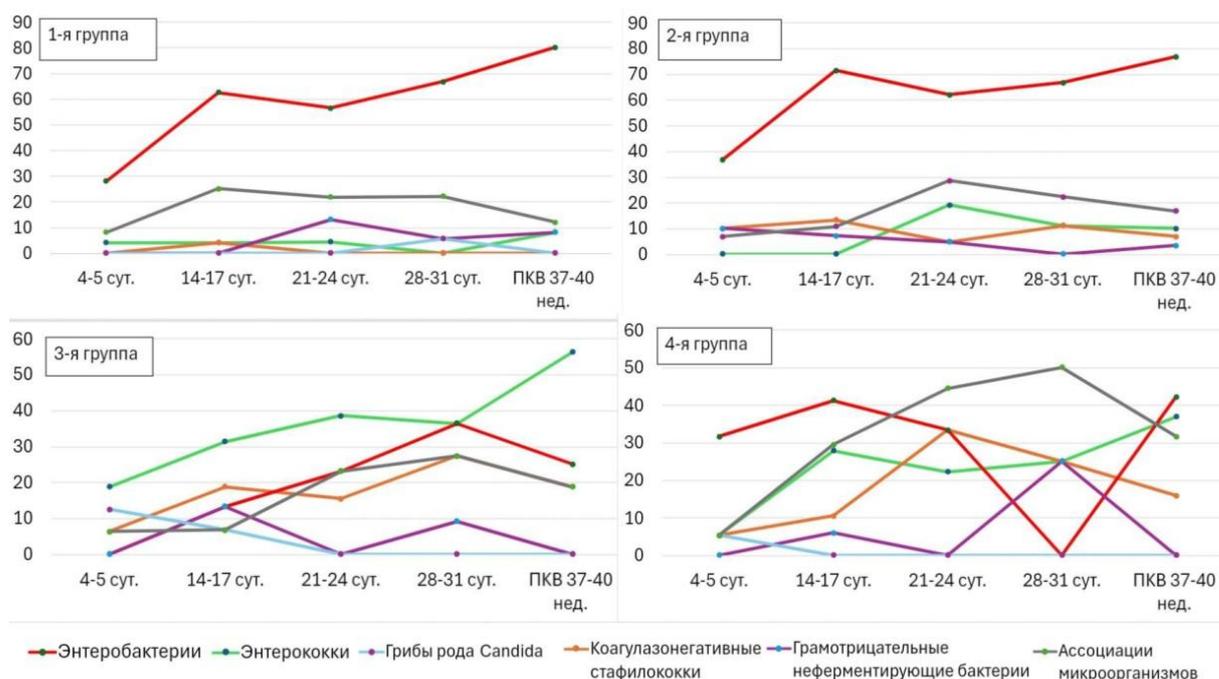


Рисунок 12 - Характер микробной колонизации в динамике периода обследования у недоношенных детей, %.

Дети с *KP* с генами *uge+fim* и *kfu+uge+fim* чаще всего выписывались домой с *KP* в сравнение с геном *uce* вне зависимости от ГВ, что обусловлено способностью бактериальных клеток с геном *fim* обеспечивать адгезию к слизистой оболочке кишечника за счет формирования фимбрий. Эрадикация *KP* с геном *uce* происходила на фоне вытеснения другими представителями семейства энтеробактерий (*E.coli*, *K. oxytoca*, *E.cloacae*) (в 1-й группе – 66,7% *KP uce* против 0% *KP uce+fim* и 14,28% *KP kfu+uge+fim*, $p < 0,017$ в обоих случаях; во 2-й группе – *KP uce* 80,0% против 0,0% *KP uce+fim* и 0,0% *KP kfu+uge+fim*, $p < 0,017$).

Антибиотикотерапия с первых суток жизни проводилась на основании «Протокола антибактериальной терапии в неонатальных отделениях ФГБУ НИИ ОММ» (2015 г.) всем новорожденным меньшего ГВ, во 2-й и 4-й группах - в 93,3% и 73,7% случаев. У детей ГВ 32-36 недель 6 дней с *KP*, в 4 раза чаще назначали аминогликозиды ($p_{2-4} = 0,021$).

У детей ГВ 28-31 неделя 6 дней с *KP* с *uce* курс аминогликозидов был меньше ($2,33 \pm 3,61$ и $8,0 \pm 4,11$ дней, $p_{(uce)-(uce+fim)} = 0,011$). У детей старшего ГВ с *KP* с геном *uce* антибактериальная терапия защищенными пенициллинами и аминогликозидами была более длительнее ($12,16 \pm 2,13$ и $9,33 \pm 1,86$ дней, $p_{(uce)-(uce+fim)} = 0,009$ и $8,56 \pm 3,25$ и $2,68 \pm 3,80$ дней, $p_{(uce)-(uce+fim)} = 0,001$), у недоношенных с *KP* с генами *kfu+uge+fim* общая продолжительность антимикробной терапии составила $19,0 \pm 5,60$ дней ($p_{(uce+fim)-(kfu+uge+fim)} = 0,005$).

При проведении корреляционного анализа, определена отрицательная взаимосвязь между *KP uce + fim* и длительностью проведения антибактериальной терапии с целью лечения инфекционного процесса ($r = -0,35$, $p = 0,009$) у детей ГВ 32-36 недель 6 дней, в отличие от положительной корреляции с генами *kfu+uge+fim* ($r = 0,48$, $p = 0,008$).

Все штаммы *KP* вне зависимости от срока гестации и геновариантов были резистентны к группе незащищенных пенициллинов, что определено видовой устойчивостью. По результатам проведенного бактериологического исследования

фекалий у *KP* с генами *uge* + *fim*, выделенной у недоношенных детей меньшего ГВ, отсутствует чувствительность к ампициллин/сульбактаму и амоксициллин/клавуланату в 33,3%, и в 25-33,3% цефотаксиму, цефепиму и цефтазидиму. У новорожденных старшего ГВ штаммы *KP* с генами *uge* и *uge+fim* резистентны к защищенным пенициллинам и цефалоспорином в 60% и 40% случаев.

По результатам исследования показателей врожденного иммунитета при рождении и по достижению ПКВ 37-40 недель, было установлено, что у всех недоношенных детей, кишечник которых колонизирован *KP*, отмечалась недостаточность функциональной активности моноцитарно-макрофагального звена, которая выражалась в снижении уровня CD14+CD282+, CD14+CD284+, CD14+HLA-DR+, CD14+CD11b+ (рисунок 13).

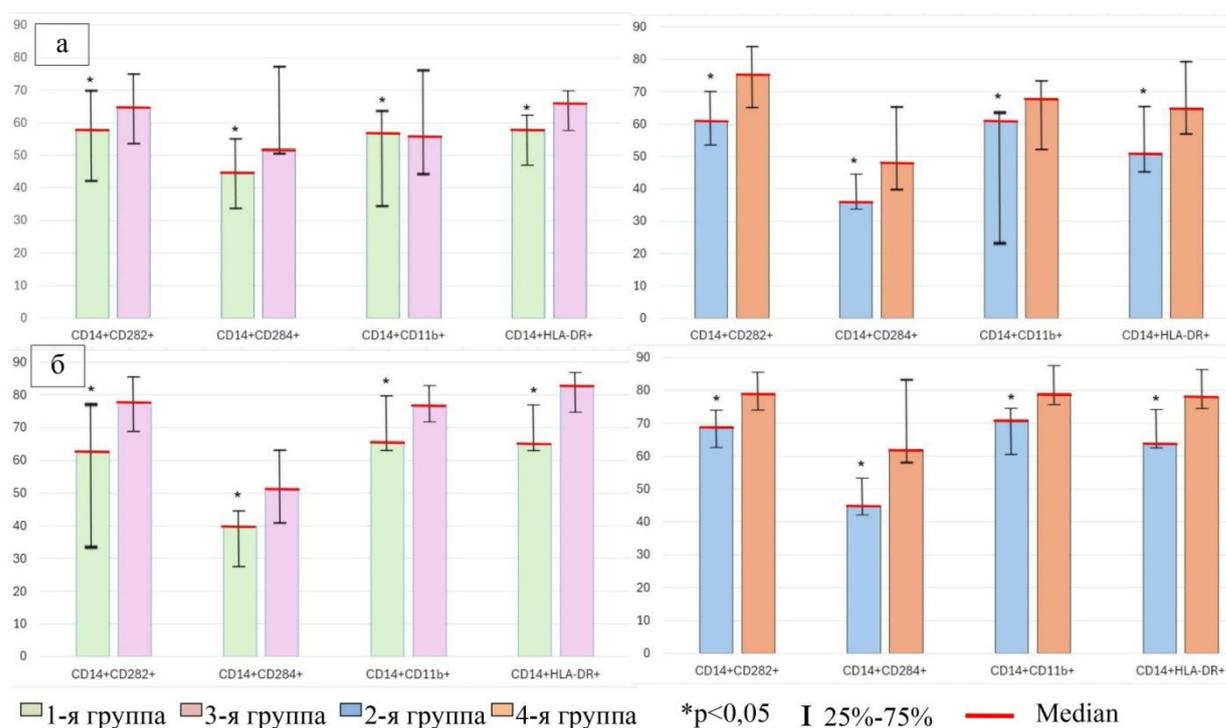


Рисунок 13 - Уровень экспрессии маркеров активации моноцитов в пуповинной и периферической крови новорожденных: а – пуповинная кровь, б – периферическая кровь (ПКВ 37-40 недель), %.

Наименьшая концентрация sIgA на 1-е сутки жизни наблюдалась у недоношенных детей основных групп. В динамике периода адаптации концентрация sIgA (к 14-17 суткам) достоверно возрастала, но оставалась статистически значимо ниже аналогичных показателей группы сравнения. К завершению неонатального периода (21-24 сутки) уровень данного иммуноглобулина повышался и не отличался от групп сравнения ($p > 0,05$) (рисунок 14).

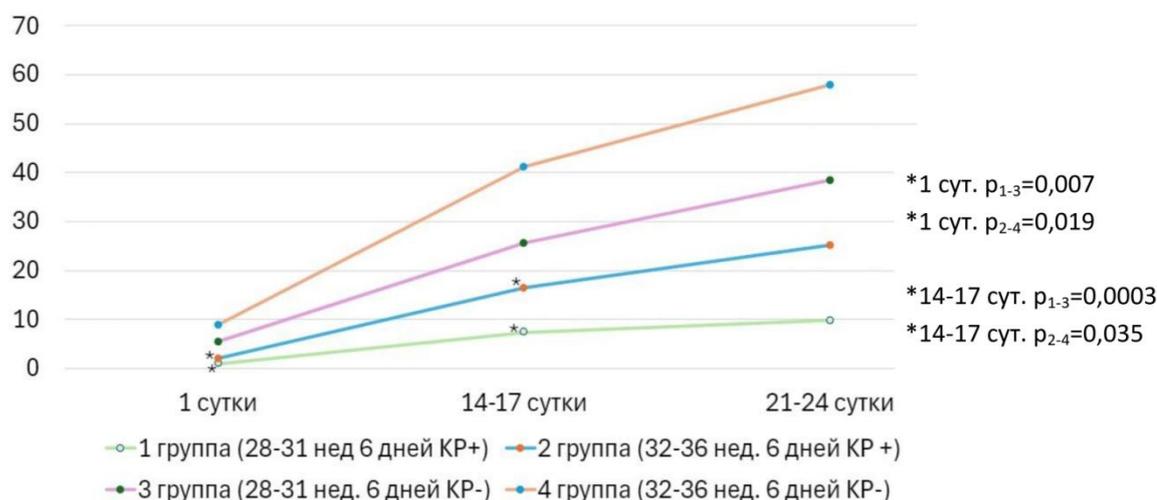


Рисунок 14 - Содержание sIgA в копрофильтах у детей с *KP* в динамике периода исследования, г/л.

В результате проведенных исследований были определены наиболее информативные показатели - лейкоциты, $10^9/\text{л}$; CD14+HLA-DR+, % и CD14+CD11b+, % моноциты, и разработан способ, позволяющий прогнозировать риск колонизации *KP* у недоношенных детей в неонатальном периоде, что позволяет его включить в дополнение к стандартным протоколам обследования недоношенных новорожденных (рисунок 15).



Рисунок 15 – Алгоритм обследования детей, родившихся в сроке 28-36 недель 6 дней для прогнозирования колонизации *KP* в неонатальном периоде.

Разработанный алгоритм обследования позволяет с момента рождения недоношенного ребенка объективно оценить риск колонизации кишечника *KP* в неонатальном периоде, своевременно скорректировать схему наблюдения, при развитии инфекционного процесса выбрать рациональную антибиотикотерапию в соответствии с чувствительностью микроорганизма.

ВЫВОДЫ

1. Клиническими особенностями течения неонатального периода у новорожденных с *KP* с генами *uge+fim* являются функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (100% и 81,25%). У недоношенных детей ГВ 28-31 неделя 6 дней с *KP* с генами *uge+fim* – анемия (83,3%), у детей ГВ 32-36 недель 6 дней с *KP* с генами *uge+fim* – неонатальная желтуха (75%), повышенное содержание мочевины и снижение концентрации глюкозы. У всех недоношенных детей с *KP* с генами *kfu+uge+fim* регистрируется снижение уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита.

2. В структуре микробиоценоза кишечника у недоношенных детей, колонизированных *K. pneumoniae* преобладают микроорганизмы семейства энтеробактерий (*K. oxytoca*, *E. coli*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, в диагностическом титре более 10^5 КОЕ/г). Наличие в штаммах *KP* гена *fim* в комбинации с другими генами (*uge* и *kfu*) обеспечивает отсутствие эрадикации *K.pneumoniae* до ПКВ 37-40 недель.

3. У всех недоношенных детей, кишечник которых колонизирован *K.pneumoniae*, регистрируется снижение концентрации *sIgA* в копрофильтратах и функциональной активности моноцитов крови (*CD14+CD282+*, *CD14+CD284+*, *CD14+CD11b+*, *CD14+HLA-DR+*), при рождении и по достижению постконцептуального возраста 37-40 недель.

4. Наиболее информативными предикторами колонизации кишечника *K.pneumoniae* у недоношенных детей в неонатальном периоде являются абсолютное количество лейкоцитов, относительное число *CD14+HLA-DR+* и *CD14+CD11b+* моноцитов пуповинной крови. Разработанный алгоритм обследования позволяет выделять группы риска по развитию клебсиллезной инфекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При преждевременных родах в сроке гестации 28 - 36 недель 6 дней для оценки риска колонизации кишечника *K. pneumoniae* в неонатальном периоде у детей в ГВ 28 - 36 недель 6 дней рекомендуется определение в пуповинной крови концентрации абсолютного количества лейкоцитов, относительного числа *CD14+HLA-DR+* и *CD14+CD11b+* моноцитов, с дальнейшим расчетом прогностического индекса по предложенной формуле.

2. В случае выявления недостаточности врожденного иммунитета провести дополнительно к существующей схеме бактериологического исследования, детекцию генов вирулентности *uge*, *fim* и *kfu* в штаммах *K. pneumoniae*.

3. При определении гена *fim* в штаммах *K. pneumoniae* изолировано, или в сочетании с другими генами выделять детей в группу риска по реализации клебсиеллезной инфекции в последующие периоды жизни.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Маханёк А.А. Частота встречаемости генов *CTX-M* и *TEM* среди штаммов БЛРС-продуцирующих энтеробактерий, выделенных из проб фекалий

- новорожденных детей / А.А. Маханёк, А.В. Устюжанин, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2021. – Т. 66. – № S4. – С. 42-43.
2. Маханёк А.А. Распространенность генов CTX-M, TEM и SHV среди штаммов БЛРС продуцирующих энтеробактерий, выделенных из проб фекалий новорожденных детей / А.А. Маханёк, Г.Н. Чистякова, А.В. Устюжанин, И.И. Ремизова // Сборник трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского; IV Всероссийской научно-практической конференции; VI Всероссийского симпозиума (Москва, 2021). – С. 110-111.
 3. Маханёк А.А. Особенности формирования микробиоценоза кишечника у недоношенных новорожденных в неонатальном периоде / А.А. Маханёк, Г.Н. Чистякова, А.В. Устюжанин, И.И. Ремизова, Д.А. Абакарова, П.А. Кадочникова. Лечение и профилактика. – 2022. – Т. 12. – № 3. – С. 44-51.
 4. Устюжанин А.В. Распространенность генов антибиотикорезистентности bla-ctx-m, bla-shv, bla-tem в штаммах энтеробактерий, выделенных от пациентов перинатального центра/ А.В. Устюжанин, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, А.А. Маханёк // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2022. – Т. 21. – № 3. – С. 44-49.
 5. Устюжанин А.В. Детерминанты устойчивости к бета-лактамам антибиотикам энтеробактерий, выделенных от пациентов перинатального центра / А.В. Устюжанин, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, А.А. Маханёк // Сборник материалов конгресса с международным участием. Молекулярная диагностика и биобезопасность (Москва, 2022). – 2022. – 183 с.
 6. Маханёк А.А. Особенности течения неонатального периода недоношенных детей, рожденных в сроке от 28 до 32 недель, кишечник которых колонизирован *Klebsiella pneumoniae* с различным набором генов / А.А. Маханёк, Г.Н. Чистякова, А.В. Устюжанин, И.И. Ремизова // Мать и дитя в Кузбассе. – 2023. – № 4 (95). – С. 18-24.
 7. Чистякова Г.Н. Клиническая характеристика и функциональная активность моноцитов крови и sIgA у недоношенных новорожденных, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae*/ Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, А.А. Маханёк, А.В. Устюжанин // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 5. – С. 7.
 8. Устюжанин А.В. Генетические детерминанты антибиотикорезистентности энтеробактерий, выделенных в ходе микробиологического мониторинга в перинатальном центре / А.В. Устюжанин, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, А.А. Маханёк // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2023. – Т. 22. – № 4. – С. 49-55.
 9. Чистякова Г.Н. Клиническая адаптация и состояние врожденного и гуморального иммунитета у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела, получавших орофарингеальное введение молозива / Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, А.А. Маханек, Д.А. Абакарова, П.А. Кадочникова, С.В. Бычкова, А.В. Устюжанин., К.П. Шакирова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68. – № 4. – С. 32-38.

10. Устюжанин А.В. Генетический профиль антибиотикорезистентности и вирулентности штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от новорожденных детей и беременных женщин, госпитализированных в перинатальный центр в 2020-2023 гг. / А.В. Устюжанин, Г.Н. Чистякова, А.А. Маханёк, И.И. Ремизова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2023. – Т. 25. – № S1. – С. 62.
11. Маханек А.А. Функциональная активность моноцитов пуповинной крови недоношенных детей, кишечник которых колонизирован *K. pneumoniae* / А.А. Маханек, Г.Н. Чистякова, А.В. Устюжанин, И.И. Ремизова // В книге: Научно-практические лабораторные технологии для клинической медицины. Материалы XXVIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Под редакцией В. В. Долгова. (Москва, 2023). – С. 119-120.
12. Устюжанин А.В. Анализ генетических детерминант антибиотикорезистентности bla_{ctx-m} , bla_{ndm} и $bla_{оха-48}$, выделенных из штаммов, входящих в группу ESKAPE / А.В. Устюжанин, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, А.Э. Первушина, А.П. Шитова, А.А. Маханёк // Бактериология. – 2024. – Т. 9. – № 1. – С. 81-86.
13. Устюжанин А.В. Характеристика штамма *Klebsiella pneumoniae*, выделенного из положительной гемокультуры недоношенного новорожденного ребенка по результатам полногеномного секвенирования / А.В. Устюжанин, А.А. Маханек, Г.Н. Чистякова И.И. Ремизова, С.В. Бычкова, Д.А. Абакарова // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2024. – Т. 23. – №4. – С. 96-103.
14. Маханёк А.А. Опыт определения генов факторов вирулентности штаммов *Klebsiella pneumoniae*, колонизирующих кишечник детей, рожденных в возрасте 28-32 недели / А.А. Маханёк, Г.Н. Чистякова, А.В. Устюжанин, Ремизова И.И. // Вестник охраны материнства и младенчества. – Т.1. – № 2-1. – С. 31-32.
15. Устюжанин А.В. Сравнительный геномный анализ клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных от новорождённых детей с различными исходами инфекционного процесса в неонатальном периоде / А.В. Устюжанин, А.А. Маханёк, Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2025. – Т. 102. – № 1. – С. 62-71.

ПАТЕНТ

Получен Патент на изобретение № 2793050 "Способ прогнозирования риска колонизации кишечника *Klebsiella pneumoniae* у недоношенных детей в неонатальном периоде" (Опубликован 28.03.2023 Бюл. 10)).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	Аланинаминотрансфераза
ГВ	Гестационный возраст
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ОАК	Общий анализ крови
ПКВ	Постконцептуальный возраст
ХВМИ	Хроническая внутриматочная инфекция

ЭТТ	Эндотрахеальная трубка
CD282+ (TLR2)	Толл-подобный рецептор 2, распознающий пептидогликан грамположительных бактерий
CD284+ (TLR4)	Толл-подобный рецептор 4, распознающий липополисахарид грамотрицательных бактерий
CD11b+	Субъединица рецептора CR3 для компонента комплемента iC3b, интегрин.
HLA-DR+	Молекула главного комплекса гистосовместимости II класса, ответственный за представление антигена лимфоцитам
КР	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
sIgA	Secretory immunoglobulin A (секреторный иммуноглобулин А)

Автор выражает глубокую благодарность ведущему научному сотруднику, врачу-бактериологу, кандидату медицинских наук ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Устюжанину Александру Владимировичу за всестороннюю помощь, оказанную при работе над диссертацией, содействие в организации и проведении бактериологических, молекулярно-генетических исследований, плодотворное обсуждение полученных результатов исследования.