*На правах рукописи*

**БАСАРГИНА**

**Милана Александровна**

# ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ И ОПТИМИЗАЦИЯ ИХ ВЕДЕНИЯ

3.1.21. Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

**Москва – 2024**

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук, профессор **Фисенко Андрей Петрович**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения патологии новорожденных и недоношенных детей федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Байбарина Елена Николаевна**

Доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы »

**Овсянников Дмитрий Юрьевич**

Доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Брыксина Евгения Юрьевна**

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, и на сайте организации http://www.nczd.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор РАН **Винярская Ирина Валериевна**

# ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

## Актуальность темы исследования

Развитие перинатальной медицины, современные подходы к ведению беременных женщин с высоким риском преждевременных родов, совершенствование методов интенсивной терапии, респираторной и нутритивной поддержки у новорожденных, терапия сурфактантом – все это позволило повысить выживаемость недоношенных детей с очень низкой и особенно экстремально низкой массой тела (Овсянников et al., 2020). Рождение детей на столь ранних сроках гестации сопровождается выраженной незрелостью всех органов и систем, в том числе легочной ткани. По мере снижения смертности крайне незрелых недоношенных, растет заболеваемость бронхолегочной дисплазией (БЛД) (“Клинические рекомендации Бронхолегочная дисплазия,” 2024).

Несмотря на большое количество исследовательских работ по БЛД (более 2500 публикаций за последние 5 лет в PubMed) значимые успехи в предотвращении данного заболевания практически отсутствуют.

Патогенез БЛД, несмотря на технологический прогресс, достижения неонатальной медицины и высокую клиническую и социальную значимость проблемы, остается до конца неизученным (Thébaud et al., 2019).

Бронхолегочная дисплазия – самая частая причина длительной домашней кислородотерапии. Поэтому при лечении детей с БЛД необходим мультидисциплинарный подход (Hwang and Rehan, 2018).

В поле зрения неонатологов и пульмонологов наблюдается большая когорта недоношенных детей, формирующих БЛД в исходе респираторного дистресс синдрома (РДС) даже при условии адекватной антенатальной и постнатальной профилактики, современной и правильной респираторной поддержки в неонатальном периоде. Приоритетным направлением научного поиска является возможность предсказать формирование данного заболевания – найти предикторы, что было бы предпосылкой для профилактики и более точного (таргетного) лечения (Voynow, 2017).

Внимание ученых сосредоточено на изучении ассоциации полиморфизмов генетических вариантов в генах системы сурфактантов, ферментов антиоксидантной защиты, металлопротеиназ, факторов роста, цитокинового каскада и других с развитием БЛД. Полное секвенирования экзома с целью выявления генов, ответственных за формирование БЛД, позволит прогнозировать развитие данного заболевания и модифицировать тактику профилактики и лечения пациентов, находящихся в группе риска формирования бронхолегочной дисплазии (Lavoie and Rayment, 2023).

При изучении патогенеза БЛД особое внимание уделяется нарушениям, выявляемым в ходе формирования альвеол, а также патологическому развитию микрососудов альвеолярных стенок и ремоделированию ткани легких у недоношенных детей. Баланс между проангиогенными и антиангиогенными молекулярными сигнальными путями важен для контролируемого ангиогенеза и ремоделирования сосудов (Hato et al., 2009).

К материнским факторам, ведущим к развитию БЛД, относят осложненный соматический и акушерский анамнез, воспалительные заболевания плаценты (гистопатологические анализы показали, что недостаточная перфузия материнских сосудов плаценты при беременностях с высоким риском также была связана с повышенным риском БЛД и ЛГ). (“Клинические рекомендации Бронхолегочная дисплазия,” 2024).

В связи со сложностью прогнозирования в клинической практике, перспективным направлением является разработка предикторной математической модели, что приведет к повышению точности прогнозирования постнатального развития заболевания и возможности таргетной профилактики и лечения таких больных, что, в свою очередь, будет способствовать улучшению исходов заболевания и снижению фармако-экономических затрат, связанных с оказанием медицинской помощи недоношенным детям (Kwok et al., 2023).

Методы нутритивной поддержки недоношенных детей с БЛД и адекватное обеспечение пищевыми веществами при различных способах кормления требуют дальнейшей разработки.

На сегодняшний день особенно важным является многопрофильный комплексный и в то же время персонализированный подход к ведению детей с бронхолегочной дисплазией с включением в процесс лечения и реабилитации недоношенных детей психолого-педагогического сопровождения на всех этапах лечения и реабилитации с формированием индивидуальной программы психологического воздействия.

**Степень научной разработанности проблемы**

В Российской Федерации и за рубежом были разработаны клинические рекомендации по ведению пациентов бронхолегочной дисплазией (Principi et al., 2018; “Клинические рекомендации Бронхолегочная дисплазия,” 2024), однако они, в первую очередь, направлены на терапию уже сформировавшейся патологии. Отсутствие современного практического руководства для врачей, позволяющего таргетно оценить риск формирования БЛД у недоношенного ребенка, приводит к гиподиагностике болезни в реальной клинической практике, ошибкам в тактике ведения пациентов и отложенному началу профилактических мероприятий. Отсутствуют также пособия для родителей детей с бронхолегочной дисплазией, которые бы в достаточной степени охватывали все аспекты роста и развития ребенка с данным заболеванием. В связи с этим, родственники больного не имеют возможности выбрать верные стратегии поведения в тяжелой жизненной ситуации. В настоящее время недостаточно разработан алгоритм маршрутизации пациентов с БЛД на разных этапах оказания медицинской помощи с учетом коморбидной патологии.

В проведённом исследовании представлена клинико-эпидемиологическая, патогенетическая и молекулярно-генетическая характеристика выборки детей с бронхолегочной дисплазией. Кроме этого, был оценен их нутритивный статус, а также способы его коррекции. Также подробно освещены вопросы, касающиеся качества

жизни и психолого-педагогической реабилитации детей с БЛД и участия родителей в данном вопросе.

## Цель исследования

Разработать модель прогнозирования и усовершенствовать комплексный подход к ведению детей с бронхолегочной дисплазией на основании выявленных клинико-лабораторных и молекулярно-генетических предикторов ее формирования.

## Задачи исследования

1. Определить значимые клинико-анамнестические факторы формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.
2. Установить значимые предрасполагающие и протективные генетические факторы формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом.
3. Определить прогностически значимые биомаркеры ангиогенеза в крови недоношенных детей на этапах формирования и течения бронхолегочной дисплазии.
4. Выявить взаимосвязь между клинико-анамнестическими факторами риска развития бронхолегочной дисплазии и уровнем биомаркеров ангиогенеза у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом в анамнезе.
5. Разработать прогностические модели развития бронхолегочной дисплазии на основе выявленных значимых клинико-анамнестических факторов и биомаркеров ангиогенеза.
6. Изучить пищевой статус недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией и определить пути его коррекции.
7. Оценить динамику нервно-психического развития детей с БЛД в раннем детском возрасте, роль психолого-педагогической помощи и влияние приверженности родителей к лечению.

## Научная новизна

Впервые в России проведено полное секвенирование экзома недоношенных с БЛД, а также впервые проведено сравнение генетических вариантов у пациентов с группой контроля, состоящей из доношенных детей, без признаков бронхолегочных заболеваний в анамнезе, а также впервые проведено сравнение частот встречаемости выявленных значимых нуклеотидных вариантов с использованием текущей выборки и общепопуляционными данными, полученными из базы данных RUSeq, что позволило выявить генетические предикторы развития данной патологии и позволило включить их в расширенную предикторную модель в будущих исследованиях.

Впервые определены значимые концентрации биомаркеров ангиогенеза, что позволило использовать их в качестве прогностических маркеров формирования данного заболевания и включить их в прогностическую математическую модель.

Впервые создана предикторная математическая модель формирования бронхолегочной дисплазии на основе значимых клинических и биологических маркеров.

Впервые применен новый вариант увеличения калорийности питания путем добавления масла 100% среднецепочечных триглицеридов в энтеральное питание и разработан новый метод оптимизации пищевого статуса детей с данным заболеванием.

Впервые проведен глубокий анализ динамики психического статуса недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией с 28 дней жизни до 3-х лет, оценена роль максимально раннего психолого-педагогического сопровождения детей на всех этапах лечения с формированием индивидуальных программ психолого-педагогической реабилитации, роль интеграции родителей в процессе лечения и реабилитации детей с бронхолегочной дисплазией;

**Теоретическая и практическая значимость**

Для повышения качества оказания медицинской помощи недоношенным детям, с целью прогнозирования развития БЛД и раннего начала терапии целесообразно использовать разработанные в процессе исследования прогностические модели на основе значимых факторов риска (генетических, клинико-анамнестических, биологических), что позволит оптимизировать и персонифицировать подходы к лечению.

Обогащение питания новорожденных, у которых была диагностирована бронхолегочная дисплазия, за счет введения специализированного продукта (100% среднецепочечные триглицериды), при условии ограничения объемов вводимой жидкости, значимо позволит повысить пищевую ценность рационов и оптимизировать пищевой статус данной категории пациентов.

Включение разработанных предикторных математических моделей и новый метод оптимизации пищевого статуса в соответствующие клинические рекомендации повысит практическую значимость и качество ведения пациентов данной группы.

Использование методики «Ясли» (С. Б. Лазуренко) позволит своевременно обнаружить особенности формирования психики и разработать индивидуальную программу психолого-педагогического сопровождения недоношенных детей на всех этапах лечения и реабилитации. Максимально раннее включение психолого-педагогического сопровождения недоношенных пациентов в программу реабилитации и интеграция родителей в процесс лечения и реабилитации, повышение их педагогической компетенции значительно повысят эффективность восстановительных мероприятий и социальной адаптации недоношенных детей в раннем детском возрасте и поможет лучшей динамике психического статуса у данной категории пациентов.

**Внедрение результатов исследования**

Результаты работы рекомендованы и внедрены в клиническую практику отделения патологии новорожденных и детей раннего детского возраста с соматической реабилитацией федерального государственного автономного учреждения «НМИЦ

здоровья детей» Минздрава России, отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделения патологии новорожденных государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной перинатальный центр» г. Балашиха, отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделения патологии новорожденных государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Видновский перинатальный центр», отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделения патологии новорожденных государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Щелковский перинатальный центр».

**Методология и методы исследования**

В процессе исследовательской работы были использованы следующие методы: клиническое обследование, аналитический, социологический, методы сравнительного анализа, изучения и обобщения опыта, статистический, методы математического моделирования, психологического тестирования, а также прогнозирования и монографического описания.

Исследование сочетало в себе ретроспективный и проспективный этап. В ходе работы был проведен не только клинико-анамнестический анализ, но и анализ результатов лабораторно-инструментального обследования детей с респираторным дистресс-синдромом, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную диплазию с выявлением значимых биомаркеров ангиогенеза.

В 3 этапа были проведены молекулярно-генетические исследования, состоявшие из выделения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) фенол-хлороформным методом, проведения полноэкзомного секвенирования и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

В дальнейшем полученные данные были проанализированы в соответствии с такими методами, как определение нормального закона распределения с использованием критерия Шапиро-Уилка, визуальный анализ гистограмм распределения, описательные статистики, выявление различий между центральными тенденциями двух независимых выборок (критерий Стьюдента или Манна Уитни), межгрупповые сравнения (поправка Бонферрони), кореляционный анализ (коэффициент Спирмена), определение силы связи (шкала Чеддока), сравнение частот качественных признаков в группах (хи-квадрат Пирсона), оценку достоверности.

**Основные положения, выносимые на защиту**

1. Шансы формирования бронхолегочной дисплазии у пациентов, рожденных глубоконедоношенными с экстремально низкой массой тела, перенесших респираторный дистресс-синдром и получавших длительную респираторную терапию возрастают в 12 раз при терапии постоянным положительным давлением в дыхательных путях более 6 дней, в 52 раза – при традиционной искусственной вентиляции легких более 9 дней и в 64 раза – при традиционной искусственной вентиляции легких + высокочастотной вентиляции легких более 9 дней.

**2.** Выявленный в результате исследования нуклеотидный вариант rs45488997 в гене *CCN2* значимо чаще встречается у недоношенных пациентов, сформировавших бронхолегочную дисплазию, как при сравнении с недоношенными детьми, не сформировавшими данное заболевание (p=0,023), так и при сравнении с частотой встречаемости в общероссийской популяции (p=0,0051). Шансы формирования бронхолегочной дисплазии у пациентов с выявленным нуклеотидным вариантом выше в 1,5 раза (ОШ=1,5 (ДИ 95%[1,075;5,184])).

**3.** Нуклеотидный вариант rs 12489576 в гене *CPA3* значимо чаще встречается у недоношенных детей, не сформировавших бронхолегочную дисплазию (p=0,03), шансы формирования данного заболевания снижаются в 4,7 раза у пациентов с данным нуклеотидным вариантом (ОШ=4,7 (ДИ 95%[1,05;44,3])).

4. Помимо значимых клинических факторов формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом в анамнезе, определены оптимальные разделяющие значения значимых биомаркеров ангиогенеза (ангиопоэтин-1, ангиопоэтин-2, тромбоцитарный фактор роста BB, молекула клеточной адгезии тромбоцитов/эндотелия, факторы роста эндотелия сосудов A и D) в сыворотке крови, что позволяет включить их в предикторные математические модели для прогнозирования данного заболевания.

5. Для недоношенных детей, перенесших респираторный дистресс-синдром в анамнезе и сформировавших бронхолегочную дисплазию характерны более низкие уровни проангиогенных биомаркеров ангиогенеза: ангиопоэтина-1, тромбоцитарного фактора роста BB, молекулы клеточной адгезии тромбоцитов/эндотелия, факторов роста эндотелия сосудов A и D, а также более высокий уровень антиангиогенного биомаркера ангиопоэтина-2 по сравнению с недоношенными детьми, не сформировавшими данное заболевание.

6. Разработанные прогностические модели развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей демонстрируют высокий уровень качества (коэффициент детерминации Найджелкерка более 70%), что делает возможным их практическое применение прогнозирования данного заболевания.

7. Разработанный метод обогащения рационов питания среднецепочечными триглицеридами позволяет значимо повысить пищевую ценность рационов и, в результате, через 4 месяца саплементации – значимо повысить индексы массы тела к постконцептуальному возрасту (p=0,016), улучшить показатели компонентного состава тела без избыточного накопления жировой массы (p<0,001) по сравнению с недоношенными пациентами с бронхолегочной дисплазией без коррекции питания, не приводя к изменению биохимических показателей жирового и белкового обмена.

8. При сопоставимой клинической картине нервно-психическое развитие детей с бронхолегочной дисплазией реализуется более благоприятно при максимально раннем начале психолого-педагогической коррекции с применением индивидуальных программ развития и интеграцией родителей на всех этапах лечения и реабилитации.

**Степень достоверности результатов**

Репрезентативность выборочных совокупностей объектов исследования, а также достаточный объем наблюдений и использование генеральных совокупностей с адекватными методами исследования подтверждают достоверность и объективность полученных в ходе работы результатов.

**Личный вклад автора**

По изученной проблеме автором работы проведен анализ отечественных, зарубежных научных источников литературы, а также нормативных и иных правовых актов, официальных источников информации. Диссертантом самостоятельно разработан дизайн настоящего исследования. Организован и осуществлен сбор первичного материала. Автором диссертационного исследования лично проводилась математико-статистическая обработка результатов работы. Автором проведена аналитическая работа и клиническое наблюдение недоношенных детей, сформировавших и не сформировавших новую форму бронхолегочной дисплазии; выделение ДНК фенол-хлороформным методом из клеток буккального эпителия и сухих пятен крови, с дальнейшим проведением полноэкзомного секвенирования, анализ проангиогенных и антиангиогенных биомаркеров в крови, отслеживание переносимости 100% среднецепочечных глицеридов при введении их рацион недоношенных детей с последующей интерпретацией полученных результатов исследования и формулировкой выводов и практических рекомендаций.

**Публикации**

По результатам диссертационного исследования опубликовано 24 печатные работы, в том числе 18 публикаций в рецензируемых журналах и изданиях, которые включены в Перечень ВАК при Минобрнауки России (из них 17 статей, 1 патент на изобретение RU 2 800 330 C1 «Способ оптимизации питания недоношенных и маловесных детей первого года жизни») и поданы две заявки на патент: заявка № 2023129241 от 13.11.2023г. «Специализированный продукт на основе частичного гидролизата белка молочной сыворотки, обогащённый пребиотиками, для лечебного питания недоношенных детей с рождения». Авторы: Скворцова В.А., Бушуева Т.В., Боровик Т.Э., Лукоянова О. Л., Басаргина М.А., Пинаева-Слыш Е.Л., Фисенко А.П, заявка № 2024116812 от 19.06.2024г. «Способ оптимизации питания недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией» Авторы: Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Фисенко А.П., Басаргина М.А., Илларионова М.С., Пинаева-Слыш Е.Л., Бушуева Т.В., Лукоянова О.Л.)

**Апробация работы**

Полученные в ходе исследования данные были представлены на ежегодной научно-практической школе «Неонатология: инновации с позиции доказательной медицины. Интенсивная терапия в педиатрии» в 2020, 2021, 2022, 2023 гг, Москва, XIV Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии», XV Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация

в акушерстве и неонатологии», Междисциплинарной научно-практической конференции "Актуальные вопросы педиатрии и неонатологии на стыке разных специальностей " в 2023 году, Краснодар, XVI Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» Москва, ежегодная научно-практическая конференция в рамках международной недели грудного вскармливания. «Раунд-вебинар: возможности поддержки грудного вскармливания здоровых и больных детей» в 2024 году, Москва, I междисциплинарный конгресс «Рациональная фармакотерапия в реальной клинической практике» в 2024 году, Москва, V Всероссийский конгресс с международным участием «5П Детская медицина», «Здоровый ребенок - миссия выполнима» в 2024 году, V Всероссийская научно-практическая конференция «Осенние Филатовские чтения – важные вопросы детского здоровья»

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация «Прогнозирование формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей и оптимизация их ведения» соответствует паспорту специальности «Педиатрия», шифр 3.1.21. п.1 (проведена оценка массо-ростовых показателей при рождении и в динамике на фоне оптимизации пищевого статуса недоношенных детей, сформировавших бронхолегочную дисплазию, проведена ежедневная оценка состояния функциональных систем недоношенных детей), п. 2 (углубленно изучен нутритивный статус у детей с бронхолегочной дисплазией и разработан метод его оптимизации), п. 3 (оценка физиологических и патологических состояний детей периода новорожденности и раннего детского возраста), п.7 (наблюдение детей в процессе интенсивной терапии в отделении реанимации новорожденных).

**Объем и структура диссертационной работы**

Работа изложена на 332 страницах машинописного текста. Она состоит из введения, семи глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и условных обозначений, списка литературы, приложений и документов, подтверждающих внедрение или практическое использование научных результатов. Диссертация иллюстрирована 77 таблицами, 68 рисунками. Список литературы включает в себя 276 источников, 227 из них принадлежат зарубежным авторам.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Диссертационное исследование проведено на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, Андрей Петрович Фисенко) в 2020–2024 годах.

В соответствии с дизайном исследования (рисунок 1) обследовано 309 пациентов: 233 недоношенных ребенка первого года жизни, проходящих лечение в отделении

патологии новорожденных и детей раннего детского возраста с соматической реабилитацией ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, включая 43 ребенка, проходящих стационарное лечение и обследованных в неонатальном периоде в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ МО «МОПЦ» г. Балашиха, 20 детей проходящих стационарное лечение и обследованных в неонатальном периоде в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ МО «ВПЦ» г. Видное. Также было обследовано 76 недоношенных детей старше 1 года жизни, сформировавших бронхолегочную дисплазию, не получавших комплексную реабилитацию с целью оценки нервно-психического развития.

Критерии включения в исследование:

- ребенок из одноплодной беременности,
- срок гестации менее 37 недель на момент рождения,
- наличие респираторного дистресс-синдрома,
- удовлетворительная толерантность к энтеральной нагрузке;
- подписанное добровольное информированное согласие родителей/законных представителей на проведение исследования у их ребенка

Критерии невключения в исследование:

- пороки развития, оказывающие влияние на нутритивный статус;
- генетическая и хромосомная патология;
- в период острых инфекционно-воспалительных заболеваний;
- наличие гастро- или энтеростомы.

Всем детям, включенным в исследование, был установлен диагноз респираторный дистресс-синдром новорожденных.

Все пациенты (n=309), были разделены на 3 группы (табл.1):

1) Недоношенные дети в периоде новорожденности с респираторным дистресс-синдромом в активной стадии (n=63). К данной группе были отнесены дети до 28 дней жизни включительно.
2) Недоношенные дети с выставленным диагнозом бронхолегочная дисплазия (n=176). К данной группе были отнесены дети от 29 суток жизни.
3) Недоношенные дети, возрастом от 29 суток жизни без диагноза бронхолегочной дисплазии, но перенесшие респираторный дистресс-синдром в неонатальном периоде (n=70).

Диагноз бронхолегочная дисплазия выставлялся детям старше 28 суток жизни и/или 36 недели ПКВ, при сохраняющейся потребности в дотации кислорода, а также наличии специфической рентгенологической картины легких. Следовательно, к третьей группе были отнесены дети, которые не нуждались в респираторной поддержке и дополнительной оксигенации после указанных сроков.

## Объем, методы и дизайн исследования

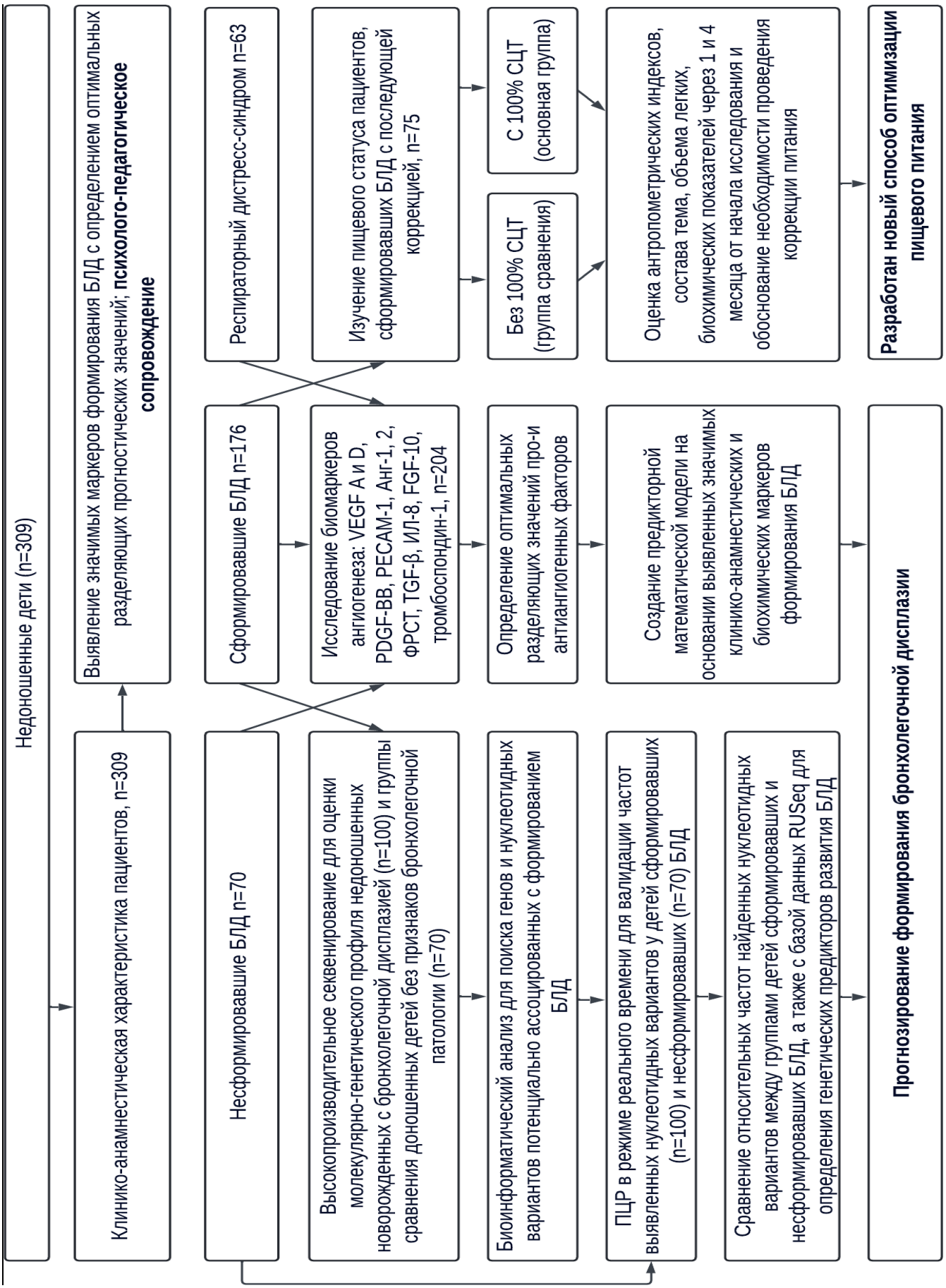



**Рисунок 1. Дизайн исследования**

Всей группе пациентов был проведен анализ клинических и анамнестических параметров. Были оценены: гендерная принадлежность, гестационный возраст и масса тела при рождении, оценки по шкале APGAR, введение препаратов сурфактанта, наличие хориоамнионита у матерей пациентов, проведение гормональной терапии матери с целью профилактики респираторного дистресс-синдрома новорожденных, возраст и масса тела пациентов на момент обследования, наличие сопутствующей патологии (ретинопатия недоношенных, врожденная пневмония, внутрижелудочковое кровоизлияние). Всем пациентам был проведен клинический анализ крови и оценены: уровень гемоглобина, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, также уровень С-реактивного белка. Помимо этого, всем обследованным пациентам были проведены эхокардиографические исследования с целью диагностики легочной гипертензии.

Помимо клинико-анамнестической характеристики групп проводились следующие методы исседования: оценка антропометрических данных: массы и длины тела с расчетом Z-scores к гестационному и постконцептуальному возрасту с помощью программы Intergrowth-21st; оценка рационов питания; различные лабораторные исследования: клинический анализ крови, биохимический анализ крови с определением показателей, характеризующих обмен белка и жира: белок, альбумин, мочевина, креатинин, щелочная фосфатаза, холестерин, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, триглицериды, С-РБ, выделение ДНК из клеток буккального эпителия и из пятен крови, высушенных на фильтровальной бумаге; массовое параллельное секвенирование полного экзома; полимеразная цепная реакция в режиме реального времени; иммуноферментный анализ биомаркеров ангиогенеза в сыворотке пациентов; инструментальные методы обследования: изучение состава тела (показатели жировой и безжировой массы) и остаточной емкости легких на анализаторе PEA POD, LMi, USA методом воздушной плетизмографии; ультразвуковые исследования; офтальмоскопия; рентгенография органов грудной клетки;

Для оценки нервно-психического развития использованы методика Г.В Пантюхина, К.Л Печора, Э.Л Фрухт и «ЯСЛИ» С.Б. Лазуренко. Кроме того, оценка степени приверженности родителей рекомендациям специалистов проведена с использованием адаптации теста 4 -item, Medication Adherence Report Scale – Mars, Мориски Д.Е., Грин Л.В.

**Статистическая обработка результатов исследования**

Сбор и хранение первичных данных осуществляли в пакете Microsoft Excel 2013. Статистический анализ данных выполняли в среде программы SPSS 25, также StatTech v. 4.1.7 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Все количественные показатели предварительно проверяли на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Проводили также визуальный анализ гистограмм распределения для выявления выбросов или бимодальных распределений или скошенных в какую-либо сторону распределений. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Описательные статистики для признаков с нормальным или близким к нормальному распределением представлены средним и стандартным отклонением: M±SD. Признаки со значительными отклонениями от нормальности описаны в виде медианы и квартилей: Me (Q1 - Q3). Выявление различий между центральными тенденциями двух независимых выборок осуществляли с помощью критериев Стьюдента либо Манна-Уитни. Для трех-пяти групп аналогичные сравнения выполняли с помощью однофакторного дисперсионного анализа или его рангового аналога — анализа Краскела-Уоллиса. После дисперсионного анализа при выполнении межгрупповых сравнений использовали поправку Бонферрони.

Для сравнений количественных признаков в динамике лечения (связанные выборки) применяли парный критерий Стьюдента или Вилкоксона. Графическое представление количественных признаков в группах выполняли с помощью столбчатых диаграмм с планками погрешностей в виде 95% доверительного интервала средних. Исследование взаимосвязей выполняли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r), в ряде случаев был использован критерий Кендалла (τ). Для графического представления взаимосвязей строили парные графики или скатерограммы. Сравнение частот качественных признаков в группах выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона ($\chi 2$), используя поправку Йетса при размерности таблицы сопряженности два на два. При сравниваемых частотах менее 10% или более 90%, а также при абсолютных частотах менее 5 дополнительно применяли точный метод Фишера (ТМФ). Сравнение частот встречаемости нуклеотидных вариантов также проводилось с помощью ТМФ и последующим расчётом отношения шансов (ОШ) с целью выявления относительного риска развития заболевания. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью, критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10). Оценка силы связи между категориальными показателями выполнялась с помощью V Крамера, значения которого интерпретировались согласно рекомендациям Rea & Parker (2014). Определение прогностического и диагностического значений количественных величин, в том числе концентрации изученных биологических маркеров ангиогенеза проводилось с помощью использования анализа ROC-кривых**.** Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Для всех видов статистического анализа результаты считали статистически значимыми при **p<0,05**. Для трех и более групп при применении поправки Бонферрони результат считался статистически значимым **p<0,017.**

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В общей когорте обследованных пациентов отмечается невыраженное преобладание мальчиков (n=176; 57%), девочки составляют 43% (n=133) (рисунок 2).

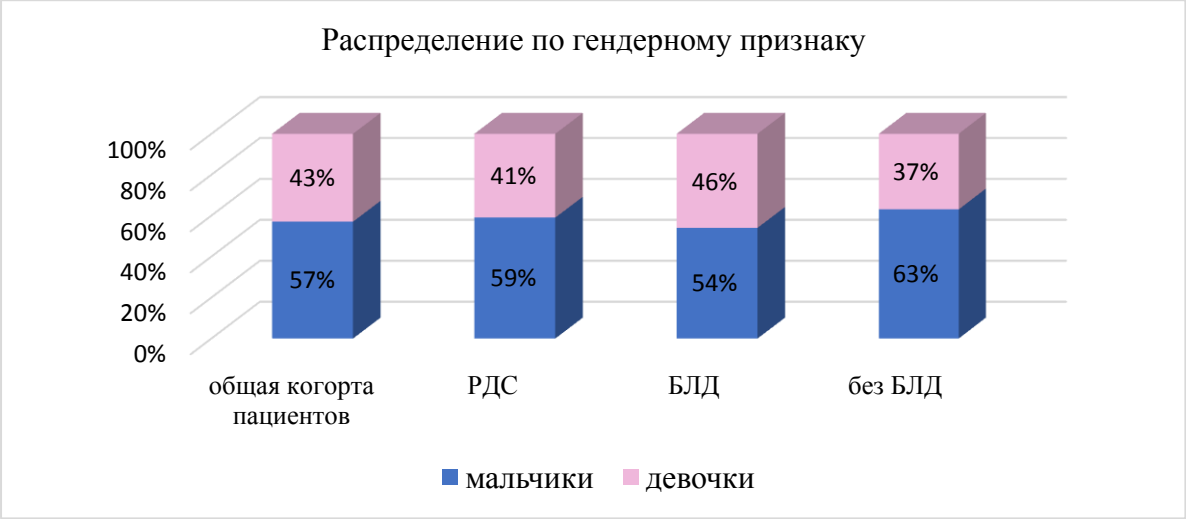



**Рисунок 2. Распределение обследованных пациентов по половому признаку в группах**

Медиана гестационного возраста при рождении равна 29 недель (27,0–31,6) во всей когорте. В группе детей с РДС медиана составила 31,0 неделю (28,0–32,6), в группе детей с БЛД –28,0 недель (26,0–29,6), а в контрольной – 33,0 недели (30,1–36,0). При этом практически 90% обследованных детей при рождении имели срок гестации ниже 32 недель (278 пациентов) (рисунок 3).

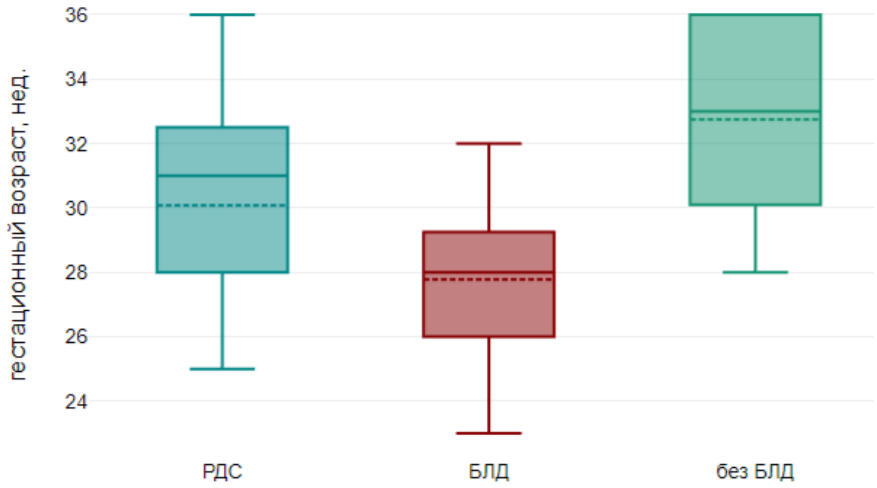
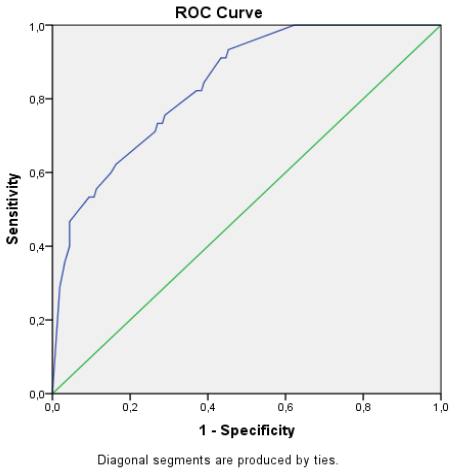



**Рисунок 3. Показатели гестационного возраста пациентов в исследуемых группах**

Для оценки значимости гестационного возраста при рождении для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС был проведен ROC-анализ (рисунок 4).

Оптимальное разделяющее значение гестационного возраста составило 28,3 недели с чувствительностью 93,3%, специфичностью 54,7%. Гестационный возраст при рождении 32,6 недель и более позволяет прогнозировать отсутствие развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС со специфичностью более 90,6%.




| Area | Std. error | Asympt Sig.[b] | Asymptotic 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Lower Bound | Upper Bound |
| ,839 | ,031 | ,000 | ,779 | ,899 |

**Рисунок 4. ROC-анализ гестационного возраста при рождении для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС**

Медиана массы тела при рождении во всей когорте равна 1145 грамм (850 – 1610). В группе детей с РДС медиана составила 1340 граммов (970 - 1750); в группе детей с БЛД – 885 граммов (750- 1122), а в группе детей без БЛД – 1840 грамм (1380 - 2600) (рисунок 5). Различия между массой тела при рождении пациентов второй и третей групп являются статистически значимыми ($p<0,001$), аналогичные различия получены между показателями пациентов с РДС в активной стадии и пациентов третьей группы ($p<0,001$). Между группами РДС – БЛД также выявлены статистически значимые различия ($p<0,001$).

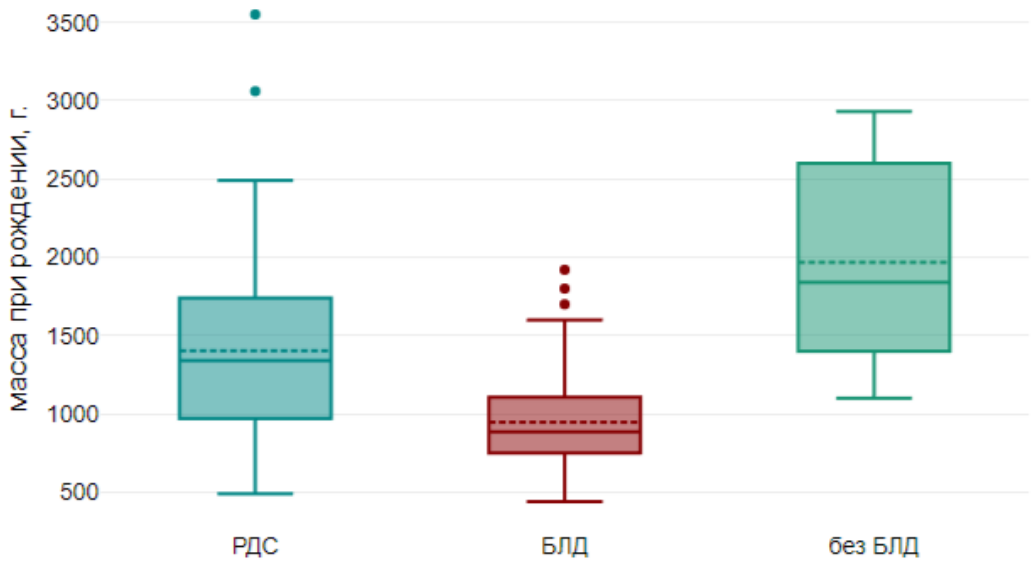
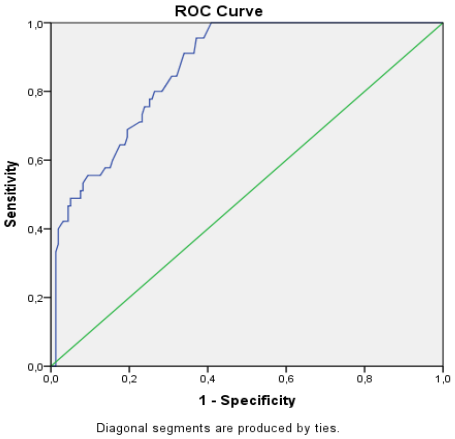



**Рисунок 5. Показатели массы тела при рождении в исследуемых группах**

Результаты ROC-анализа для оценки значимости показателя массы тела при рождении для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС представлены на рисунке 6.




| Area | Std. error | Asympt Sig.[b] | Asymptotic 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Lower Bound | Upper Bound |
| ,867 | ,026 | ,000 | ,817 | ,918 |

**Рисунок 6. ROC-анализ массы тела при рождении для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС**

Оптимальное разделяющее значение массы тела при рождении составило 1050 граммов с чувствительностью 100%, специфичностью 59,1%. При этом масса тела при рождении 1775 и более позволяет прогнозировать отсутствие развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС со специфичностью более 90,6%.

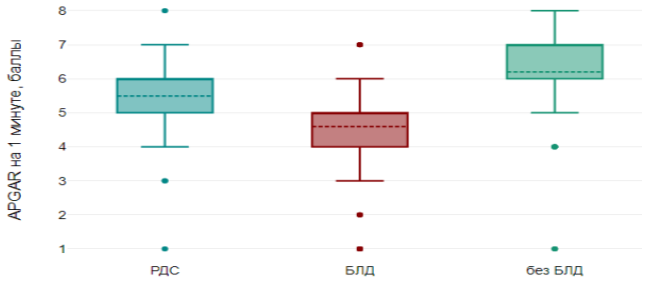



**Рисунок 7. Показатели оценок по шкале APGAR на 1-ой минуте жизни в исследуемых группах**

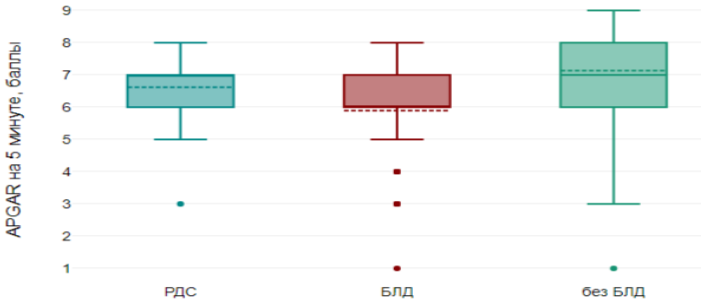
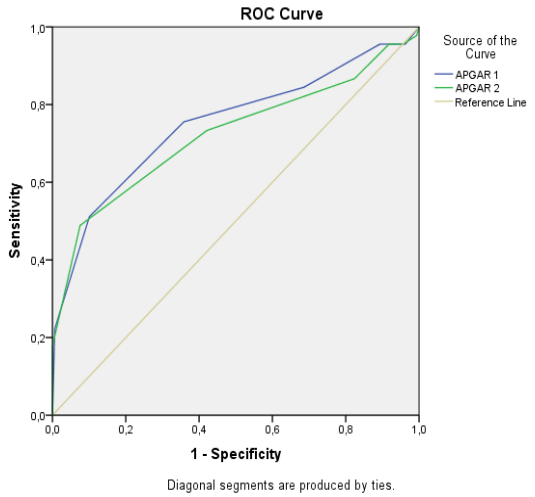



**Рисунок 8. Показатели оценок по шкале APGAR на 5-ой минуте жизни в исследуемых группах**

Оценки обследованных недоношенных детей по шкале APGAR представлены на рисунке 7 и 8. У детей, сформировавших бронхолегочную дисплазию оценки по шкале APGAR на 1 и 5 минутах значимо ниже по сравнению с аналогичными оценками в группе детей без БЛД ($p<0,001$), а также в группе пациентов с РДС в активной стадии ($p<0,001$). Между группами РДС – без БЛД также выявлены статистически значимые различия ($p=0,002$ и $p=0,005$ на 1-й и 5-й минутах жизни, соответственно). Полученные данные подтверждают роль перенесенной гипоксии, как фактора способствующего нарушению респираторного статуса и последующего развития БЛД у недоношенных детей.

Результаты ROC-анализа значимости исследованных оценок по шкале APGAR для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных представлены на рисунке 9:

Оптимальное разделяющее значение оценки по шкале APGAR на 1-й минуте жизни 7 баллов со специфичностью 90%; на 5-й - 8 баллов со специфичностью 92,5%. Оценки по шкале APGAR на 1-й и 5-й минутах жизни выше указанных позволяют прогнозировать отсутствие развития бронхолегочной дисплазии по истечению неонатального периода с вероятностью 90% и 92,5% соответственно.




| APGAR | Area | Std. error | Asympt Sig.[b] | Asymptotic 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Lower Bound | Upper Bound |
| 1 мин | ,750 | ,047 | ,000 | ,658 | ,842 |
| 5 мин | ,723 | ,050 | ,000 | ,624 | ,822 |

**Рисунок 9. ROC-анализ оценок по шкале APGAR для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС**

Профилактика развития респираторного дистресс-синдрома новорожденных проведена 87 матерям из всей когорты пациентов (28%), из них сформировали БЛД – 52 ребенка (60%), не сформировали – 35 детей (40%). Практически всем детям после рождения потребовалось введение препаратов экзогенного сурфактанта – 266 детям из 309 (86%). Необходимость в повторном введении данных лекарственных препаратов отмечена в 16% случаев (49 пациентов). Из детей, потребовавших введения сурфактанта, БЛД впоследствии сформировали 69% пациентов (n=185), не сформировали – 31% (n=81) (рисунок 10).

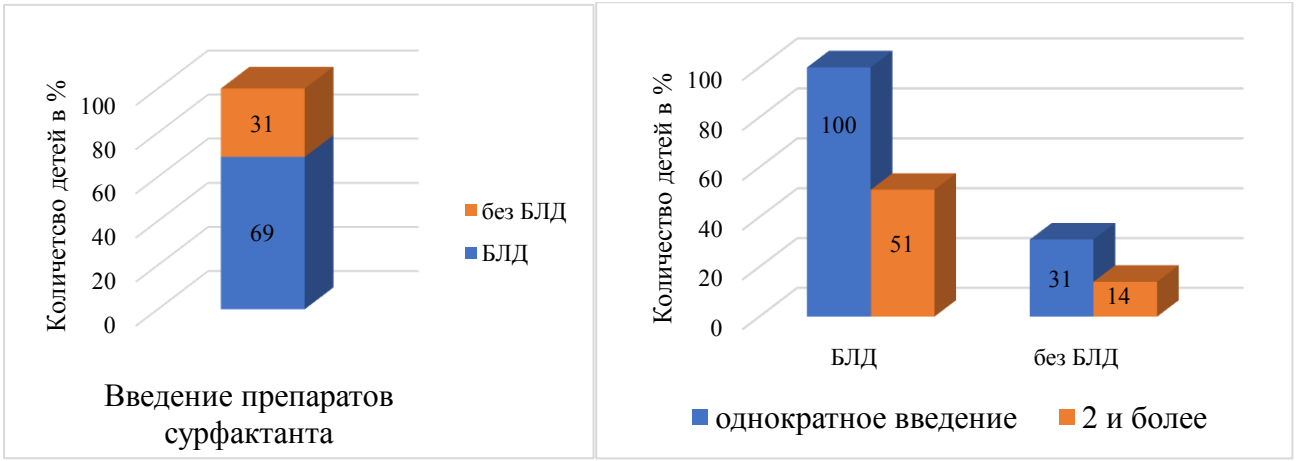



**Рисунок 10. Пациенты, потребовавшие введения препаратов сурфактанта, в %**

В группе пациентов, сформировавших БЛД, все дети потребовали однократного введения сурфактанта, двукратного и более – 31% (n=57); в группе пациентов, не сформировавших БЛД – 51% (n=41) и 14% (n=11) соответственно($p<0,005$ и $p=0,03$

соответственно) (рисунок 10). Выявленные различия указывает на недостаточную зрелость систем сурфактантов у недоношенных новорожденных, формирующих впоследствии БЛД.

Проанализировано влияние факторов, осложняющих течение беременности на заболеваемость БЛД: маловодие, многоводие, хориоамнионит, фетоплацентарная недостаточность (ФПН) и преждевременная отслойка плаценты. Чаще отмечалось развитие хориоамнионита (82% в группе детей с БЛД и 73% в группе детей без БЛД), а также ФПН (52% в группе детей с БЛД и 40% в группе детей без БЛД) (рисунок 11).

При сравнении частоты выявления неблагоприятных факторов, связанных с течением беременности, статистической значимости между группами пациентов, сформировавших и не сформировавших БЛД выявлено не было. В связи с полученными результатами можно сделать вывод о том, что вероятно такие неблагоприятные факторы, как фето-плацентарная недостаточность и воспалительные заболевания плаценты могут являться причиной преждевременных родов, а не формирования БЛД у недоношенных детей.

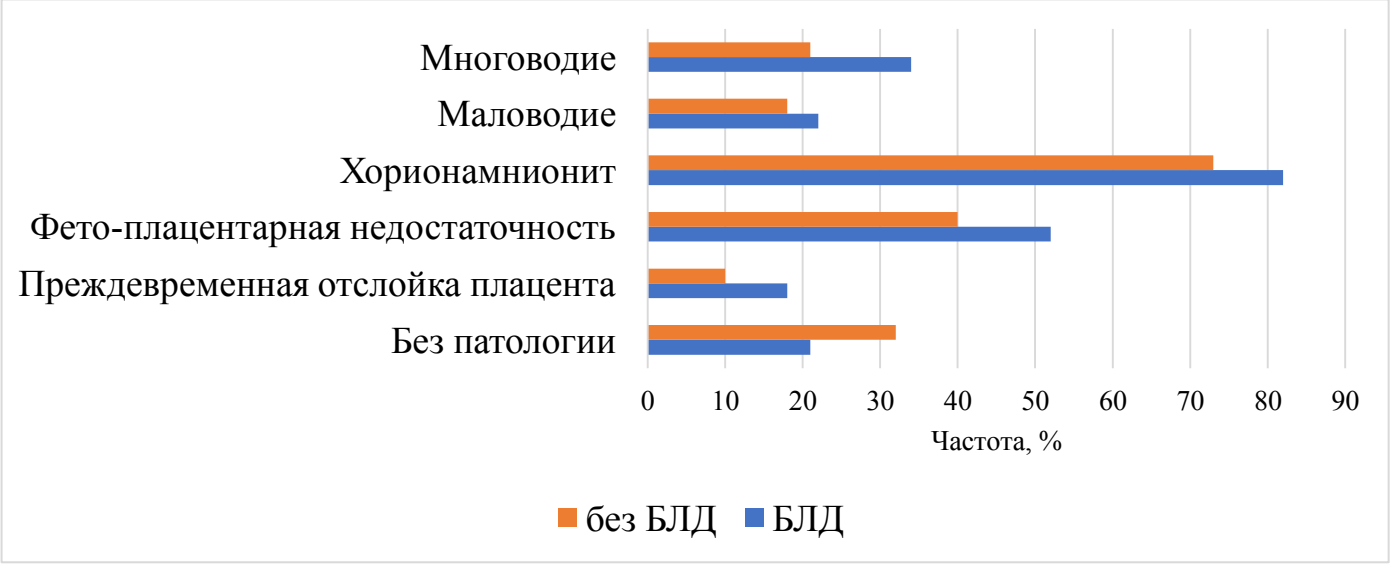



**Рисунок 11. Частота неблагоприятных факторов, связанных с течением беременности у матерей пациентов, сформировавших и не сформировавших БЛД**

Наиболее распространенным и требующим медикаментозной терапии осложнением бронхолегочной дисплазии является легочная гипертензия (ЛГ). Всем пациентам проводился ЭХО-кардиографический мониторинг, по данным которого легочная гипертензия была выявлена у 17 пациентов, сформировавших бронхолегочную дисплазию (9,7%). В группе пациентов без данной патологии ЛГ не отмечалось ($p=0,027$).

У недоношенных новорожденных в качестве сопутствующей патологии наиболее часто отмечаются следующие нозологии (рисунок 12): врожденная пневмония (ВП); ретинопатия недоношенных (РН); внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК).

Преобладание встречаемости перечисленных заболеваний в группе пациентов, сформировавших бронхолегочную дисплазию, объясняется их большей незрелостью,

уязвимостью к воздействию гипоксии и факторов окружающей среды, а также подтверждает факт нарушения баланса проангиогенных и ангиогенных факторов, выявленный в данном исследовании.

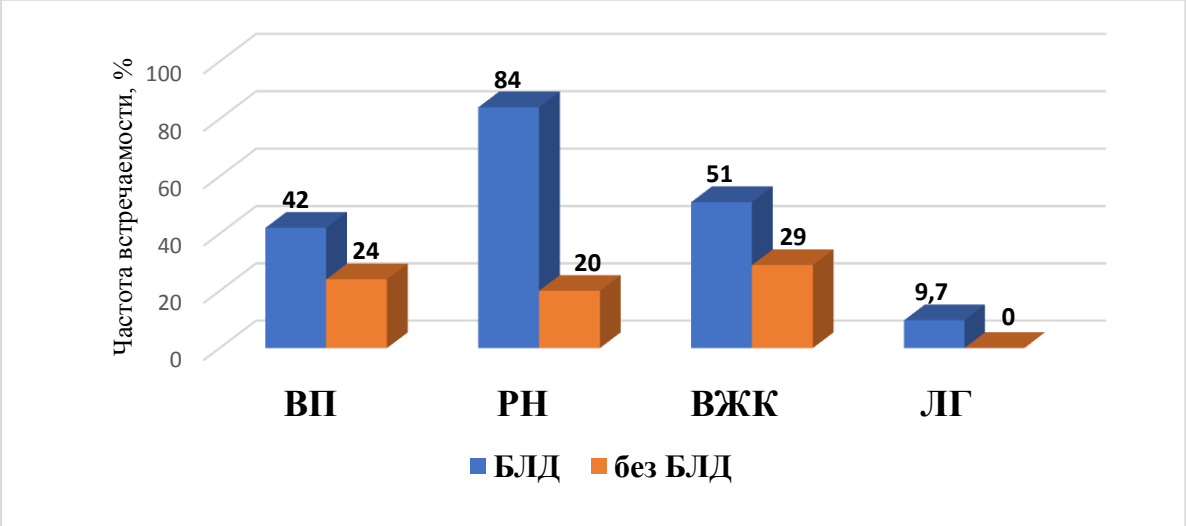



**Рисунок 12. Частота (%) коморбидных нозологий и ЛГ у пациентов, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию**

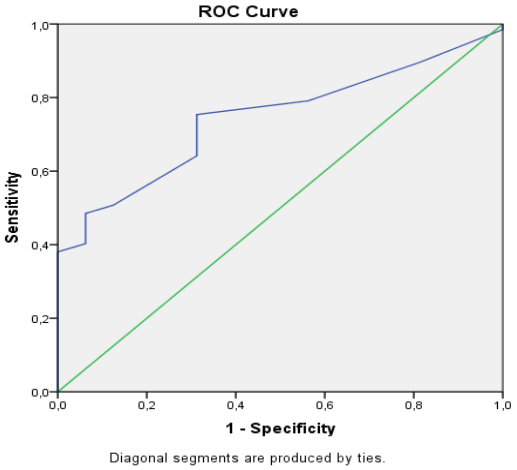
## Сравнительная оценка продолжительности различных видов респираторной терапии у пациентов, сформировавших и не сформировавших БЛД

Медиана общей продолжительности кислородозависимости – 65,0 (49,0–83,0 дней) и всех видов респираторной терапии у детей, сформировавших бронхолегочную дисплазию, значимо отличается от пациентов контрольной группы – 10,0 (5,0–20,0) дней (таблица 1), что согласуется с общепризнанными представлениями о важнейшей роли респираторной терапии в развитии данной патологии у недоношенных детей.

**Таблица 1. Продолжительность различных видов респираторной поддержки в группах пациентов, страдающих и не страдающих БЛД (дни)**

| Вид респир. поддержки | Me (Q1 - Q3) | | P |
|---|---|---|---|
| | БЛД (n=176) | Без БЛД (n=70) | |
| Трад.ИВЛ | 12,0 (4,0–27,8) | 1,0 (0,0–2,00) | <0,001 |
| ИВЛ+ВЧ | 17,0 (5,00–33,0) | 1,0 (0,0–2,0) | <0,001 |
| CPAP | 8,0 (3,3–16,0) | 2,00 (1,0–4,0) | <0,001 |
| ИВЛ+CPAP | 27,0 (11,3–46,0) | 4,0 (2,0–5,5) | <0,001 |
| Назальные канюли | 7,0 (0,0–16,8) | 1,00 (0,0–2,0) | <0,001 |
| Лицевая маска | 26,0 (19,0–36,8) | 5,0 (0,0–9,0) | <0,001 |
| Лицевая маска/назальные канюли | 37,0 (28,3–51,5) | 5,0 (0,0–12,0) | <0,001 |
| Общая длительность респираторной поддержки | 65,0 (49,0–83,0) | 10,0 (5,0–20,0) | <0,001 |

При проведении ROC-анализа для оценки значимости продолжительности традиционной ИВЛ для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС были получены следующие результаты (рисунок 13).




| Area | Std. error | Asympt Sig.[b] | Asymptotic 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Lower Bound | Upper Bound |
| ,743 | ,050 | ,001 | ,646 | ,841 |

**Рисунок 13. ROC-анализ продолжительности традиционной ИВЛ для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС**

Оптимальное разделяющее значение продолжительности традиционной ИВЛ составило 9 дней с чувствительностью 48,5%, специфичностью 93,7%. То есть продолжительность проведения недоношенным новорожденным детям с РДС искусственной вентиляции легких менее 9 дней позволяет прогнозировать отсутствие формирования бронхолегочной дисплазии с чувствительностью 48,5%, специфичностью 93,7%. Шансы БЛД в группе ИВЛ более 9 дней были выше в 52 раза, по сравнению с группой ИВЛ до 9 дней, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 6,882 – 392,920, $p < 0,001$) (рисунок 14).

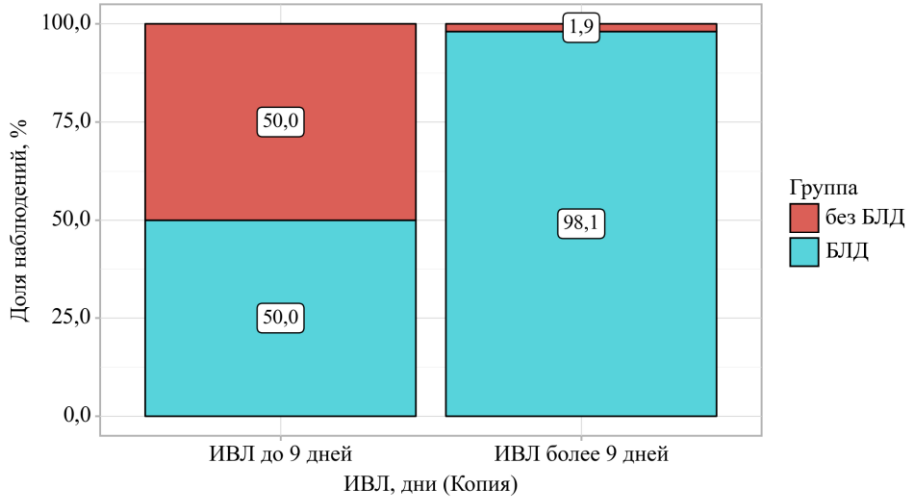
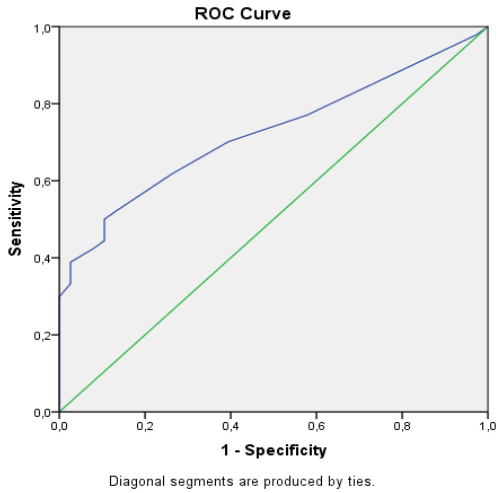



**Рисунок 14. Анализ группы в зависимости от ИВЛ**

Результаты ROC-анализа значимости неинвазивной искусственной вентиляции легких (CPAP) для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС представлены на рисунке 15.

Оптимальное разделяющее значение продолжительности проводимой респираторной терапии методом CPAP составило 6 дней с чувствительностью 52,1%, специфичностью 87,8%. То есть продолжительность проведения недоношенным новорожденным детям с РДС CPAP менее 6 дней позволяет прогнозировать отсутствие развития бронхолегочной дисплазии с чувствительностью 52,1%, специфичностью 86,8%.




| Area | Std. error | Asympt Sig.[b] | Asymptotic 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Lower Bound | Upper Bound |
| ,723 | ,039 | ,000 | ,647 | ,799 |

**Рисунок 15. ROC-анализ продолжительности неинвазивной искусственной вентиляции легких (CPAP) для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС**

Шансы формирования БЛД в группе CPAP более 6 дней были выше в 12 раз, по сравнению с группой CPAP менее 6 дней, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 4,023 – 36,478, $p < 0,001$)(рисунок 16).

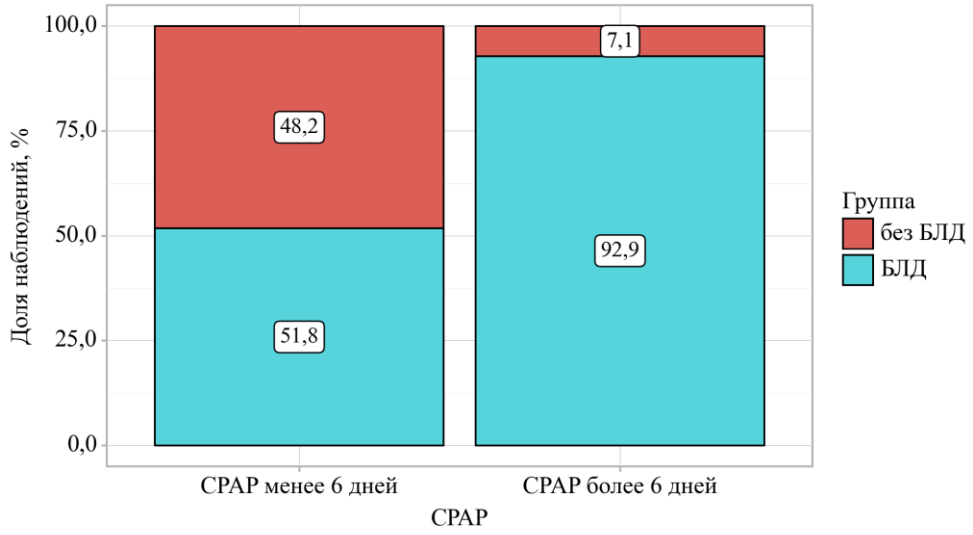
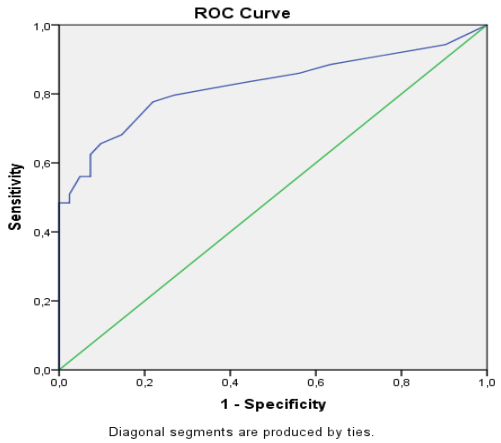



**Рисунок 16. Анализ группы в зависимости от CPAP**

Результаты ROC-анализа значимости ИВЛ, включая неинвазивную (CPAP) для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС представлены на рисунке 17.

Оптимальное разделяющее значение продолжительности ИВЛ, включая неинвазивную (CPAP) составило 10 дней с чувствительностью 64,4%, специфичностью 91,2%. То есть продолжительность проведения недоношенным новорожденным детям с

РДС инвазивной и неинвазивной вентиляции легких менее 10 дней позволяет прогнозировать отсутствие развития бронхолегочной дисплазии с чувствительностью 64,4%, специфичностью 91,2%.




| Area | Std. error | Asympt Sig.[b] | Asymptotic 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Lower Bound | Upper Bound |
| ,825 | ,029 | ,000 | ,767 | ,883 |

**Рисунок 17. ROC-анализ продолжительности искусственной вентиляции легких, включая неинвазивную (CPAP) для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС**

Шансы БЛД в группе ИВЛ +CPAP более 10 дней были выше в 50,000 раза, по сравнению с группой ИВЛ +CPAP менее 10 дней, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 14,079 – 177,566, p < 0,001)(рисунок 18).

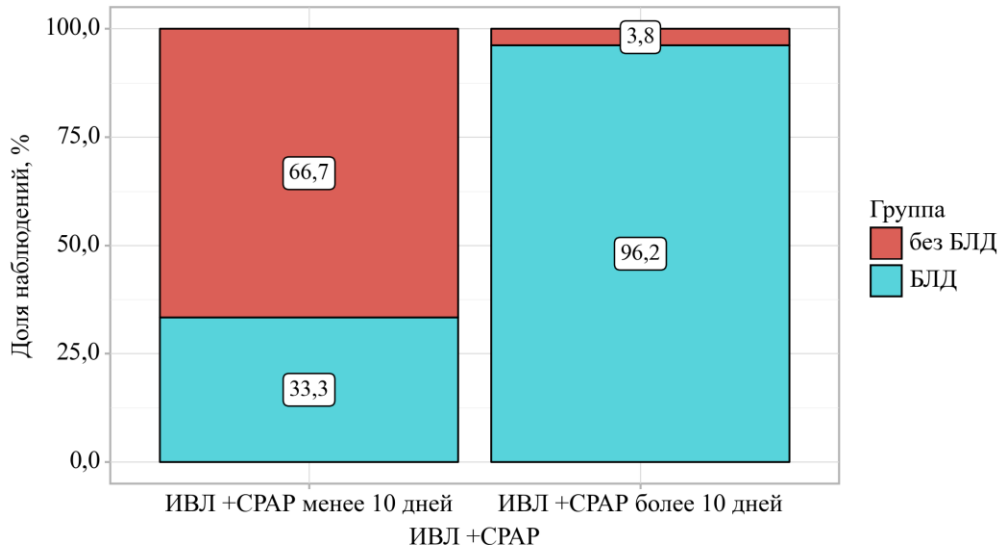
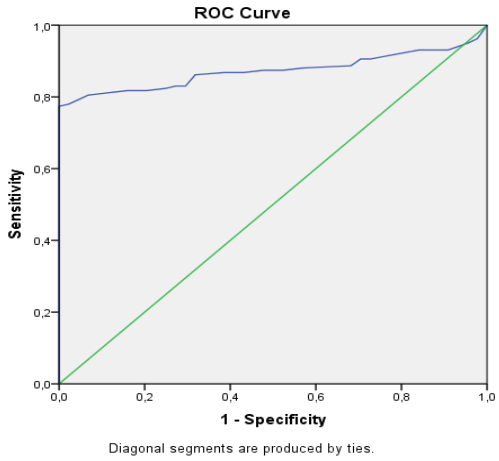



**Рисунок 18. Анализ группы в зависимости от ИВЛ +CPAP**

ROC-анализ оценки значимости продолжительности кислородозависимости для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС представлен на рисунке 19.

Оптимальное разделяющее значение продолжительности кислородозависимости составило **28 дней с чувствительностью 77,4%, специфичностью 100%.** То есть продолжительность кислородозависимости менее 28 суток позволяет прогнозировать отсутствие развития бронхолегочной дисплазии с чувствительностью 77,4%,

специфичностью 100%, что согласуется с общепринятыми критериями постановки диагноза бронхолегочная дисплазия




| Area | Std. error | Asympt Sig.[b] | Asymptotic 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Lower Bound | Upper Bound |
| ,827 | ,024 | ,000 | ,825 | ,920 |

**Рисунок 19. ROC-анализ продолжительности кислородозависимости для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС**

Шансы БЛД в группе детей с кислородозависимостью более 28 дней были выше в 17563 раз, по сравнению с группой детей с кислородозависимостью менее 28 дней, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 343,026 – 899228,473, p < 0,001)(рисунок 20).

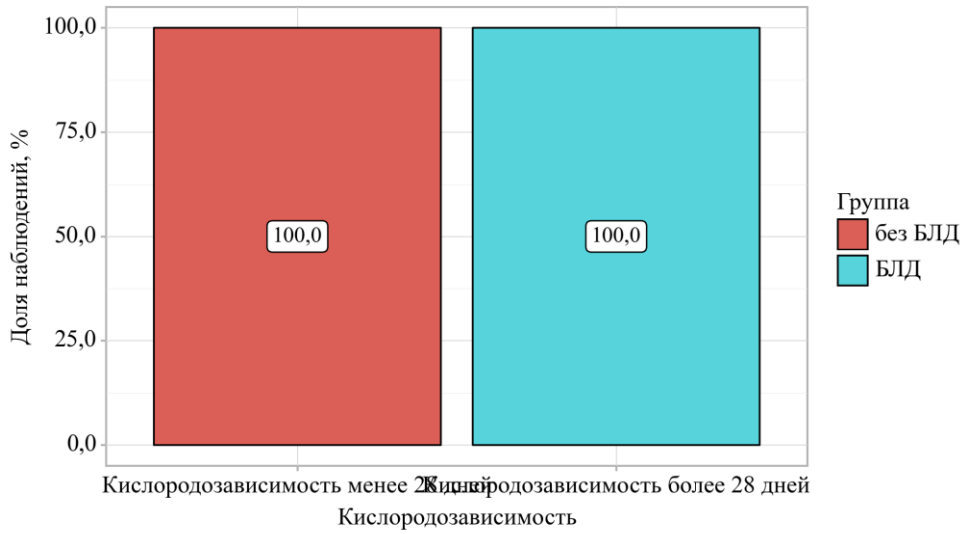
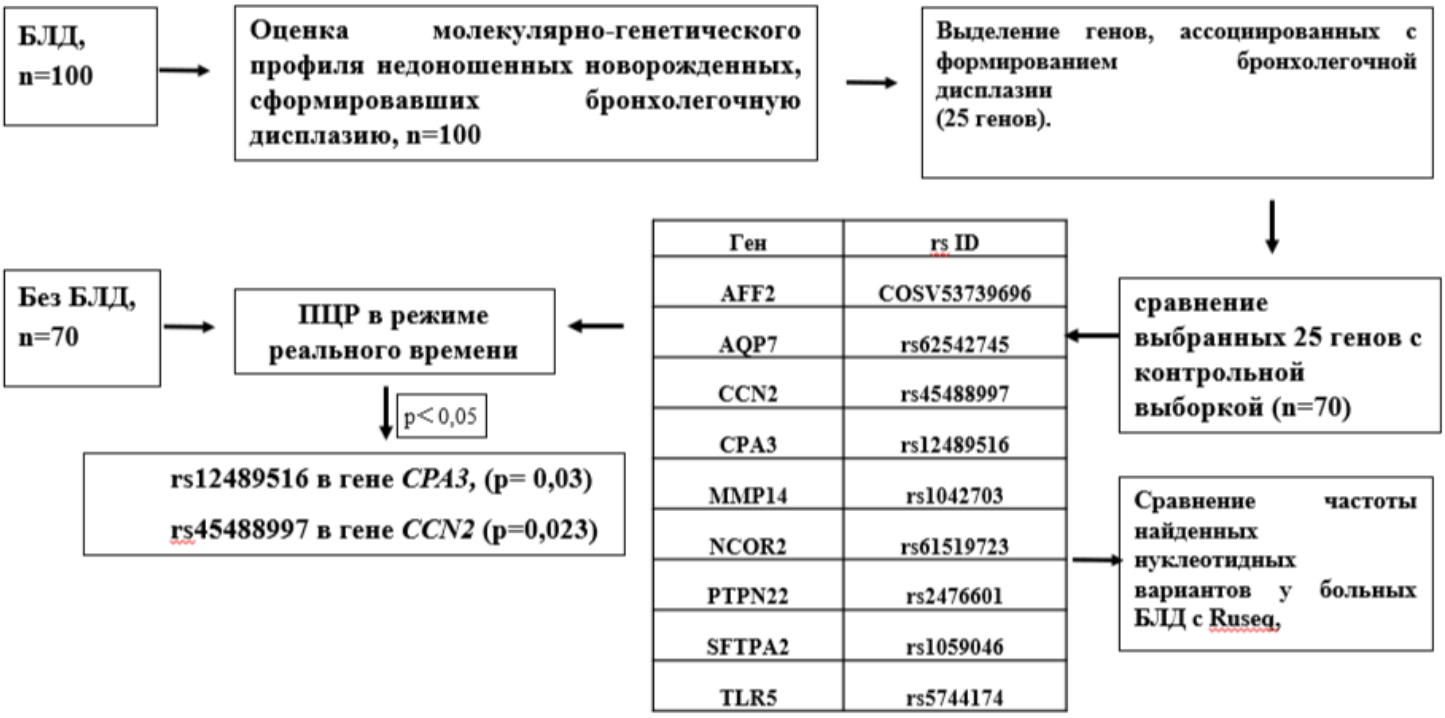



**Рисунок 20. Анализ длительности кислородозависимости**

**Оценка результатов полноэкзомного секвенирования у недоношенных новорожденных, сформировавших бронхолегочную дисплазию**

В результате оценки молекулярно-генетического профиля недоношенных новорожденных, сформировавших бронхолегочную дисплазию установлено (рисунок 21), что представленность rs45488997 в гене CCN2 (p=0,023) достоверно выше у пациентов, сформировавших бронхолегочную дисплазию, чем у группы недоношенных детей без БЛД (p=0,023) и общероссийской популяции (p=0,0051). Таким образом,

рассматриваемый нуклеотидный вариант возможно отнести к факторам риска развития заболевания. Шансы развития бронхолегочной дисплазии у пациентов с выявленным генетическим вариантом выше в 1,5 раза (ОШ = 1,5, (ДИ95%[1.075; 5.184])). Представленность rs12489516 в гене CPA3 (p= 0,03) значимо чаще встречался у пациентов не сформировавших БЛД. Таким образом, рассматриваемый нуклеотидный вариант возможно отнести к протективным факторам, предотвращающим формирование бронхолегочной дисплазии. Шансы сформировать БЛД у пациентов с данным генетическим вариантом ниже в 4,7 раза (ОШ = 4.7 (ДИ95% [1,05; 44,3])).




| Ген | rs ID |
|---|---|
| AFF2 | COSV53739696 |
| AQP7 | rs62542745 |
| CCN2 | rs45488997 |
| CPA3 | rs12489516 |
| MMP14 | rs1042703 |
| NCOR2 | rs61519723 |
| PTPN22 | rs2476601 |
| SFTPA2 | rs1059046 |
| TLR5 | rs5744174 |

**Рисунок 21. Методология оценки молекулярно-генетического профиля недоношенных детей, сформировавших БЛД**

Нуклеотидный вариант rs5744174 в гене TLR5 достоверно реже встречается в группе детей с бронхолегочной дисплазией по сравнению с общей российской популяцией (p= 0,0316). Однако в результате проведенного исследования не подтверждено значимой роли данного генетического маркера в формировании БЛД (ОШ = 0,83; ДИ95% [0,52; 1,32] p= 0,43). Нуклеотидный вариант rs2476601 в гене PTPN22 достоверно реже встречается в группе детей с бронхолегочной дисплазией по сравнению с общей российской популяцией (p=0,0039). Однако по результатам проведенного полноэкзомного секвенирования с последующей валидацией при помощи ПЦР в режиме реального времени в исследуемой выборке различий в частотах между группами не обнаружено (ОШ = 0,70; ДИ 95% [0,37; 1,30] p= 0,26).

Выделенные в настоящем исследовании нуклеотидные варианты позволили приступить к разработке комплексной предикторной модели для определения недоношенных детей с повышенным риском формирования заболевания. Это позволит пересмотреть не только профилактическую, но и лечебную тактику в отношении данной категории недоношенных детей.

**Оценка содержания факторов ангиогенеза в сыворотке крови недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию**

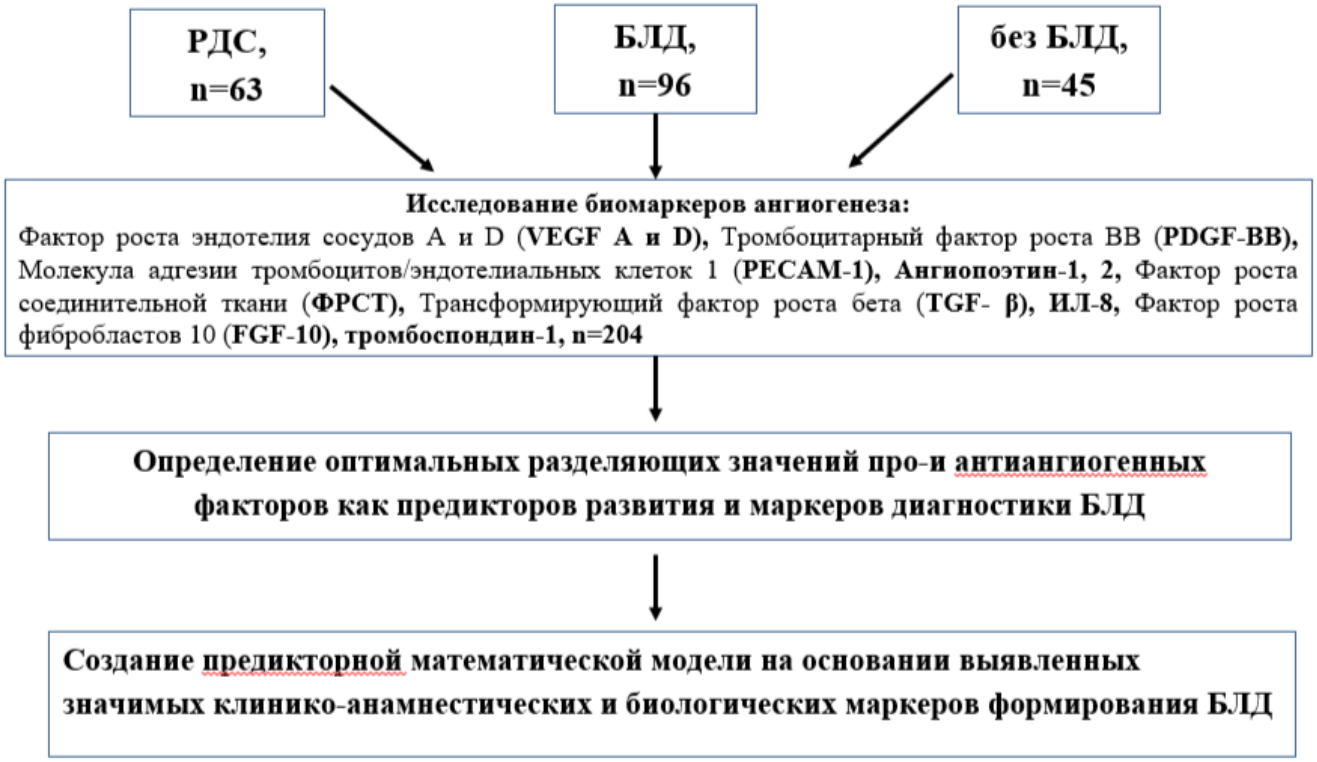



**Рисунок 22. Сравнительная оценка содержания факторов ангиогенеза в сыворотке крови недоношенных детей**

В результате сравнительной оценки выделено 6 наиболее значимых биомаркеров ангиогенеза: ангиопоэтин-1, ангиопоэтин-2, тромбоцитарный фактор роста BB, молекула клеточной адгезии тромбоцитов/эндотелия, а также факторы роста эндотелия сосудов A и D (рисунок 22).

**Ангиопоэтин-1**

Ангиопоэтин-1 влияет на развитие, созревание и стабилизацию сосудистой стенки. В литературе имеются единичные данные о снижение данного биомаркера при формировании ЛГ у недоношенных детей с тяжелой формой БЛД.

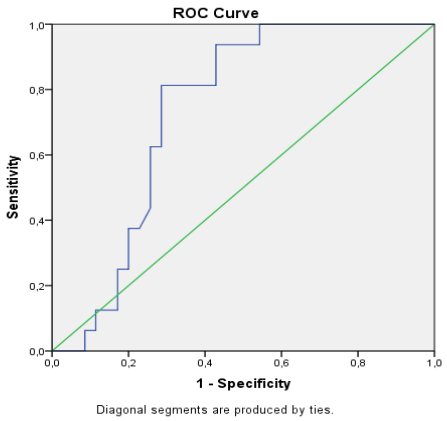
При межгрупповом сравнительном анализе показателей группы недоношенных детей с РДС в активной стадии (Me=11674 пг/мл) с показателями пациентов третьей группы (Me=14882 пг/мл), также получена статистически значимая разница (p=0,007); помимо этого, получена аналогичная разница при сравнении показателей группы пациентов, у которых диагностирована бронхолегочная дисплазия (Me=11626 пг/мл) с показателями пациентов, не сформировавших БЛД (Me=14882 пг/мл, p=0,010). Полученные результаты подтверждают его **про**ангиогенную роль в физиологическом развитии легких (таблица 2).

**Таблица 2. Концентрация ангиопоэтина-1 в сыворотке крови обследованных пациентов, пг/мл**

| Me (Q1 - Q3) | | | p* | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| РДС (n=63) | БЛД (n=96) | Без БЛД (n=45) | p К-У | p 1-2 | p 1-3 | p 2-3 |
| 11 674 (8 327–14 963) | 11 626 (8 448 -16 014) | 14 882 (13 510–16 240) | 0,020 | 0,904 | 0,007 | 0,010 |

*Примечание: p К-У – критерий Краскелла-Уоллиса; p 1–2 – РДС/БЛД; p 1-3 – РДС/без БЛД; p 2-3 – БЛД/без БЛД.

При проведении ROC-анализа значимости концентрации Анг-1 в прогнозировании отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС были получены следующие результаты (рисунок 23).




| Area | Std. error | Asympt Sig.[b] | Asymptotic 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Lower Bound | Upper Bound |
| ,737 | ,069 | ,007 | ,602 | ,871 |

**Рисунок 23. ROC-анализ концентрации ангиопоэтина-1 для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС**

Оптимальное разделяющее значение концентрации Анг-1 для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии составляет 13500 пг/мл с чувствительностью 81,3%, специфичностью 72,4%. Концентрация в сыворотке крови 22900 пг/мл и более позволяет прогнозировать отсутствие развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС со специфичностью 91,4%.

**Ангиопоэтин 2**

Ангиопоэтин-2 (Анг-2) является антагонистом ангиопоэтина-1. Анг-2, в отсутствии фактора роста эндотелия сосудов, предположительно, вызывает дестабилизацию эндотелия и способствует регрессу уже сформированных кровеносных сосудов. Помимо этого он усиливает проницаемость сосудов и вызывает апоптоз эндотелиальных клеток, играет значимую роль в патогенезе окислительного повреждения, гибели эпителиальных клеток и развитии воспаления. Изменение концентрации Анг-2 в сыворотке крови обследованных пациентов приведены в таблице 3.

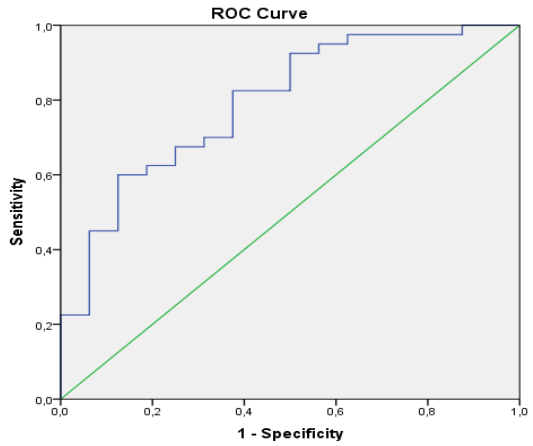
**Таблица 3. Концентрация ангиопоэтина-2 в сыворотке крови обследованных пациентов, пг/мл**

| Me (Q1 - Q3) | | | p* | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| РДС (n=63) | БЛД (n=96) | Без БЛД (n=45) | p К-У | p 1-2 | p 1-3 | p 2-3 |
| 7 900 (6 201–9 795) | 7 019 (5 291–8 690) | 5 210 (3 575–6 660) | 0,002 | 0,072 | 0,001 | 0,018 |

*Примечание: p К-У – критерий Краскелла-Уоллиса; p 1–2 – РДС/БЛД; p 1-3 – РДС/без БЛД; p 2-3 – БЛД/без БЛД.

При оценке уровня Анг-2 самая высокая концентрация определена в группе недоношенных детей с РДС в активной стадии, у пациентов с бронхолегочной дисплазией показатели концентрации несколько ниже, а у пациентов, не сформировавших данное заболевание отмечается значимо более низкие концентрации указанного биомаркера в сыворотке крови. Полученные результаты подтверждают его **анти**ангиогенную роль в формировании бронхолегочной патологии.

Результаты ROC-анализа значимости концентрации Анг-2 для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС представлены на рисунке 24.




| Area | Std. error | Asympt Sig.[b] | Asymptotic 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Lower Bound | Upper Bound |
| ,794 | ,066 | ,001 | ,664 | ,923 |

**Рисунок 24. ROC-анализ концентрации ангиопоэтина-2 для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС**

Оптимальное разделяющее значение концентрации Анг-2 составило 7200 пг/мл с чувствительностью 60%, специфичностью 87,5%. Концентрация в сыворотке крови 6800 пг/мл и менее позволяет прогнозировать отсутствие развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС со специфичностью 90,3%.

**Молекула адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток 1 (PECAM-1)**

Молекула клеточной адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток 1 способствует сохранению целостности сосудов и восстановлению их стенки в результате травматизации. У недоношенных детей, сформировавших бронхолегочную дисплазию отмечается снижение уровня молекул PECAM-1 на фоне уменьшения количества капилляров и мелких легочных артерий (таблица 4).

При оценке концентрации PECAM-1 в сыворотке крови обследованных недоношенных пациентов наиболее высокие показатели были определены в третьей группе, а наиболее низкие у пациентов, сформировавших бронхолегочную дисплазию. Статистически значимая разница определена при проведении множественного сравнения показателей трех групп (p=0,034), а также при сравнении показателей пациентов второй (Me=4152 пг/мл) и третьей групп (Me=6651 пг/мл, p=0,012). Полученные результаты подтверждают **про**ангиогенную роль PECAM-1 в профилактике формирования бронхолегочной патологии.

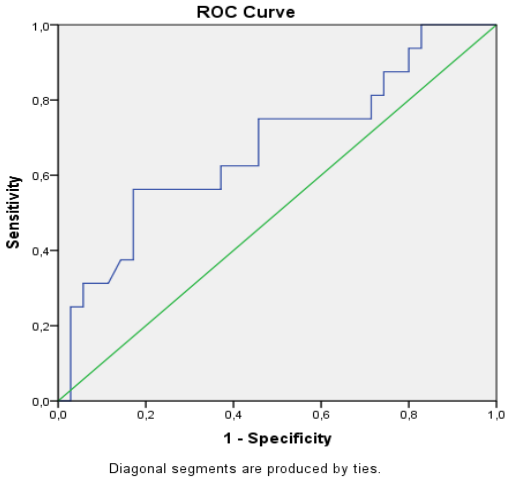
**Таблица 4. Концентрация PECAM-1 в сыворотке крови обследованных пациентов, пг/мл**

| Me (Q1 - Q3) | | | p* | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| РДС (n=63) | БЛД (n=96) | Без БЛД (n=45) | p К-У | p 1-2 | p 1-3 | p 2-3 |
| 4 500 (2 724–6 284) | 4 152 (1 647–5 422) | 6 651 (3 735–8 475) | 0,034 | 0,417 | 0,046 | 0,012 |

*Примечание: p К-У – критерий Краскелла-Уоллиса; p 1–2 – РДС/БЛД; p 1-3 – РДС/без БЛД; p 2-3 – БЛД/без БЛД.

Результаты ROC-анализа значимости концентрации PECAM-1 для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС представлены на рисунке 25.

При проведении ROC-анализа для оценки значимости концентрации PECAM-1 для прогнозирования отсутствия бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей младше 28 с.ж. была получена площадь под кривой 0,676. Оптимальное разделяющее значение концентрации PECAM-1 составило 6550 пг/мл с чувствительностью 56,3%, специфичностью 82,9%. Концентрация в сыворотке крови 7700 пг/мл и более позволяет прогнозировать отсутствие развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС со специфичностью 90,2%.




| Area | Std. error | Asympt Sig.[b] | Asymptotic 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Lower Bound | Upper Bound |
| ,676 | ,085 | ,046 | ,510 | ,842 |

**Рисунок 25. ROC-анализ концентрации PECAM-1 для прогнозирования отсутствия развития БЛД у недоношенных новорожденных с РДС**

## Тромбоцитарный фактор роста BB (PDGF-BB)

PDGF-BB стимулирует созревание клеток-мишеней и влияет на хемотаксис. PDGF-BB также воздействует на дифференцировку различных типов клеток. В связи с этим, он играет важную роль в период эмбрионального развития. В постнатальном периоде основными задачами тромбоцитарного фактора роста являются стимуляция заживления ран и поддержание гомеостаза соединительной ткани [126]. Передача сигналов PDGF-BB не только влияет на формирование альвеолярных септ, но и значительно воздействует на микрососудистую структуру в поврежденном легком недоношенных новорожденных [182]. При формировании бронхолегочной дисплазии отмечается уменьшение количества PDGF-BB (таблица 5).

**Таблица 5. Концентрация PDGF-BB в сыворотке крови обследованных пациентов, пг/мл**

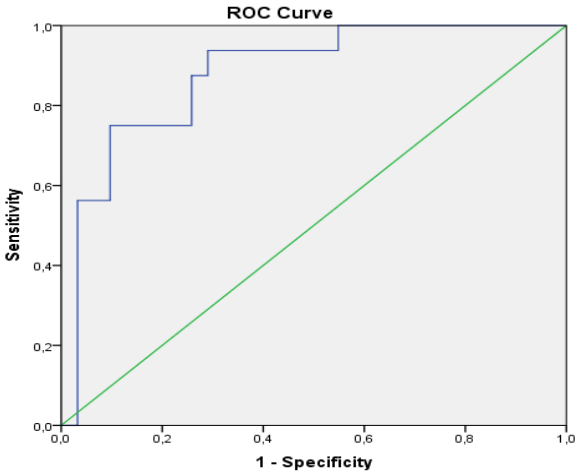
| Me (Q1 - Q3) | | | p* | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| РДС (n=63) | БЛД (n=96) | Без БЛД (n=45) | p К-У | p 1-2 | p 1-3 | p 2-3 |
| 5 266 (2 840–8 625) | 5 624 (3 293–8 102) | 12 449 (8 892–15 519) | <0,001 | 0,589 | <0,001 | <0,001 |

*Примечание: p К-У – критерий Краскелла-Уоллиса; p 1–2 – РДС/БЛД; p 1-3 – РДС/без БЛД; p 2-3 – БЛД/без БЛД.

При оценке концентрации PDGF-BB в сыворотке крови недоношенных детей наиболее высокие показатели были определены в группе пациентов без БЛД, а наиболее низкие у пациентов с РДС в активной стадии; показатели у пациентов второй группы (с БЛД) незначительно выше, чем у пациентов обследованных на этапе РДС. Значимая разница получена при проведении множественного сравнения показателей трех групп ($p<0,001$); при сравнении показателей пациентов первой группы (Me=5266 пг/мл) и пациентов третьей группы (Me=12449 пг/мл), ($p<0,001$); а также при сравнении показателей пациентов второй (Me=5624 пг/мл) и третьей групп (Me=12449 пг/мл) ($p<0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о **про**ангиогенной роли данного биомаркера как при физиологическом развитии легких, так и в процессах восстановления сосудов легких и легочной ткани после повреждения.

Результаты ROC-анализа значимости концентрации PDGF-BB для прогнозирования отсутствия бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС представлены на рисунке 26.

Оптимальное разделяющее значение концентрации PDGF-BB составило 10100 пг/мл с чувствительностью 75%, специфичностью 92,3%. Концентрация в сыворотке крови 10100 пг/мл и более позволяет прогнозировать отсутствие развития бронхолегочной дисплазии со специфичностью 92,3%.




| Area | Std. error | Asympt Sig.[b] | Asymptotic 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Lower Bound | Upper Bound |
| ,879 | ,052 | ,000 | ,777 | ,981 |

**Рисунок 26. ROC-анализ концентрации PDGF-BB для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС**

## Фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A)

Фактор роста эндотелия сосудов А является важным ангиогенным биомаркером. Функция VEGF-A заключается в активации, пролиферации, миграции и дифференцировке клеток эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов, с которыми он взаимодействует через специфические тирозинкиназные рецепторы (VEGFR) [47]. В настоящее время доказано, что увеличение концентрации VEGF-A в легких у младенцев предполагает одну из ведущих ролей этого фактора роста в процессе развития легких у недоношенных детей. Изменение концентрации VEGF-A в сыворотке крови обследованных пациентов приведены в таблице 6.

При оценке концентрации VEGF-A в сыворотке крови пациентов наиболее высокие показатели были определены в третьей группе (без БЛД), а наиболее низкие у пациентов второй группы (сформировавших БЛД). Показатель в группе пациентов с респираторным дистресс-синдромом в активной стадии несколько выше показателя второй группы. Статистически значимая разница получена при проведении множественного сравнения показателей трех групп (p=0,009), а также при сравнении показателей пациентов, сформировавших (Me=83 пг/мл) и не сформировавших данное заболевание (Me=240 пг/мл, p=0,004). Полученные данные доказывают **про**ангиогенную роль VEGF-A в развитии микрососудистого русла легких.

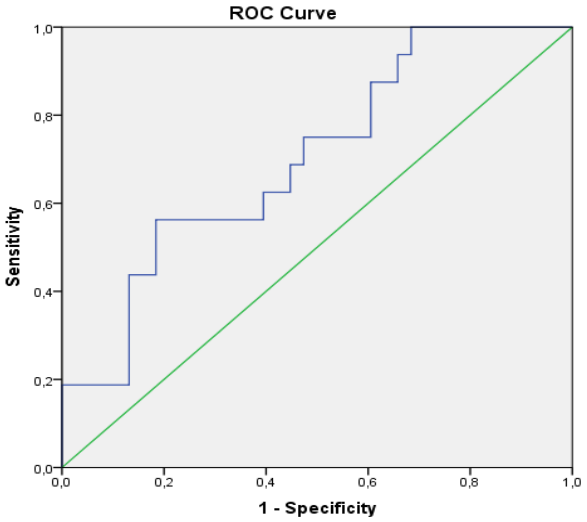
**Таблица 6. Концентрация VEGF-A в сыворотке крови обследованных пациентов, пг/мл**

| Me (Q1 - Q3) | | | p* | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| РДС (n=63) | БЛL (n=96) | Без БЛД (n=45) | p К-У | p 1-2 | p 1-3 | p 2-3 |
| 114 (48–213) | 83 (47–151) | 240 (92–284) | 0,009 | 0,262 | 0,020 | 0,004 |

*Примечание: p К-У – критерий Краскелла-Уоллиса; p 1–2 – РДС/БЛД; p 1–3 – РДС/без БЛД; p 2–3 – БЛД/без БЛД.

При проведении ROC-анализа для оценки значимости концентрации VEGF-A для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с РДС были получены следующие результаты (рисунок 27).

Оптимальное разделяющее значение составило 240 пг/мл с чувствительностью 56,3%, специфичностью 81,7%. Концентрация в сыворотке крови 314 пг/мл пг/мл и более позволяет прогнозировать отсутствие развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС со специфичностью 92%.




| Area | Std. error | Asympt Sig.[b] | Asymptotic 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Lower Bound | Upper Bound |
| ,702 | ,076 | ,020 | ,554 | ,851 |

**Рисунок 27. ROC-анализ концентрации VEGF-A для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС**

## Фактор роста эндотелия сосудов D (VEGF-D)

Фактор роста эндотелия сосудов D наряду с фактором роста эндотелия сосудов А играет одну из ключевых ролей в формировании микроциркуляторного русла легких. VEGF-D в первую очередь участвует в процессах ангиогенеза, лимфангиогенеза и стимулирует рост клеток эндотелия. Изменение концентрации фактора роста эндотелия сосудов D в сыворотке крови обследованных пациентов приведены в таблице 7.

**Таблица 7. Концентрация VEGF-D в сыворотке крови обследованных пациентов, нг/мл**

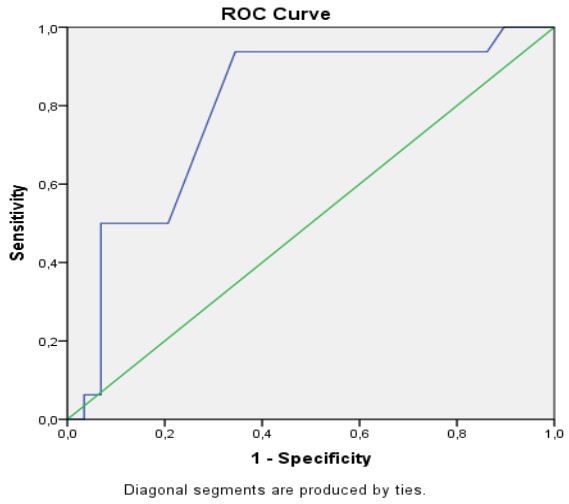
| Me (Q1 - Q3) | | | p* | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| РДС (n=63) | БЛД (n=96) | Без БЛД (n=45) | p К-У | p 1-2 | p 1-3 | p 2-3 |
| 1,8 (1,2–2) | 2,3 (1,7–2,5) | 2,4 (1,8–2,9) | 0,004 | 0,002 | 0,018 | 0,386 |

*Примечание: p К-У – критерий Краскелла-Уоллиса; p 1–2 – РДС/БЛД; p 1-3 – РДС/без БЛД; p 2-3 – БЛД/без БЛД.

Наиболее высокие показатели определены в группе детей, сформировавших бронхолегочную дисплазию и без БЛД, а самые низкие концентрации указанного биомаркера обнаружены в сыворотке крови недоношенных пациентов, находящихся в неонатальном периоде с респираторным дистресс-синдромом новорожденных в активной стадии. Статистически значимая разница была выявлена при множественном сравнении показателей (p=0,004), а также при сравнении показателей пациентов с РДС в активной стадии (Me=1,8 пг/мл) и пациентов, сформировавших БЛД (Me=2,3 нг/мл) (p<0,002). Полученные данные доказывают **про**ангиогенную роль VEGF-D в развитии микрососудистого русла легких.

При проведении ROC-анализа для оценки значимости концентрации фактора роста эндотелия сосудов D для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС были получены следующие результаты (рисунок 28).

Оптимальное разделяющее значение составило 1,96 нг/мл с чувствительностью 93,8%, специфичностью 65,5%. Концентрация VEGF-D в сыворотке крови 2,9 нг/мл и более позволяет прогнозировать отсутствие развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС со специфичностью 93%.




| Area | Std. error | Asympt Sig.[b] | Asymptotic 95% Confidence Interval | |
|---|---|---|---|---|
| | | | Lower Bound | Upper Bound |
| ,792 | ,072 | ,001 | ,651 | ,933 |

**Рисунок 28. ROC-анализ концентрации VEGF-D для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС**

Определение оптимальных разделяющих концентраций (прогностический критерий) тромбоспондина-1, трансформирующего фактора роста β (TGF-β), интерейкина 8, фактора роста соединительной ткани (CTGF), фактора роста фибробластов 10 (FGF-10) не представлялось возможным, т.к. площадь под кривой составила менее 0,65.

Полученные нами результаты дают важную информацию о патогенетических механизмах повреждения легких у недоношенных новорожденных и оказались достаточно информативны для прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии. Определенные в исследовании оптимальные разделяющие концентрации ангиопоэтина-1, ангиопоэтина-2, тромбоцитарного фактора роста ВВ, молекулы клеточной адгезии тромбоцитов/эндотелия, а также факторов роста эндотелия сосудов A и D позволили включить их в разработанную математическую модель прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с РДС.

На основании выявленных значимых клинико-анамнестических факторов (таблица 8) и биомаркеров ангиогенеза (таблица 9) разработаны математические модели прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии. Построение прогностических моделей вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил

коэффициент $R^2$ Найджелкерка (не менее 50%). Модели с коэффициентом детерминации выше 75% считаются достаточно хорошими (коэффициент корреляции превышает 90%). Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

При анализе клинико-анамнестических факторов в различных комбинациях наблюдается увеличение прогностического эффекта. Наибольшее повышение значения площади под кривой (AUC) получено при одновременном использовании всех предикторов - 0,968 ± 0,012 с 95% ДИ: 0,944 – 0,992 (p< 0,001) (таблица 8).

**Таблица 8. Клинико-анамнестические предикторы формирования БЛД**

| Клинико-анамнестические предикторы | AUC | SD | p | 95% ДИ | |
|---|---|---|---|---|---|
| ГВ | 0,934 | 0,018 | <0,001 | 0,898 | 0,970 |
| Масса рожд, гр | 0,943 | 0,017 | <0,001 | 0,910 | 0,975 |
| ИВЛ, дни | 0,842 | 0,031 | <0,001 | 0,781 | 0,903 |
| CPAP, дни | 0,810 | 0,034 | <0,001 | 0,743 | 0,877 |
| ГВ + Масса | 0,954 | 0,015 | <0,001 | 0,925 | 0,983 |
| ГВ + Масса + ИВЛ | 0,962 | 0,013 | <0,001 | 0,936 | 0,988 |
| ГВ + Масса + ИВЛ + CPAP | 0,968 | 0,012 | <0,001 | 0,944 | 0,992 |

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (p < 0,001):

$$\mathbf{P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%}$$

$$\mathbf{z = 13{,}706 - 0{,}394 * X_{ГВ} - 0{,}002 * X_m + 0{,}151 * X_{ИВЛ} + 0{,}252 * X_{CPAP}}$$

P – вероятность БЛД, $X_{ГВ}$ – гестационный возраст (недели), $X_m$ – масса тела при рождении (грамм), $X_{ИВЛ,\ дни}$ – ИВЛ (дни), $X_{CPAP,\ дни}$ – CPAP (дни).

БЛД прогнозировалось при значении логистической функции P выше или равном 0,599. Чувствительность и специфичность модели составили 79,6% и 98,2%, соответственно.

При увеличении гестационного возраста на 1 неделю шансы формирования БЛД уменьшались в 1,48 раз; при увеличении массы тела при рождении на 10 грамм шансы формирования БЛД уменьшались в 10,2 раза; при увеличении длительности ИВЛ на 1 день шансы формирования БЛД увеличивались в 1,16 раз; при увеличении длительности неинвазивной вентиляции легких (CPAP) на 1 день шансы БЛД увеличивались в 1,29 раз.

При изучении биомаркеров ангиогенеза, возможности их применения при построении прогностической модели формирования БЛД выявлено, что при их анализе в различных комбинациях наблюдается увеличение прогностического эффекта. Наибольшее повышение значения площади под кривой (AUC) получено при одновременном использовании всех предикторов - 0,957 ± 0,025 с 95% ДИ: 0,909 – 0,999 (p< 0,001) (таблица 9).

Шансы формирования БЛД уменьшались при увеличении концентрации маркеров в сыворотке крови на 10 пг/мл: VEGF-A - в 10,01 раза, ANGPT1 - в 10,00026 раза, PDGF-BB - в 10,0003 раза, PECAM-1 - в 10,0004 раза; при увеличении ANGPT2 на 10 пг/мл шансы формирования БЛД увеличивались в 10001 раза.

**Таблица 9. Биомаркеры ангиогенеза как предикторы формирования БЛД**

| Биомаркеры ангиогенеза | AUC | SD | P | 95% ДИ | |
|---|---|---|---|---|---|
| ANGPT1, пг/мл | 0,821 | 0,049 | <0,001 | 0,725 | 0,917 |
| VEGF-A, пг/мл | 0,764 | 0,064 | <0,001 | 0,639 | 0,889 |
| PDGF-BB, пг/мл | 0,889 | 0,042 | <0,001 | 0,807 | 0,972 |
| PECAM-1, пг/мл | 0,755 | 0,064 | 0,001 | 0,630 | 0,881 |
| ANGPT2, пг/мл | 0,698 | 0,067 | 0,008 | 0,566 | 0,829 |
| ANGPT2 + ANGPT1 | 0,899 | 0,039 | <0,001 | 0,822 | 0,976 |
| ANGPT2 + ANGPT1 + VEGFA | 0,909 | 0,038 | <0,001 | 0,835 | 0,983 |
| ANGPT2 + ANGPT1 + VEGFA + PDGFBB | 0,940 | 0,033 | <0,001 | 0,876 | 1,000 |
| ANGPT2+ANGPT1 + VEGFA + PDGFBB + PECAM | 0,957 | 0,025 | <0,001 | 0,909 | 1,000 |

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением: ($p < 0,001$)

$$\mathbf{P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%}$$

$$\mathbf{z = 7,359 - 0,01*X_{VEGF\text{-}A,\ пг/мл} + 0,00052*X_{ANGPT2,\ пг/мл} - 0,00026*X_{ANGPT1,\ пг/мл} - 0,0003*X_{PDGF\text{-}BB,\ пг/мл} - 0,000404*X_{PECAM\text{-}1,\ пг/мл}}$$

P – вероятность БЛД, $X_{VEGF\text{-}A,\ пг/мл}$ – VEGF-A, пг/мл, $X_{ANGPT2,\ пг/мл}$ – ANGPT2, пг/мл, $X_{ANGPT1,\ пг/мл}$ – ANGPT1, пг/мл, $X_{PDGF\text{-}BB,\ пг/мл}$ – PDGF-BB, пг/мл, $X_{PECAM\text{-}1,\ пг/мл}$ – PECAM-1, пг/мл

БЛД прогнозировалось при значении логистической функции P выше или равном 0,655. Чувствительность и специфичность модели составили 89,1% и 91,3%, соответственно. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Созданные в рамках текущего исследования предикторные модели формирования БЛД, основанные на результатах клинических и биологических параметров, обладают высокой степенью чувствительности и специфичности. В связи с этим, они могут быть рекомендованы для внедрения в рутинную клиническую практику в отделениях неонатологии, что позволит дополнительно разработать таргетные профилактические стратегии, ориентированные на каждого конкретного ребенка.

## Нутритивный статус недоношенных детей с БЛД и возможности его коррекции. Опыт применения масла СЦТ

Особенностью питания детей с БЛД является повышение нутритивной ценности рациона, необходимой для компенсации метаболических затрат. Для того чтобы решить одну из серьезных проблем ограниченного питания недоношенных детей с БЛД, приводящую к тяжелым нутритивным дефицитам, и найти общедоступный способ увеличения калорийности питания при незначительном увеличении объема - мы исследовали эффективность добавления в рацион питания масла - 100% среднецепочечных триглицеридов (СЦТ), разрешенного к использованию у детей с рождения.

В исследуемой группе дети находились на вскармливании грудным молоком с добавлением обогатителя грудного молока (ОГМ) или специализированной молочной смесью для недоношенных детей в необходимом объеме. Алгоритм введения жирового модуля – 100% СЦТ (в 1 мл 8,19 ккал): начинался с 0,1-0,2 мл 3 раза в день, добавляя в обогащенное грудное молоко или специализированную смесь, с постепенным увеличением до 2,1 мл/сут (0,3 мл 7 р/д) под контролем индивидуальной переносимости. В целом, переносимость масла была удовлетворительной, усиления срыгиваний не выявлено, незначительное разжижение стула наблюдалось у 6 недоношенных детей (9,7%) и постепенно исчезало на фоне его использования.

В течение всего периода наблюдения ежедневно проводился расчет содержания белков, жиров и углеводов, а также калорийности рациона. Содержание основных пищевых веществ и энергии в грудном молоке рассчитывали в соответствии с современными опубликованными данными о нутритивной ценности грудного молока и дня лактации кормящей женщины.

В динамике прирост содержания жира (г/кг/сут) в рационах детей основной группы, безусловно, повлек за собой повышение калорийности и обеспечение дополнительной энергией детей, получавших питание, обогащенное маслом на основе СЦТ, В группе сравнения содержание основных пищевых веществ и калорийность рациона питания в динамике не имело статистически значимых различий (таблица 10, 11).

**Таблица 10. Содержание основных пищевых веществ и калорийность рационов питания детей основной группы**

| | В начале исследования | Через 1 месяц после начала исследования | Прирост | P |
|---|---|---|---|---|
| Белки (г/кг/сут) | 3,60±0,50 | 3,38±0,50 | -0,23±0,61 | 0,012 |
| Жиры (г/кг/сут) | 5,48±0,81 | 6,78±0,66 | 0,66±0,98 | <0,001 |
| Углеводы (г/кг/сут) | 11,94±0,84 | 11,85±1,04 | 0,09±1,26 | 0,784 |
| Калорийность (ккал/кг/сут) | 112,41±10,34 | 122,19±9,36 | 3,78±13,51 | <0,001 |

**Таблица 11. Содержание основных пищевых веществ и калорийность рационов питания детей группы сравнения**

| | В начале исследования | Через 1 месяц после начала исследования | Прирост | P |
|---|---|---|---|---|
| Белки (г/кг/сут) | 3,54±0,72 | 3,37±0,43 | -0,18±0,63 | 0,083 |
| Жиры (г/кг/сут) | 5,70±0,50 | 5,98±0,54 | 0,28±0,48 | 0,058 |
| Углеводы (г/кг/сут) | 12,10±1,24 | 11,93±1,07 | -0,17±0,77 | 0,397 |
| Калорийность (ккал/кг/сут) | 115,15±9,46 | 116,54±8,25 | 1,38±6,36 | 0,723 |

С момента рождения до начала исследования Z-scores массы тела снизились в обеих группах. Далее отмечается постепенное повышение Z-score массы тела к ПКВ в обеих группах, но, у детей основной группы произошло достоверное повышение Z-score массы тела к ПКВ за период между исследованиями peapod 1 и 2 (p=0,015), чего не отмечается в группе сравнения (таблица 12, рисунок 29).

**Таблица 12. Характеристика антропометрических показателей пациентов**

| Z-scores массы тела к ГВ и ПКВ | Группа сравнения n=26 | Основная группа n=49 | P |
|---|---|---|---|
| при рождении | 0,03±1,79 | -0,14±1,28 | 0,868 |
| начало исследования | -1,23±1,43 | -1,34±1,38 | 0,619 |
| peapod 1 | -0,72±1,56 | -1,14±1,31 | 0,544 |
| peapod 2 | -0,89±1,62 | -0,80±1,17 | 0,473 |
| Прирост 1-2 | -1,26±1,31 | -1,20±1,53 | 0,754 |
| Прирост 2-3 | 0,51±1,79 | 0,20±0,78 | 0,294 |
| Прирост 3-4 | -0,17±0,69 | 0,34±0,61 | 0,016 |
| Статистическая значимость отличий различных периодов наблюдения | | | |
| p 1-2 | 0,010 | 0,001 | |
| p 2-3 | 0,365 | 0,240 | |
| p 3-4 | 0,427 | 0,015 | |

**1 - при рождении; 2 - начало исследования; 3 - первое исследование peapod через 1 месяц после начала исследования; 4 - второе исследование peapod через 4 месяца после начала исследования. Справа p – межгрупповые (по критерию Манна-Уитни). Внизу p – в пределах одной группы (по парному критерию Вилкоксона)**

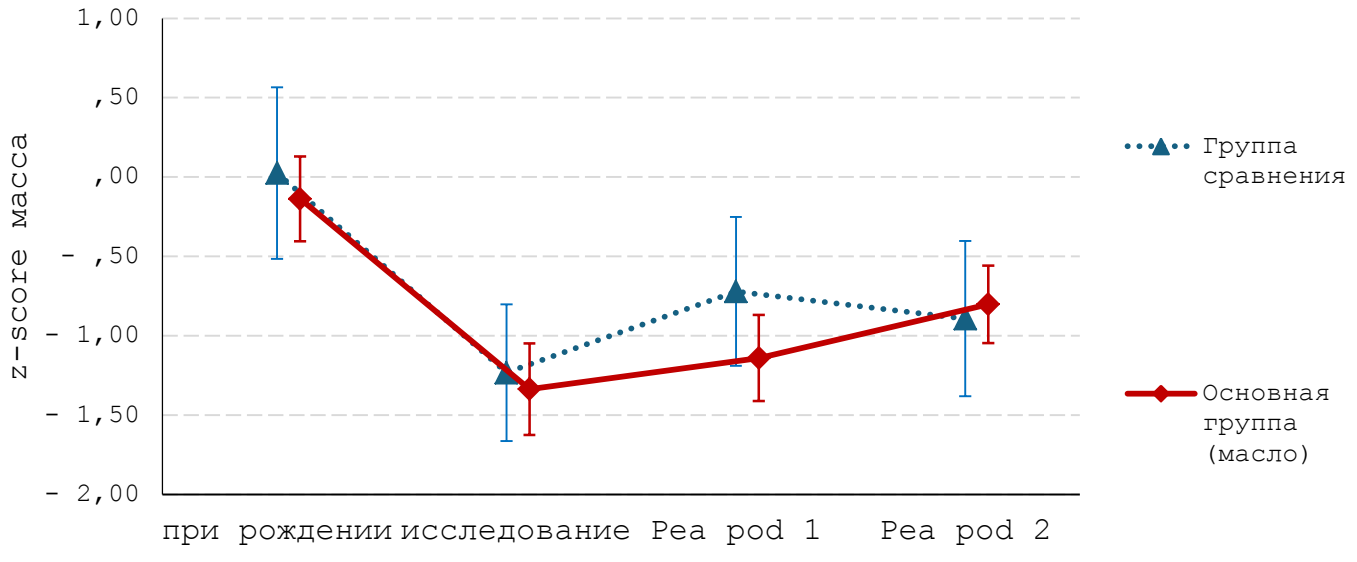



**Рисунок 29. Динамика Z-score массы тела в обеих группах**

В группе сравнения показатель Z-score длины тела к ГВ и ПКВ снижался на всем протяжении исследования, а в основной группе — наоборот достоверно повышался к моменту проведения peapod 2 (дельта – положительная), p=0,013 (таблица 13, рисунок 30).

**Таблица 13. Характеристика антропометрических показателей пациентов**

| Z-scores длины тела к ГВ и ПВ | Группа сравнения n=26 | Основная группа n=49 | P |
|---|---|---|---|
| при рождении | -1,19±1,53 | -0,65±1,48 | 0,167 |
| начало исследования | -1,22±1,36 | -1,40±1,88 | 0,897 |
| peapod 1 | -1,13±2,21 | -1,50±1.87 | 0,593 |
| peapod 2 | -1,67±2,55 | -1,07±1.70 | 0,544 |
| Прирост 1-2 | -0,03±1,71 | -0,75±1.78 | 0,232 |
| Прирост 2-3 | 0,09±1,72 | -0,10±1.69 | 0,754 |
| Прирост 3-4 | -0,54±1,16 | 0,43±1.11 | 0,013 |
| Статистическая значимость отличий различных периодов наблюдения | | | |
| p 1-2 | 0,767 | 0,036 | |
| p 2-3 | 0,959 | 0,412 | |
| p 3-4 | 0,213 | 0,089 | |

**1 - при рождении; 2 - начало исследования; 3 - первое исследование peapod через 1 месяц после начала исследования; 4 - второе исследование peapod через 4 месяца после начала исследования. Справа p – межгрупповые (по критерию Манна-Уитни). Внизу p – в пределах одной группы (по парному критерию Вилкоксона)**

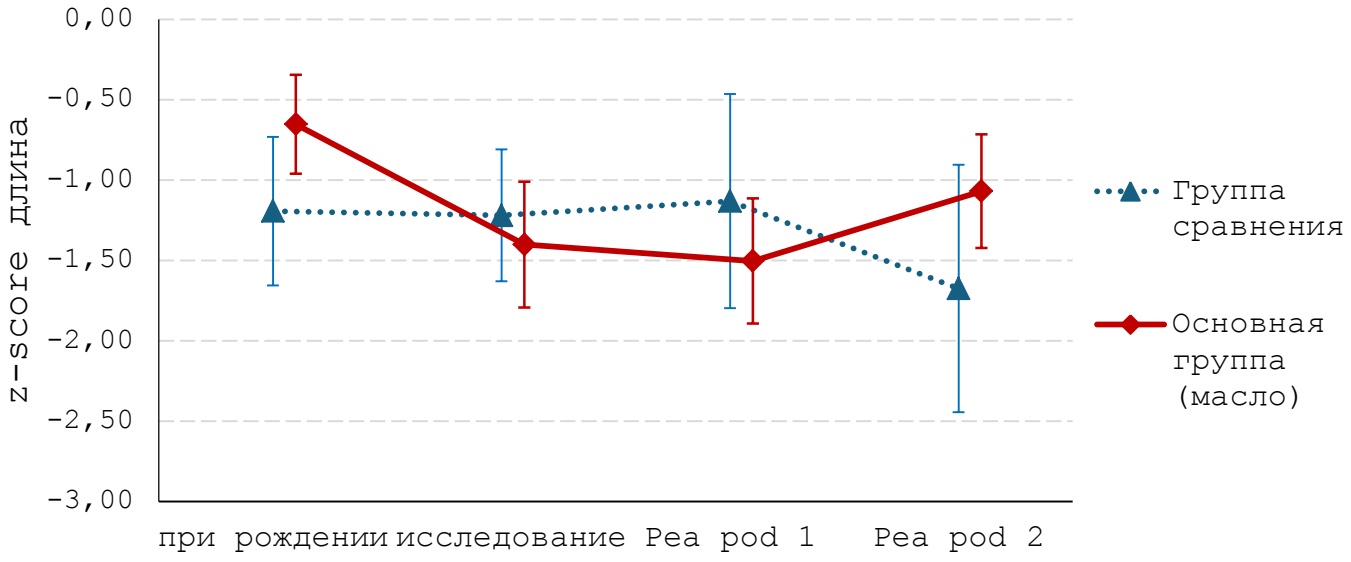



**Рисунок 30. Динамика Z-score длины тела в обеих группах**

Анализ жировой и безжировой массы тела (в граммах) в исследуемых группах позволил установить, что все дети достоверно увеличили жировую (основная группа

p<0,001, группа сравнения p=0,002) и безжировую массу в граммах (основная группа p<0,001, группа сравнения p<0,001) (таблица 14).

**Таблица 14. Состав тела: жировая и безжировая масса (граммы)**

| Состав тела, г | Группа сравнения n=26 | Основная группа n=49 | p |
|---|---|---|---|
| Жир. масса (3) | 471,42±304,18 | 361,27±121,77 | 0,607 |
| Жир. масса, г (4) | 779,23±471,89 | 788,29±288,28 | 0,471 |
| Прирост жир. масса, г | 307,82±267,00 | 427,02±259,36 | 0,237 |
| P | 0,002 | <0,001 | |
| Безжир. масса, г (3) | 2099,24±550,55 | 1873,98±337,29 | 0,341 |
| Безжир. масса, г (4) | 3060,89±934,64 | 3076,20±1022,23 | 0,918 |
| Прирост безжир. масса, г | 961,65±716,20 | 1202,22±843,03 | 0,382 |
| p | <0,001 | <0,001 | |

Примечание. * 3 - первое исследование peapod через 1 месяц после начала исследования; 4 - второе исследование peapod через 4 месяца после начала исследования

Кроме того, обогащение питания СЦТ недоношенных детей основной группы, с более тяжелыми проявлениями БЛД и продолжительной кислородозависимостью, может оказать положительное влияние на рост легочной ткани (таблица 15).

**Таблица 15. Определение остаточной емкости легких (TGV) методом воздушной плетизмографии**

| Объем газа в легких | В начале исследования | Через 1 месяц после начала исследования | Прирост | p |
|---|---|---|---|---|
| основная группа | 0,074±0,013 | 0,124±0,038 | 0,049±0,031 | 0,001 |
| группа сравнения | 0,089±0,023 | 0,137±0,044 | 0,048±0,032 | 0,004 |

Таким образом, разработан новый способ оптимизации питания детей с бронхолегочной дисплазией за счет введения в состав рацина 100% СЦТ. Данный продукт позволяет достоверно увеличить жировую составляющую и калорийность рационов без увеличения объема питания, не оказывает негативного влияния на изучаемые биохимические показатели жирового и белкового обмена, что позволяет оптимизировать не только динамику антропометрических показателей и состав тела без дополнительной нагрузки на жировой обмен, но и оказать положительное влияние на рост/созревание легочной ткани. СЦТ могут быть использованы как в форме обогащенного материнского молока, так и для обогащения специализированных смесей для недоношенных детей.

## Психолого-педагогическое сопровождение семьи ребенка раннего возраста с перинатальной патологией.

Доказано, что течение болезни и эффективность лечения зависят от социальных условий среды, в которых осуществляется процесс восстановления здоровья, отношения родителей к методам терапии, степени их участия в реализации реабилитационных мероприятий.

Нами подробно изучены способы оценки психического статуса, представлены особенности психолого-педагогического сопровождения семьи, а также участие и роль родителей в процесс реабилитации пациента с БЛД. В основную группу вошли недоношенные дети, проходящие комплексную терапию с индивидуальными программами реабилитации на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» с 0 до 12 месяцев и вошедшие в общую когорту пациентов в исследовании (n=161):

- дети на этапе респираторного дистресс-синдрома (n=28);
- дети, сформировавшие БЛД (n=68), из них 45 получали обогащение питания СЦТ;
- дети, не сформировавшие БЛД (n=65);

В контрольную группу включены недоношенные дети, проходящие комплексную терапию с индивидуальными программами реабилитации на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» с 12 до 36 месяцев. Лечение по поводу основного заболевания до года жизни проходили на базе других лечебных учреждений, без индивидуальной программы реабилитации (n=76).

Установлено, что максимально раннее включение психолого-педагогического сопровождения недоношенных детей в комплексные программы лечения и реабилитации положительно влияет на психическое развитие недоношенных детей с БЛД (рисунок 31). Динамика психического развития данной группы пациентов ассоциирована с педагогической компетенцией родителей, которая повышается за счет их включения в процесс лечения и реабилитации. Такой подход в вопросах ухода и воспитания ребенка с БЛД является одним из социальных факторов, влияющих на эффективность комплексной реабилитации.

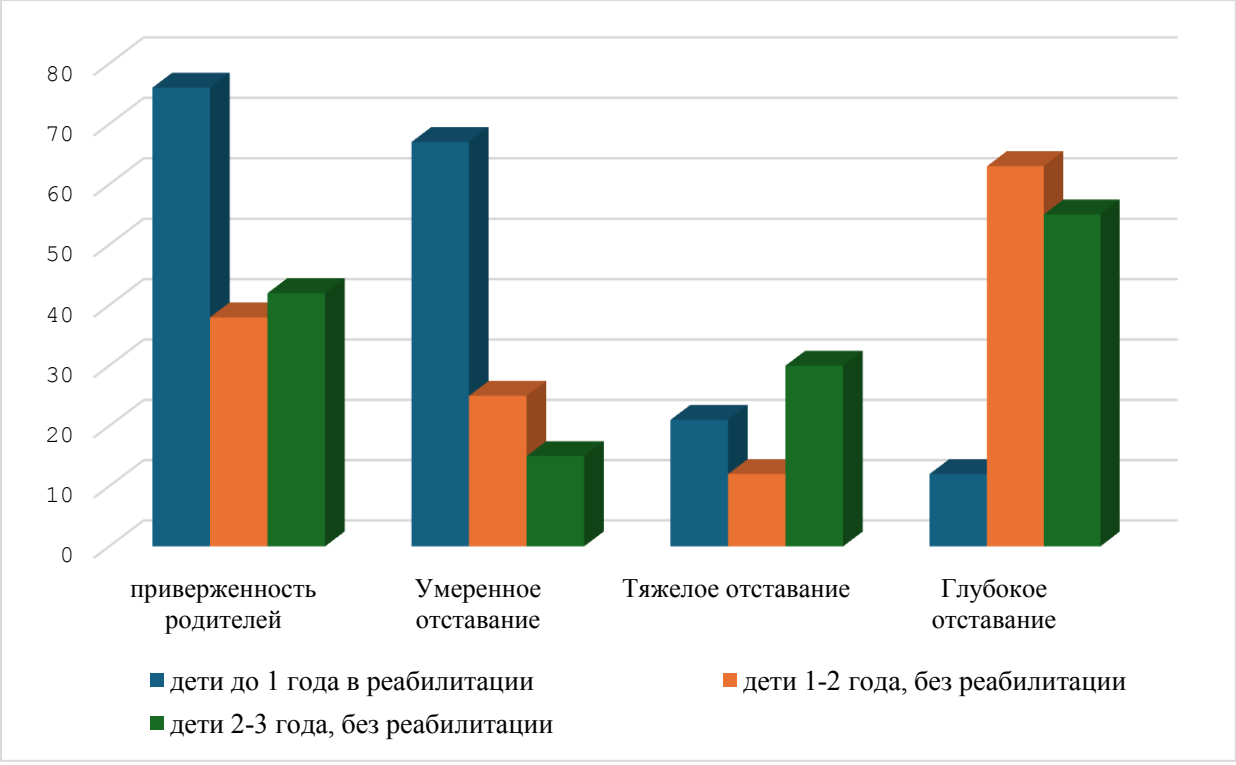



**Рисунок 31. Влияние реабилитации на психическое развитие детей с БЛД**

## ВЫВОДЫ

1. На этапе респираторного дистресс-синдрома выявлены значимые факторы риска развития бронхолегочной дисплазии (масса тела и срок гестации при рождении), определены их оптимальные разделяющие значения. Шансы формирования бронхолегочной дисплазии у детей, получающих терапию постоянным положительным давлением в дыхательных путях более 6 дней повышаются в 12 раз (95% ДИ: 4,023 – 36,478, $p < 0,001$), традиционную искусственную вентиляцию легких более 9 дней – выше в 52 раза (95% ДИ: 6,882 – 392,920, $p < 0,001$), традиционную искусственную вентиляцию легких + высокочастотную искусственную вентиляцию легких более 9 дней - в 64 раза (95% ДИ: 8,501 – 486,485, $p < 0,001$).

2. Биоинформатический анализ, проведенный в результате полноэкзомного секвенирования, позволил выделить 9 генетических вариантов, предположительно ассоциированных с развитием бронхолегочной дисплазии, их распространенность значимо отличалась в выборке больных с бронхолегочной дисплазией по сравнению с контрольной: *rs45488997* в гене *CCN2*, *rs12489516* в гене *CPA3*, *rs2476601* гена *PTPN22*, *rs1042703* гена *MMP14*, *rs5744174* гена *TLR5*, *COSV53739696* гена *COL8A1*, *rs1059046* гена *SFTPA2*, *rs62542745* гена *AQP7*. Сравнительный анализ с группой недоношенных детей, не сформировавших бронхолегочную дисплазию и с общероссийской популяцией, показал различия в относительных частотах двух генетических вариантов *rs45488997* в гене *CCN2*, *rs12489516* в гене *CPA3*.

3. Представленность нуклеотидного варианта *rs45488997* в гене *CCN2*, кодирующего фактор роста соединительной ткани значимо выше у недоношенных детей, сформировавших бронхолегочную дисплазию, как при сравнении с недоношенными детьми, не сформировавшими бронхолегочную дисплазию ($p=0,023$), так и при сравнении с частотой в общероссийской популяции ($p=0,0051$), что позволяет отнести его к предрасполагающим факторам развития данного заболевания. Шансы развития бронхолегочной дисплазии у пациентов с выявленным генетическим вариантом повышаются в 1,5 раза (ОШ = 1,5 (ДИ95% [1,075; 5.184])). Нуклеотидный вариант *rs12489516* в гене *CPA3* значимо чаще встречается у недоношенных, не сформировавших бронхолегочную дисплазию ($p=0,03$), что позволяет отнести его к протективным факторам, носители которых обладают пониженным риском формирования данного заболевания. Шансы сформировать бронхолегочную дисплазию у пациентов с данным генетическим вариантом снижаются в 4,7 раза (ОШ = 4.7 (ДИ95% [1,05; 44,3]).

4. Оптимальные разделяющие концентрации в сыворотке крови значимых биомаркеров ангиогенеза определены для прогнозирования отсутствия бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей до 28 дней жизни на этапе респираторного дистресс-синдрома: ангиопоэтин-1 (22900 пг/мл, специфичность 91,4%), ангиопоэтин-2 (6800 пг/мл, специфичность 90,3%), тромбоцитарный фактор роста ВВ (10100 пг/мл, специфичность 92,3%), молекула клеточной адгезии тромбоцитов/эндотелия (7700

пг/мл, специфичность 90,2%), а также факторы роста эндотелия сосудов A (314 пг/мл, специфичность 92%) и D (2,9 нг/мл, специфичность 93%).

5. Проангиогенная функция биомаркеров отражена в выявленных прямых корреляционных связях уровня ангиопоэтина-1, тромбоцитарного фактора роста BB и молекулы клеточной адгезии тромбоцитов/эндотелия с гестационным возрастом и массой тела при рождении пациентов и обратной корреляционной связи с длительностью проводимой традиционной ИВЛ; в прямой корреляционной связи умеренной силы между уровнем тромбоцитарного фактора роста-BB с оценками по шкале APGAR на 1-ой и 5-ой минутах жизни, уровнем гемоглобина, обратной корреляционной связи с частотой введения сурфактанта недоношенным детям и с длительностью проводимой высокочастотной.

6. На синергизм взаимодействия проангиогенных факторов указывают установленные прямые корреляционные связи между концентрациями тромбоспондина-1, ангиопоэтина-1, фактора роста эндотелия сосудов-А, тромбоцитарного фактора роста-BB, молекулой адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток-1 и концентрацией трансформирующего фактора роста-β в сыворотке крови. Динамика концентрации и корреляционных связей ангиопоэтина-2 указывает на его антиангиогенное действие.

7. Разработаны и валидированы две прогностические модели развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей, включающие значимые клинико-анамнестические факторы и концентрации биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови недоношенных детей. Получены высокие коэффициенты детерминации Найджелкерка (оценка качества) обеих моделей - более 70%, что позволило использовать их для прогнозирования формирования данного заболевания.

8. Оценка пищевого статуса недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией показала соответствие антропометрических индексов нормативным значениям у недоношенных детей при рождении и значимое снижение Z-score массы тела к постконцептуальному возрасту к началу исследования у детей обеих групп ($p=0,001$). Обогащение рационов питания среднецепочечными триглицеридами позволяет повысить пищевую ценность рационов, значимо увеличить Z-score массы тела к постконцептуальному возрасту через 4 месяца от начала исследования ($p=0,016$) по сравнению с группой недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией без коррекции питания и, таким образом, предотвратить значимое ($p=0,001$) снижение массы тела. На прирост Z-scores массы и длины тела к постконцептуальному возрасту основное влияние оказывает обогащение рационов питания среднецепочечными триглицеридами ($p=0,045$).

9. Обогащение рационов питания жировым модулем (СЦТ) привело к значимому ($p<0,001$) увеличению показателей компонентного состава тела (абсолютного количества жировой и безжировой массы) без избыточного накопления жировой массы и не оказало негативного влияния на изучаемые биохимические показатели жирового и белкового обмена пациентов основной группы.

10. Анализ динамики психического развития в раннем детском возрасте пациентов обеих групп показал: в основной группе, у детей с сочетанной перинатальной патологией (с сопоставимым клиническим состоянием), которые на протяжении первого года систематически находились в комплексном медицинском наблюдении и проходили курсы реабилитации, психическое развития по тяжелому варианту не реализовывалось, в отличие от детей группы сравнения, что можно рассматривать как показатель эффективности раннего применения комплексной медицинской реабилитации.

11. Эффективность комплексной реабилитации и степень ограничений жизнедеятельности ребенка с бронхолегочной дисплазией определена двумя взаимосвязанными между собой медико-социальными факторами: тяжестью клинического состояния, определяющего вариант нервно-психического развития и степенью приверженности родителей к лечению. При сопоставимой клинической картине нервно-психическое развитие детей с бронхолегочной дисплазией реализуется более благоприятно при максимально раннем начале психолого-педагогической коррекции с применением индивидуальных программ развития и интеграцией родителей на всех этапах лечения и реабилитации.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для повышения качества оказания медицинской помощи недоношенным детям, с целью прогнозирования развития БЛД и раннего начала терапии целесообразно использовать разработанную в процессе исследования прогностическую модель развития заболевания на основе значимых факторов риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей (генетических, клинико-анамнестических, биологических), что позволит оптимизировать и персонифицировать подходы к лечению.

2. При отставании в физическом развитии следует рекомендовать методику обогащения питания недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией за счет введения специализированного продукта (100% среднецепочечные триглицериды), что позволит повысить пищевую ценность рационов и оптимизировать пищевой статус пациентов.

3. Рекомендуется включить разработанные прогностические модели развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей и новый метод оптимизации пищевого статуса в клинические рекомендации по ведению детей с бронхолегочной дисплазией.

4. Рекомендуется использовать методику «Ясли» (С. Б. Лазуренко) для диагностики психологического возраста детей первых трех лет жизни, оценки особенностей темпа психического развития с целью своевременно обнаружить особенности формирования психики и разработать индивидуальную программу

психолого-педагогического сопровождения недоношенных детей на всех этапах лечения и реабилитации.

5. Необходимо рекомендовать включение и интеграцию родителей в процесс лечения и реабилитации, что значительно повысит их педагогическую компетенцию и эффективность реабилитации и социальной адаптации недоношенных детей в раннем детском возрасте.

6. Рекомендован динамический анализ данных оценки степени приверженности родителей рекомендациям специалистов, что позволит своевременно выделить семьи с низкой осознанностью и мотивацией к лечению их детей и ориентировать медико-социальную помощь к созданию в семье оптимальной социальной ситуации, способствующей интеграции родителей в процесс роста и развития ребенка с БЛД.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Работы, опубликованные в научных рецензируемых изданиях**


1. **Влияние оптимизации питания недоношенных детей с бронхолёгочной дисплазией на состав их тела и нутритивный статус/ Басаргина М.А., Фисенко А.П., Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Илларионова М.С., Пинаева-Слыш Е.Л., Харитонова Н.А. Российский педиатрический журнал. 2024. Т. 27. № 2. С. 103-110. doi:10.46563/1560-9561-2024-27-2-103-110**
2. **Биомаркеры ангиогенеза как компонент прогностической модели формирования бронхолёгочной дисплазии у недоношенных детей/ Басаргина М.А., Фисенко А.П., Семикина Е.Л., Давыдова И.В., Селиверстова А.А., Сновская М.А., Жужула А.А. Российский педиатрический журнал. 2024. Т. 27. № 2. С. 97-102. doi: 10.46563/1560-9561-2024-27-2-97-102**
3. **Оценка генетических маркеров, ассоциированных с развитием бронхолёгочной дисплазии, у недоношенных детей, в структуре прогностической модели/ Басаргина М.А., Фисенко А.П., Пушков А.А., Жанин И.С., Бондарь В.А., Савостьянов К.В., Давыдова И.В. Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна. 2024. Т. 5. № 1. С. 6-13. doi:10.46563/2686-8997-2024-5-1-6-13**
4. **Иммунизация паливизумабом недоношенных детей с бронхолёгочной дисплазией в условиях дневного стационара/ Харитонова Н.А., Басаргина М.А., Давыдова И.В., Зимина Е.П., Митиш М.Д., Нестерович М.И., Илларионова М.С., Селиверстова А.А., Потехина Т.В., Бондарь В.А. Иммунизация паливизумабом недоношенных детей с бронхолёгочной дисплазией в условиях дневного стационара. Российский педиатрический журнал. 2023; 26 (1): 27–31. doi: 10.46563/1560-9561-2023-26-1-27-31**
5. **Значение эхокардиографии в инструментальной диагностике лёгочной гипертензии у детей с бронхолёгочной дисплазией/ Басаргина М.А., Давыдова И.В., Турко Х.Р., Бондарь В.А., Фисенко А.П., Селиверстова А.А. Значение эхокардиографии в инструментальной диагностике лёгочной гипертензии у детей с бронхолёгочной дисплазией. Российский педиатрический журнал. 2023; 26 (2): 134–139. doi: 10.46563/1560-9561-2023-26-2-134-139**

6. **Роль липидов в питании недоношенных детей с бронхолёгочной дисплазией/ Басаргина М.А., Скворцова В.А., Харитонова Н.А., Илларионова М.С., Пинаева-Слыш Е.Л. Российский педиатрический журнал. 2023. Т. 26. № 6. С. 450-454. doi: 10.46563/1560-9561-2023-26-6-450-454**
7. **Биомаркеры нарушения ангиогенеза при формировании бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей/ Селиверстова А.А., Давыдова И.В., Фисенко А.П., Басаргина М.А., Сновская М.А., Жужула А.А. Биомаркеры нарушения ангиогенеза при формировании бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023; 3: 56-59 doi: 10.48612/cgma/4vn9-u38n-p76a**
8. **Клинико-генетические характеристики пациентов с новой формой бронхолёгочной дисплазии/ Бондарь В.А., Давыдова И.В., Савостьянов К.В., Басаргина М.А., Пушков А.А., Жанин И.С. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022. Т. 21. № S2. С. 45-46.**
9. **Роль генетических предикторов в доклинической диагностике бронхолегочной дисплазии/ Бондарь В.А., Давыдова И.В., Басаргина М.А., Фисенко А.П., Пушков А.А., Жанин И.С., Борисов И.В., Савостьянов К.В. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022. № 1. С. 5-9. doi: 10.26269/m7zs-qa37**
10. **Механизмы развития легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией/ Селиверстова А.А., Давыдова И.В., Басаргина М.А., Фисенко А.П., Семикина Е.Л. Механизмы развития легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией. Доктор.Ру. 2022; 21(7): 6-11. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-6-11.**
11. **Клинико-функциональные особенности малого круга кровообращения у детей с новой формой бронхолёгочной дисплазии/ Басаргина М.А., Фисенко А.П., Давыдова И.В., Кондратьев М.В., Петрова А.С., Жарова О.П., Харитонова Н.А., Ялтиков В.Ю., Бондарь В.А. Российский педиатрический журнал. 2021. Т. 24. № 5. С. 292-299. doi: 10.46563/1560-9561-2021-24-5-292-299**
12. **Ранняя диагностика бронхолегочной дисплазии: актуальный вектор научных исследований/ Басаргина М.А., Фисенко А.П., Давыдова И.В., Бондарь В.А. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021. № 1. С. 90-99. doi: 10.26269/twmp-cp25**
13. **Особенности нутритивного статуса недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в первом полугодии жизни/ Скворцова В.А., Давыдова И.В., Фисенко А.П., Пинаева-Слыш Е.Л., Боровик Т.Э., Басаргина М.А., Казюкова Т.В., Бондарь В.А., Казакова К.А., Грызунова А.С. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2021. Т. 100. № 4. С. 161-170. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-4-161-170**
14. **Заместительная терапия сурфактантом у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией/ Давыдова И.В., Яцык Г.В., Бершова Т.В., Басаргина М.А., Баканов М.И. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2010. № 3. С. 20-21.**
15. **Матриксные металлопротеиназы как биомаркеры формирования бронхолегочной дисплазии у детей Давыдова И.В., Яцык Г.В., Бершова Т.В., Басаргина М.А., Баканов М.И. Пульмонология. 2009. № 4. С. 80-84.**

16. **Особенности диагностики врожденной патологии органов дыхания у детей с бронхолегочной дисплазией/ Давыдова И.В., Цыгина Е.Н., Кустова О.В., Малахова Т.А., Басаргина М.А. Российский педиатрический журнал. 2008. № 3. С. 4-6.**
17. **Рентгенологические критерии диагностики бронхолегочной дисплазии/ Давыдова И.В., Цыгина Е.Н., Кустова О.В., Басаргина М.А. Российский педиатрический журнал. 2008. № 5. С. 66-67.**
18. **Способ оптимизации питания недоношенных и маловесных детей первого года жизни/ Лукоянова О.И., Боровик Т.Э., Басаргина М.А., Самсонова А.Н., Нодвикова О.В., Скворцова В.А., Звонкова Н.Г., Фисенко А.П. №2800330.**

**Работы, опубликованные в других научных изданиях, в том числе тезисы конференций**

19. Определение медиаторов фиброзирования и ангиогенеза в сыворотке крови недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией/ Семикина Е.Л., Сновская М.А., Басаргина М.А., Селиверстова А.А., Жужула А.А., Давыдова И.В. Определение медиаторов фиброзирования и ангиогенеза в сыворотке крови недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией. Медицинская иммунология. 2023; 25(5):1171-1176. doi: 10.15789/1563-0625-EOM-2789.
20. Легочная гипертензия у детей с новой формой бронхолегочной дисплазии/ Селиверстова А.А., Давыдова И.В., Басаргина М.А., Ялтиков В.Ю. Легочная гипертензия у детей с новой формой бронхолегочной дисплазии. Российский педиатрический журнал. 2022; 25(4): 282.
21. Modern view of a patient with bronchopulmonary dysplasiaBondar V., Davydova I., Basargina M. Russian Pediatric Journal. 2021. Т. 2. № 3. С. 29.
22. Genetic predictors of a new form of bronchopulmonary dysplasia/ Bondar V., Davydova I., Basargina M., Savostyanov K., Pushkov A., Zhanin I., Nikitin A. Russian Pediatric Journal. 2021. Т. 2. № 3. С. 30.
23. Значение матриксных металлопротеиназ в формировании и течении бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей/ Басаргина М.А. автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Научный центр здоровья детей Российской академии медицинских наук. Москва, 2009
24. Значение матриксных металлопротеиназ в формировании и течении бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей/ Басаргина М.А. диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Научно-исследовательский институт педиатрии Научного центра здоровья детей РАМН. Москва, 2009

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АПГАР - шкала оценки состояния здоровья новорождённого

(А (appearance) — цвет кожи, П (pulse) — пульс, Г (grimace) — гримасы, А (activity) — активность, Р (respiration) — респираторные движения).

БЛД – бронхолегочная дисплазия

БЭН – белково-энергетическая недостаточность

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ЛГ – легочная гипертензия
НМТ – низкая масса тела
ОНМТ – очень низкая масса тела
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ОШ – отношение шансов
ПКВ – постконцептуальный возраст
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденных
ФПН – фетоплацентарная недостаточность
ЭНМТ – экстремально низкая масса тела
Ang (angiopoietin) – ангиопоэтин
положительным давлением
CPAP (continious positive airway pressure) — постоянное положительное давление в дыхательных путях
CRP (C-reactive protein) – С-реактивный белок
CTGF (connective tissue growth factor) – фактор роста соединительной ткани
GWAS (genome-wide association studies) – полногеномный поиск ассоциаций
IGF1 (insulin-like growth factor 1) – инсулиноподобный фактор роста-1
IL1 (interleukin-1) – интерлейкин-1
IL8 (interleukin-8) – интерлейкин-8
iNOS (inducible NO synthase) – индуцируемая синтаза оксида азота
IPPV (intermittent positive pressure ventilation) — перемежающаяся ИВЛ с положительным давлением
HGMD (Human Gene Mutation Database) – база данных мутаций в генах человека, которые вызывают наследственные заболевания или связаны с ними
IGFBP-3 (insulin-like growth factor-binding protein 3) – белок-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста
LBP (lipopolysaccharide binding protein) – липополисахарид-связывающий белок
LTP (lymphoid tyrosine phosphatase) – лимфоидспецифическая тирозинфосфатаза
MMP (matrix metalloproteinase) – матриксные металлопротеиназы (ММП)
NCPAP (nasal continious positive airway pressure) – респираторная поддержка через назальные канюли с постоянным положительным давлением в дыхательных путях
NGS (next generation sequencing) – секвенирование нового поколения
SNP (single nucleotide polymorphism) – однонуклеотидный полиморфизм
sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1) – растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1
TGF-β1 (transforming growth factor beta 1) – трансформирующий фактор

роста β1
TLRs (toll-like receptors) – Toll-подобные рецепторы
TNF-α (tumor necrosis factor-alpha) – фактор некроза опухоли - альфа
VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов