Федеральное государственное автономное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Басаргина Милана Александровна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ И ОПТИМИЗАЦИЯ ИХ ВЕДЕНИЯ

3.1.21. Педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

д.м.н., профессор

Фисенко Андрей Петрович

Москва – 2024

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ 6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 21
1.1 Физиология формирования респираторного тракта. 21
1.2 Современные представления о бронхолегочной дисплазии. 23
1.3 Генетические факторы риска бронхолегочной дисплазии. 26
1.4 Биологические маркеры как предикторы формирования бронхолегочной дисплазии. 29
1.4.1 Ангиопоэтин 1 (Анг-1) 30
1.4.2 Ангиопоэтин 2 (Анг 2) 32
1.4.3 Фактор роста соединительной ткани (ФРСТ), Connective Tissue Growth Factor (CTGF) 34
1.4.4 Молекула адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток 1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1(PECAM-1)) 35
1.4.5 Тромбоцитарный фактор роста (Platelet-derived growth factor (PDGF)) 38
1.4.6 Фактор роста эндотелия сосудов A (vascular endothelial growth factor (VEGF-A)) 40
1.4.7 Фактор роста эндотелия сосудов D (vascular endothelial growth factor (VEGF-D)) 43
1.4.8 Тромбоспондин-1 44
1.4.9 Трансформирующий фактор роста бета (Transforming growth factor beta (TGF- β)) 46
1.4.10 Интерлейкины 6, 8 (Ил-6, Ил-8) 50
1.4.11 Фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor (FGF)) 55
1.5 Разработка новых инструментов для прогнозирования формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. 57
1.6 Современные подходы к проблеме терапии бронхолегочной дисплазии. 59
1.6.1 Респираторная поддержка при бронхолегочной дисплазии. 60
1.6.2 Медикаментозная терапия при бронхолегочной дисплазии. 62
1.7 Нутритивная поддержка недоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией. 66

1.7.1 Общие принципы питания недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией 66
1.7.2 Естественное вскармливание для детей с бронхолегочной дисплазией. 69
1.7.3 Использование обогатителя грудного молока в питании недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией. 72
1.7.4 Практические аспекты использования обогатителя грудного молока. 73
1.7.4 Применение среднецепочечных триглицеридов. 75
1.7.5 Специализированные смеси для вскармливания детей с бронхолегочной дисплазией. 79
1.8 Заключение 82
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 85
2.1. Объем исследования 85
2.2. Характеристика пациентов 86
2.3. Сравнительная оценка показателей клинического анализа крови и С-реактивного белка 101
2.4 Оценка коморбидной патологии и осложнений бронхолегочной дисплазии у обследованных недоношенных детей 103
2.5 Характеристика пациентов, сформировавших и не сформировавших БЛД по методам и продолжительности респираторной терапии 107
2.5.1 Сравнительная оценка продолжительности различных видов респираторной терапии у пациентов, сформировавших и не сформировавших БЛД 107
2.5.2 Результаты ROC-анализа для оценки значимости продолжительности различных видов респираторной поддержки для прогнозирования отсутствия развития БЛД у недоношенных новорожденных с РДС 110
2.5.3 Прогностическая оценка шансов развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с РДС 115
2.6 Методы исследования 125
2.6.1 Иммуноферментный анализ 126
2.6.2 Молекулярно-генетическое обследование 128
2.6.3 Выделение ДНК из клеток буккального эпителия и пятен крови, высушенных на фильтровальной бумаге. 129

2.6.4 Массовое параллельное секвенирование полного экзома 130
2.6.5 Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени. .. 131
2.7 Оценка нутритивного статуса недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией 132
2.7.1. Клиническая характеристика пациентов 132
2.7.2. Диетологическая характеристика исследуемых пациентов:..... 134
2.7.3. Характеристика антропометрических показателей пациентов:135
2.7.4 Лабораторные исследования 136
2.7.5 Инструментальные исследования 136
2.8 Психолого-педагогическое обследование..... 137
2.9 Методы статистической обработки результатов исследования..... 141
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ, СФОРМИРОВАВШИХ БРОНХОЛЕГОЧНУЮ ДИСПЛАЗИЮ. 144
3.1 Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию . 144
3.2 Результаты полноэкзомного секвенирования 146
3.3 Обсуждение..... 153
3.4 Заключение 158
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ, КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И БИОМАРКЕРОВ АНГИОГЕНЕЗА НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ, СФОРМИРОВАВШИХ И НЕ СФОРМИРОВАВШИХ БРОНХОЛЕГОЧНУЮ ДИСПЛАЗИЮ (БЛД)..... 159
4.1 Клинико-анамнестическая характеристика пациентов 159
4.2 Сравнительная оценка клинических и анамнестических параметров пациентов 160
4.3 Сравнительная оценка содержания факторов ангиогенеза в сыворотке крови недоношенных детей. 161
4.4 Корреляционный анализ изученных клинико-анамнестических и лабораторных параметров пациентов 191
4.5 Корреляционный анализ длительности респираторной поддержки и концентрации исследованных биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови пациентов 196

4.6 Обсуждение результатов: 198
4.7 Заключение 204
ГЛАВА 5. НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С БЛД И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МАСЛА СЦТ 205
5.1 Клиническая характеристика пациентов: 206
5.2 Диетологическая характеристика исследуемых групп 207
5.3 Характеристика антропометрических показателей пациентов: 208
5.4 Лабораторные исследования 209
5.5 Инструментальные исследования 209
5.6 Результаты исследования. 209
5.7 Обсуждение результатов исследования. 230
5.8 Заключение 234
ГЛАВА 6. ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ СЕМЬИ РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ 235
ГЛАВА 7. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАЗВИТИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ НА ОСНОВЕ ВЫЯВЛЕННЫХ ЗНАЧИМЫХ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И БИОМАРКЕРОВ АНГИОГЕНЕЗА. 263
7.1 Модель прогнозирования формирования БЛД в зависимости от значимых клинико-анамнестических предикторов: 265
7.2 Модель прогнозирования формирования БЛД в зависимости от концентраций маркеров ангиогенеза в сыворотке крови: 268
7.3 Апробация предикторов и прогностической модели. 272
7.4 Обсуждение 279
7.5 Заключение 2833
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 285
ВЫВОДЫ: 300
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ: 304
Список сокращений 306
Список литературы 309

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Развитие перинатальной медицины, современные подходы к ведению женщин с патологическим течением беременности, совершенствование методов респираторной и нутритивной поддержки в неонатологии повысили выживаемость детей с различной степенью недоношенности [26]. 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) [274].

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 [240].

Даже при условии проведения антенатальной профилактики и адекватного постнатального лечения пациентов с респираторным дистресс-синдромом (РДС), включающего щадящие режимы респираторной поддержки, значительная часть детей формирует БЛД [195].

Данная патология остается значимой причиной инвалидизации и смертности среди детей, родившихся преждевременно. Повторная госпитализация характерна для 50% детей с БЛД в связи с высоким риск развития тяжелых респираторных осложнений, в том числе острого бронхиолита, вызванного респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), а также легочной гипертензии (ЛГ), тяжелой белково-энергетической недостаточности (БЭН), коморбидных заболеваний (детский церебральный паралич, ретинопатия недоношенных, остеопения, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и др.). Бронхолегочная дисплазия – это одна из самых

частая причина высокой потребности кислородотерапии в домашних условиях. Поэтому при лечении детей с БЛД необходим мультидисциплинарный подход [133].

Под наблюдением различных специалистов находится большое число недоношенных, которые в исходе РДС формируют БЛД даже при условии адекватной антенатальной и постнатальной профилактики, современной и правильной респираторной поддержки в неонатальном периоде. С научной точки зрения важно, что такой исход не являются обязательным даже при наличии факторов риска. Если мы не можем предотвратить БЛД, то, по крайней мере, приоритетным направлением научного поиска является возможность предсказать формирование данного заболевания – найти предикторы, что было бы предпосылкой для профилактики и более точного (таргетного) лечения [255].

Внимание ученых сосредоточено на изучении генетических вариантов системы сурфактантов с развитием БЛД. Кроме того, особое внимание уделено ферментам антиоксидантной защиты, металлопротеиназам, факторам роста, цитокинового каскада и других. **Полное секвенирование 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 [155].

До настоящего времени спорным остается вопрос, приводит ли БЛД к уменьшению или увеличению легочного микроциркуляторного русла. Аномальное развитие сосудов при данном заболевании, в свою очередь, сопровождается уменьшением площади поверхности альвеолярных капилляров с эффективным газообменом, что увеличивает не только потребность в длительной искусственной вентиляции легких, предрасположенности к гипоксемии и острым респираторным инфекциям, но и риску развития тяжелой ЛГ [201].

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 про- и антиангиогенных сигнальных путямей** важен для контролируемого ангиогенеза и ремоделирования сосудов. Очевидно, что изменения на клеточном уровне, происходят в легких до момента, когда может быть поставлен клинический диагноз. В связи с этим перспективным является изучение проангиогенных и антиангиогенных факторов, связанных с дисморфизмом и аномальным расположением альвеолярных капилляров у недоношенных детей на этапе РДС для лучшего понимания патогенеза и улучшения результатов лечения недоношенных детей с данным заболеванием [125].

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). Исследования, касающееся хронической гипоксии плода, показали, что факторы стресса плода (гипоксия и ишемия) могут влиять на рост легочных сосудов, приводить к маточно-плацентарной недостаточности и, возможно, способствовать развитию БЛД и ЛГ. Отсутствие антенатальной стероидной профилактики РДС у плода, сроки и способы родоразрешения также могут приводить к формированию БЛД или утяжелять ее течение. Поэтому важно изучить взаимосвязь между осложняющими материнскими факторами и частотой формирования БЛД [274].

В связи со сложностью прогнозирования развития БЛД 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 снижению фармако-экономических затрат, связанных с оказанием медицинской помощи недоношенным детям и улучшению исходов заболевания [150].

Методы диетологической поддержки недоношенных детей с БЛД, требующие дальнейшей разработки - адекватное обеспечение пищевыми веществами при различных способах кормления. Несмотря на значительные успехи в использовании энтерального и парентерального питания, необходимость ограничения объема вводимой жидкости, в том числе грудного молока/специализированной смеси, в связи с высоким риском гиперволемии малого круга кровообращения, нередко приводит к развитию недостаточности питания. В рассматриваемой группе пациентов характерна прямая корреляционная связь между показателями пищевого статуса, функционированием легких, кислородозависимостью и психомоторным развитием, что подчеркивает важность нутритивных технологий [27]. Потребности детей с БЛД в пищевых веществах и энергии повышены, целевые значения калорийности рациона питания могут достигать 150–160 ккал/кг/сут, что на 15–25 % выше, чем у недоношенных детей, не сформировавших данное заболевание. С целью решения одной из серьезных проблем – обеспечение недоношенных детей с БЛД адекватным количеством нутриентов, увеличения калорийности питания в условиях ограничения объема жидкости - мы исследовали эффективность добавления в рацион питания жирового модуля - 100% среднецепочечных триглицеридов (СЦТ), разрешенного к использованию у детей с рождения [39].

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. Для повышения эффективности комплексной помощи и социальной адаптации недоношенных детей, необходимо учитывать такой важный фактор как максимально ранняя интеграция родителей на всех этапах лечения и последюущего восставновления.

Степень разработанности темы исследования

В различных странах мира, в том числе и в Российской Федерации, были разработаны и внедрены клинические и методические рекомендации по ведению пациентов бронхолегочной дисплазией [195, 274], однако они, в первую очередь, направлены на терапию уже сформировавшейся патологии. В настоящее время отсутствует практическое руководства для врачей, которое бы позволяло таргетно оценить степень риска развития БЛД. Это приводит как к гиподиагностике болезни в рутинной клинической практике, так и ошибкам в дальнейшей тактике ведения больныъ и позднему старту восстановительных мероприятий. Кроме того, недостаточно проработан вопрос создания пособий 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, близкие родственники пациента имеют определенные сложности в выборе адекватных стратегий поведения в данной тяжелой жизненной ситуации. Более того, алгоритм маршрутизации пациентов с БЛД требует совершествования на всех этапах оказания медицинской помощи с учетом различной, нередко крайне тяжелой, коморбидной патологии.

В текущем исследовании проедмонстрирована не только клинико-эпидемиологическая, но и патогенетическая, и молекулярно-генетическая характеристика выборки больных с бронхолегочной дисплазией. Кроме

этого, был оценен их нутритивный статус, а также способы его коррекции. Также более подробно рассмотрены вопросы и проблемы, касающиеся психолого-педагогической реабилитации детей с БЛД и ассоциированного с ней качества жизни, а также участия близких родственников 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 позволит 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 рассмотрен новый вариант увеличения калорийности питания недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией 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 этих пациентов 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 разработанную в процессе исследования прогностическую модель 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.

Анализ данных оценки степени приверженности родителей рекомендациям специалистов позволит разработать форму и содержание медико-социальной помощи по повышению осознанности и мотивации к лечению у родителей, созданию в семье оптимальной социальной ситуации развития ребенка с БЛД.

Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение

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: клинического обследования, аналитический, социологический, сравнительного анализа, изучения и обобщения опыта,

статистический, математического моделирования, психологического тестирования, а также прогнозирования и монографического описания.

Исследование сочетало в себе ретроспективный и проспективный тип. В ходе работы был проведен не только анализ данных клинических историй болезни, но и результатов клинико-лабораторного обследования детей с респираторным дистресс-синдромом, условно здоровых и сформировавших бронхолегочную дисплазию.

В 3 этапа было проведено молекулярно-генетическое исследование. Они состояли 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 ВВ, молекула клеточной адгезии тромбоцитов/эндотелия, факторы роста эндотелия сосудов А 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 ВВ, молекулы клеточной адгезии тромбоцитов/эндотелия, факторов роста эндотелия сосудов А 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 использованием генеральных совокупностей с адекватными методами исследования подтверждают достоверность и объективность полученных в ходе работы результатов.

Сбор, накопление и хранение первичных данных, их корректировка и систематизация с последующей визуализацией полученных результатов

формировалась с использованием программ в пакете Microsoft Excel 2013. Статистический анализ выполняли в среде программы SPSS 25, также StatTech v. 4.1.7 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Для проверки характера распределения использовали непараметрические тесты Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка.

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. При выполнении межгрупповых сравнений использовали поправку Бонферрони.

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. Критерии рангов Вилкоксона применялись для анализа статистической значимости различий количественных признаков для двух независимых групп. Коэффициент корреляции Спирмена (r) был использован для выявления силы и направления корреляционной взаимосвязи двух признаков. В ряде случаев был использован критерий Кендалла (τ). Интерпретация силы связи производилась с помощью шкалы Чеддока.

Оценка силы связи между категориальными показателями выполнялась с помощью V Крамера. Относительный риск развития заболевания оценивался с помощью показателя отношения шансов (ОШ).

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 разработана методика

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; выделении ДНК фенол-хлороформным методом из клеток буккального эпителия и сухих пятен крови, с дальнейшим проведением полноэкзомного секвенирования. с последующей интерпретацией полученных результатов исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации.

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 десткого здоровья»

Структура и объем диссертации

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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Физиология формирования респираторного тракта.

В настоящее время установлено, что широкий спектр факторов роста и сигнальных молекул играет ключевую роль в механизмах, контролирующих развитие сосудов легких. Это сложный, многоэтапный процесс, который включает в себя такие стадии, как дифференцировку примитивных клеток до сосудистых предшественников, формирование примитивных сосудистых сетей, их ремоделирование с частичной регрессией и последующим ветвлением, разделение на артерии, вены и лимфатические сосуды, формирование матрикса и поддерживающих клеток, а также дальнейшее поддержание сосудистой структуры [112].

В период внутриутробного развития дыхательные пути плода заполнены околоплодными водами. Оксигенация тканей зависит от доставки кислорода через систему фетального кровообращения (оно имеет свои особенности). В частности, нормальное парциальное давление кислорода в артериальном кровообращении составляет около 35 мм рт. ст. Для взрослого человека данные показатели соответствуют состоянию гипоксии. Однако, во внутриутробном периоде, гипоксия имеет важное физиологическое значение. Относительная гипоксия способствует вазоконстрикции, которая повышает давление в легочной артерии и шунтирует кровь из малого в большой круг кровообращения, что необходимо для нормального развития сосудов легких [227]. Полноценное развитие легочной ткани зависит от пониженного кровотока и низкого содержания кислорода [215]. Это связано с тем, что наибольший этап её созревания приходится на внутриутробный период.

С 3 по 6 неделю внутриутробного развития происходит эмбриональный этап, для которого характерно начало формирования трахеобронхиального дерева. Далее с 6 по 16 неделю продолжается псевдожелезистая стадия, в результате которой сформированы все

основные отделы дыхательных путей. Однако процесс дыхания на данном этапе невозможен. С 16 по 26 неделю происходит каналикулярная фаза развития легких, в ходе которой увеличивается просвет дыхательных путей, продолжается созревание эпителия и сосудов легких. Кроме того, формируются терминальные мешочки, способные производить сурфактант. Из них впоследствии будут сформированы альвеолы. В конце этого периода возможно самостоятельное дыхание внеутробно.

С 26 по 36 неделю происходит мешотчатая стадия. В эту фазу продолжается расширение просвета дыхательных путей, созревание эпителиальных клеток и альвеолярно-капиллярной мембраны. Далее начинается заключительная альвеолярная стадия, которая продолжается вплоть до подросткового периода [240].

Легочная ткань не подвергается воздействию высоких концентраций кислорода до момента рождения, что соответствует альвеолярной фазе развития. В частности, в альвеолах образуются септальные перегородки. Для обеспечения этого процесса необходима полноценно сформированная капиллярная сеть. В этот период формируется 90% поверхности легочной ткани, обеспечивающей эффективный газообмен [215]. Слишком раннее воздействие высоких концентраций кислорода нарушает физиологический процесс формирования альвеол и подавляет ангиогенез, необходимый для обеспечения микроциркуляции в малом круге кровообращения.

В связи с этим, недоношенные новорожденные, нуждающиеся в искусственной вентиляции легких, сталкиваются с серьезной проблемой. В отсутствие респираторной поддержки невозможно компенсировать их метаболические нарушения. Однако при воздействии высокого содержания кислорода их легочная ткань не может полноценно развиваться. Таким образом, недоношенные новорожденные являются группой риска по развитию бронхолегочной дисплазии [227].

1.2 Современные представления о бронхолегочной дисплазии.

Согласно современному определению: «Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — это хроническое интерстициальное заболевание легких, развивающееся у недоношенных детей в исходе респираторного дистресс-синдрома новорожденных, диагностируемое на основании кислородозависимости в возрасте 28 суток жизни и/или 36 недель постконцептуального возраста» [8]. По данным статистики распространенность БЛД достигает 30% у младенцев с массой тела при рождении менее 1000 г [240]. Это является основной причиной длительной госпитализации, задержки физического развития, нарушения нутритивного статуса, рецидивирующих респираторных заболеваний и неонатальной смертности. Кроме того, БЛД, глубокая недоношенность и длительная кислородозависимость имеют длительные нарушения функции легких, которые могут сохраняться и в подростковом возрасте и отдаленные последствия в виде психологического дефицита, которые необходимо корректировать с помощью индивидуальных программ развития в раннем возрасте [8].

Для классической формы заболевания описаны кистозные изменения и выраженный пневмофиброз в результате воздействия механической ИВЛ на фоне потребности в высокой концентрации кислорода [8]. Такая тактика необходима в текущей ситуации, однако, способствует повреждению легочной ткани с образованием ателектазов, тяжелым эпителиальным повреждением и фиброзом. Кроме того, это приводит к гиперплазии гладких мышц дыхательных путей и изменением стенки сосудов [255]. Ранее БЛД описывалась для доношенных детей или рожденных на поздних сроках гестации. Это связано с тем, что большинство больных с экстремально или очень низкой массой тела при рождении не выживали [195].

В настоящее время классическая форма БЛД возможна в единичных случаях. Клиническая картина бронхолегочной дисплазии изменилась. Это связано с тем, что в современном мире средний гестационный возраст большинства детей с БЛД составляет 28 недель и менее [3]. То есть, у многих детей легкие находятся в каналикулярной фазе развития на момент рождения. В этот период структура легочной ткани очень незрелая. Респираторные бронхиолы, прекапилляры и слизистые железы в бронхах развиты не полностью. В клетках интерстиция недостаточно сформирован аэрогематический барьер. Кроме того, не началась продукция сурфактанта эпителиальными клетками легких [195].

Также важно, что большинство случаев (75%) приходится на детей с массой тела при рождении менее 1000 г. В связи с этим был создан термин «новая бронхолегочная дисплазия». Он включает в себя следующие фенотипы заболевания: паренхиматозное легочное заболевание, заболевание легочных сосудов и заболевание дыхательных путей. Клиническая картина варьирует и характеризуется нарушением роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения в результате воздействия различных факторов на незрелое легкое. Гистологическая картина данной формы БЛД характеризуется уменьшением числа и размера альвеол, а также сниженным числом капилляров и минимальными фиброзными изменениями [3]. Новая форма заболевания характеризуется более тяжелым альвеолярным повреждением, меньшим количеством тяжелых артериальных/артериолярных сосудистых поражений и незначительными поражениями эпителия дыхательных путей [195].

К осложнениям БЛД можно отнести хроническую дыхательную недостаточность, острую дыхательную недостаточность на фоне хронической, ателектазы, легочную гипертензию, легочное сердце, системную артериальную гипертензию, недостаточность кровообращения и белково-энергетическую недостаточность [274].

До настоящего времени не существует таргетной терапии БЛД, так как заболевание является многофакторным. В частности, значимую роль играют генетическая предрасположенность, потребность в высоких концентрациях кислорода, тяжесть повреждения легочной ткани, инфекционные осложнения, сопутствующая недостаточность питания и т. д. [236]. Наиболее значимую ассоциацию с развитием БЛД имеют такие факторы, как глубокая недоношенность и низкий вес при рождении. Около 80% детей с гестационным возрастом 22–24 недели имеют вышеупомянутый диагноз. На сроке 28 недель - только 20%. Среди младенцев с БЛД 95% имеют очень низкую (ОНМТ) или экстремально низкую массу тела (ЭНМТ). Другие перинатальные факторы риска включают в себя задержку внутриутробного развития (ЗВУР), мужской пол. Также можно отметить наличие таких факторов, как хориоамнионит у матери, определенную расовую или этническую принадлежность и курение. Однако их взаимосвязь до конца не установлена [240]. Кроме того, значимую роль могут играть генетические факторы [8].

Таблица 1. Основные отличия классической и новой форм БЛД

	Классическая форма	Новая форма
Этиология	Проведение ИВЛ с «жесткими параметрами»	Глубокая недоношенность
Патогенез	Постнатальный воспалительный процесс и фиброзирование легочной ткани вследствие волюмо- и баротравмы	Незавершенные ангио- и альвеологенез, внутриутробное воспаление
Патоморфология	Ателектазы, чередующиеся с эмфизематозными участками; гиперплазия и метаплазия эпителия, выстилающего респираторные пути; диффузное фиброзирование; гиперплазия гладкомышечных клеток; ремоделирование лёгочных сосудов	Незначительное утолщение гладкомышечного слоя клеток; меньшее количество и «упрощение» альвеол; дисморфизм артерий; невыраженный фиброз
Гестационный возраст	28–37 недель	Менее 28 недель
Масса тела при рождении	Любая	Чаще <1000 г
Развитие кислородозависимости	После рождения	Отсроченно, зачастую через несколько дней или недель после рождения («светлый» промежуток)
Характерные рентгенологические признаки	Отёк интерстициального пространства лёгочной ткани, повышенная воздушность, чередующиеся с лентообразными уплотнениями	Отсутствие гомогенности лёгочной ткани, при тяжёлой степени повышенная воздушность

1.3 Генетические факторы риска бронхолегочной дисплазии.

Генетические факторы риска также могут способствовать развитию БЛД. В связи с этим, на протяжении последних десятилетий активно ведется поиск генов-кандидатов [8]. В настоящее время в фокусе активного изучения находятся аллели, отвечающие за активность цитокинов, металлопротеиназ, антиоксидантов, факторов врожденного иммунитета, белков сурфактанта, главного комплекса гистосовместимости человека и другие. Однако до сих пор до конца не определен список наиболее перспективных из них для более подробного исследования и поиска генетических предикторов БЛД [7].

В целом, в мировом научном сообществе была проделана большая работа по выявлению наследственных факторов, связывающих определенные гены, сигнальные пути и молекулы с формированием бронхолегочной дисплазии. Общее число значимых генетических мутаций в настоящее время не определено. По данным китайских авторов, их количество может превышать 35 различных генетических вариантов [133].

Тем не менее, современные работы все же подтверждают наличие взаимосвязи между определенными генами и вероятностью формирования БЛД у недоношенных детей. В частности, наиболее изучаемыми являются мутации в генах, кодирующих АТФ-связывающие кассетные транспортеры липидов. К ним относятся ген *ABCA3*, который участвует в синтезе сурфактанта в альвеолярных клетках II типа, а также различные сурфактантные белки. Прежде всего среди них стоит выделить типы *B (SFTPB), C (SFTPC) и D (SFTPD)*. Их присутствие может быть ассоциировано с тяжелой формой неонатальных интерстициальных заболеваний легких и потенциально повлиять на формирование и течение БЛД [155]. Подобные исследования также были проведены и в российской популяции. Особое внимание было уделено полиморфизму генов *SFTP*. В ходе исследования установлено, что полиморфизм rs721917 гена *SFTPD*

ассоциирован с развитием БЛД у детей (χ2C\C-T\C-T\T=6,568; p<0,05; p=0,038; df=2). Кроме того, наличие в генотипе дикого аллеля С в гомозиготном состоянии может являться генетическим предиктором формирования хронических заболеваний легких у детей (ОШ=4,400, ДИ: 1,833–10,563) [46].

Китайские ученые установили, что мутация гена иммуноглобулин подобного вариабельного белка (*BIVM*) rs3825519 может способствовать тяжелому течению БЛД и более длительной потребности в искусственной вентиляции легких у таких пациентов [163].

В ходе различных исследований получены следующие результаты: у новорожденных с БЛД наблюдалась избыточная передача аллеля А rs4351 в гене ангиотензин-превращающего фермента. Данный генотип также идентифицирован у родителей. Более того, было обнаружено, что маркер, расположенный ниже гена сурфактантного белка D, rs1923537, обладает повышенной трансмиссией от родителей недоношенным детям, у которых был диагностирован респираторный дистресс-синдром, что увеличивает риск развития БЛД [206]. Кроме того, в полногеномном исследовании, изучавшем 418 недоношенных детей, был выделен ген *SPOCK2*. Наиболее значимый его полиморфизм (rs1245560, p=1,66×10-7) подтвержден как при индивидуальном генотипировании, так и в репликационной популяции (p=0,002). Точное картирование подтвердило наличие ассоциации нуклеотидного варианта rs1245560 с бронхолегочной дисплазией как в европеоидной, так и в африканской популяциях со скорректированным отношением шансов 2,96 (95% ДИ [1,37–6,40]) и 4,87 [1,88–12,63] соответственно [122].

В другой российской работе были определены не только генетические факторы риска формирования БЛД, но и те, что имеют протективный эффект. В частности, нуклеотидный вариант rs12489516 в гене *CPA3* превалировал у недоношенных пациентов контрольной группы, у которых не сформировалась БЛД. Проведенный статистический анализ

продемонстрировал, что шансы развития бронхолегочной дисплазии у новорожденных с таким нуклеотидным вариантом в гене *CPA3* в 4,5 раза ниже. На основании этого данный нуклеотидный вариант можно отнести к защитным факторам, предотвращающим формирование заболевания. Более того, статистически значимый результат был также получен для нуклеотидного варианта rs45488997 в гене *CTGF*. Однако он превалировал у новорожденных, сформировавших БЛД. Шансы развития бронхолегочной дисплазии у данных пациентов были в 1,5 раза выше. Этот факт позволяет отнести его к факторам, наоборот, предрасполагающим к формированию заболевания [8].

Кроме того, потенциальную роль могут играть гены *TLR5* и *PTPN22*. Мембранный белок – толл-подобный рецептор *TLR5* - участвует в противовоспалительном ответе. Его функционал не ограничивается системой дыхания, однако он является важной частью каскада реакций при активации врожденного иммунитета в легочном эпителии. Он участвует в распознавании флагеллина, компонента клеточной стенки грамотрицательных бактерий. В экспериментальной модели на мышах при стимуляции *TLR5*-рецепторов наблюдалось предотвращение фиброза легких [161]. Кроме того, нуклеотидный вариант rs5744174 в гене *TLR5* у недоношенных детей был ассоциирован с бронхиолитом, вызванным респираторно-синцитиальным вирусом [222].

Ген *PTPN22* кодирует лимфоидспецифическую тирозинфосфатазу. Нуклеотидный вариант rs2476601 является одним из наиболее значимых генетических факторов риска развития аутоиммунных заболеваний человека [196]. Он высоко экспрессируется на антиген-презентирующих клетках [93]. Белок, кодируемый данным геном, регулирует порог активации Т-клеточных рецепторов. [8]. Было установлено, что нуклеотидный вариант rs2476601 в гене *PTPN22* ассоциирован с отторжением трансплантата при пересадке легких [83].

Тем не менее, несмотря на все проведенные работы, в настоящее время клиническое применение результатов изучения генетической предрасположенности требует дальнейших исследований для получения большего количества достоверных данных.

Таким образом, эндогенные механизмы развития БЛД нуждаются в дальнейшем изучении для выявления предикторов её развития в раннем неонатальном периоде. На современном этапе не определены все генетические варианты, которые можно рассматривать в качестве факторов риска развития БЛД. Кроме этого, потенциальные «протективные фенотипы» также требуют дальнейшего изучения.

1.4 Биологические маркеры как предикторы формирования бронхолегочной дисплазии.

Стратификацию риска развития бронхолегочной дисплазии для недоношенных новорожденных необходимо проводить на максимально раннем этапе сразу после рождения ребенка. Это важно с точки зрения разработки тактики дальнейшего таргетного ведения пациента. На данный момент врачам приходится принимать решение больше на основании клинических критериев и функциональных исследований. Однако в настоящее время определены биомаркеры, которые потенциально могут помочь в выборе госпитальной тактики ведения ребенка на более раннем этапе [146]. К ним относятся, прежде всего, такие показатели, как ангиопоэтин-1, ангиопоэтин-2, эндостатин, фактор роста соединительной ткани, молекула клеточной адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток 1, тромбоцитарный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов A и D, тромбоспондин, трансформирующий фактор роста бета, интерлейкин-8, фактор роста фибробластов и другие. Однако необходимы дальнейшие исследования для выделения наиболее достоверных и значимых

показателей с целью выявления предикторов формирования БЛД и, возможно, выявления потенциально новых методов терапии.

1.4.1 Ангиопоэтин 1 (Анг-1)

Ангиогенез имеет решающее значение для развития легких [166]. Анг-1 представляет собой лиганд рецепторной тирозинкиназы Tie215, экспрессируемой на эндотелиальных и эпителиальных клетках [232]. Передача сигналов Анг-1 через рецептор Tie2 регулирует формирование сосудов. Этот процесс достаточно хорошо изучен при развитии легочной гипертензии, однако его проангиогенная значимость в созревании легочной ткани до конца не установлена [125].

Анг-1 является одним из наиболее изучаемых маркеров. Он опосредованно влияет на развитие, созревание и стабилизацию сосудистой стенки [242]. В ходе лабораторных исследований установлено, что при рождении наблюдается низкая концентрации Анг-1, которая со временем прогрессивно увеличивается. Ангиопоэтин 2 (Анг-2), наоборот, изначально представлен в избыточном количестве с постепенным снижением в течение времени. Переключение экспрессии с Анг-1 на Анг-2 необходимо для созревания сосудистой системы, необходимой для нормального развития легочной ткани. Нарушение этого процесса приводит, в первую очередь, к дилатации и истончению альвеолярной стенки, а также расширению легочной артерии [125]. В лабораторных исследованиях с использованием грызунов подтверждено, что уровень Анг-1 значительно ниже, а плотность сосудов легких меньше в группе с экспериментально смоделированной БЛД [160]. В связи с полученными данными этот маркер активно изучается у недоношенных детей.

В частности, в недавнее исследование были включены 102 ребенка (гестационный возраст $\leq$ 32 недель). В данной когорте у 28 детей в первой группе диагностирована БЛД, а у 74 отсутствовали признаки заболевания

(2 группа). У всех пациентов произведено измерение уровней Анг-1 и эндостатина в пуповинной крови с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) [177]. Функция эндостатина, в отличие от Анг-1, заключается в ингибировании ангиогенеза [242]. В ходе работы было установлено, что у недоношенных детей, у которых впоследствии развилась БЛД, уровни Анг-1 были значительно ниже, чем в группе недоношенных детей без БЛД ($p < 0,001$). Уровни эндостатина в плазме пуповинной крови у детей, сформировавших БЛД были значительно выше, чем в группе детей без данного заболевания ($p < 0,001$). У детей с БЛД концентрация Анг-1 в плазме пуповины отрицательно коррелировала с уровнем эндостатина ($r = -0,48$; $p = 0,008$). Таким образом, у недоношенных новорожденных низкий уровень Анг-1 и высокий уровень эндостатина в плазме пуповинной крови может являться предиктором развития БЛД [177]. Кроме того, как значимый маркер, возможно рассмотреть не только изолированное количество Анг-1 и эндостатина, но и их соотношение [211, 242].

В работе Do-Hyun Kim et al также продемонстрировано, что соответствующие показатели могут коррелировать с частотой формирования легочной гипертензии (ЛГ) у детей с БЛД. Исследование также включало недоношенных детей менее 30 недель гестации с тяжелой БЛД без ЛГ, легкой БЛД и условно здоровых по рассматриваемой патологии. В данном проспективном исследовании установлено, что новорожденные с последующим формированием ЛГ подвергались наиболее агрессивному респираторному лечению в течение более 1 месяца после рождения среди всех детей. Уровень эндостатина и соотношение эндостатина к Анг-1 на 7-й день жизни были достоверно выше в группе с ЛГ. Отношение эндостатина к Анг-1 в первый день также было значительно выше в группе ЛГ по сравнению с остальными группами (медиана 31,8 против 11,3) [145].

Кроме того, значимым предиктором формирования БЛД является отношение количества Анг-1 к Анг-2. Так, показано, что недоношенные

дети, у которых развивается бронхолегочная дисплазия, демонстрируют снижение данного показателя в течение первых 15 суток жизни. Схожие данные также получены в группе умерших младенцев, родившихся ранее срока 30 недель гестации [243].

Таким образом, для недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией характерно снижение ангипоэтина 1. В связи с этим, его дальнейшее изучение как предиктора формирования БЛД является перспективным.

1.4.2 Ангиопоэтин 2 (Анг 2)

Ангиопоэтин 2 является антагонистом ангиопоэтина 1. Он продуцируется клетками эндотелия. Однако в последнее время также установлена способность меланомы к его производству [197]. Анг-1 и Анг-2, хотя и не являются частью семейства факторов роста эндотелия сосудов (VEGF), потенцируют его действие, особенно тип А. В целом, экспрессия Анг-2 индуцируется как гипоксией, так и вышеупомянутым VEGF-A. Анг-1 действует синергически с VEGF-A, стимулируя ангиогенез, а Анг-2, напротив, является антагонистом и в отсутствие фактора роста эндотелия сосудов, предположительно, дестабилизирует или способствует регрессу кровеносных сосудов. Помимо этого он усиливает сосудистую проницаемость и вызывает апоптоз эндотелиальных клеток [201].

Продукция Анг-2 индуцируется при массивном кислородном воздействии на легочную ткань. Он играет значимую роль в патогенезе окислительного повреждения, гибели эпителиальных клеток и развитии воспаления. Анг-2 является мощным стимулятором некроза эпителия при гипероксии и его уровень увеличивается в биологических жидкостях новорожденных с БЛД [79]. Более высокие концентрации Анг-2 в аспирате трахеи ассоциированы с развитием бронхолегочной дисплазии, а также повышенными показателями смертности у недоношенных новорожденных,

получающих респираторную поддержку. Установлено, что использование дексаметазона снижает концентрацию Анг-2 [56]. Кроме того, было выявлено, что изменения содержания Анг-1 и Анг-2 коррелируют не только с БЛД, но и с ретинопатией новорожденных (РН). Отмечается снижение Анг-1 в данной группе детей. В то же время Анг-2 повышен в трахеальных аспиратах и в стекловидной жидкости глаз новорожденных с БЛД и прогрессирующей РН. Подобные исследования были неоднократно проведены в различных странах мира. В большинстве работ младенцы, родившиеся на сроке гестации менее 30 недель, у которых впоследствии развилась БЛД средней тяжести, а также в группе умерших с симптомами, указывающими на наличие данной патологии, имели значительно более высокий Анг-2 в аспирате из трахеи уже на 1-й, 7-й и 10-й день жизни. Среди младенцев с ретинопатией, средний гестационный возраст которых при рождении которых составлял 24,2 недели, имели значительно более высокие уровни Анг-1 и Анг-2 в стекловидном теле по сравнению с группой контроля. Важно, что степень увеличения Анг-2 была намного больше, чем Анг-1. Эти исследования демонстрируют, что как при БЛД, так и при РН антиангиогенная активность более выражена, чем проангиогенная. Таким образом, этот дисбаланс может способствовать аномальному образованию сосудов не только в легких, но и в глазном аппарате. Это важно, так как аномальное развитие сосудов сложно диагностировать в легких живого человека, а сетчатка доступна для визуального осмотра [226].

Таким образом, для новорожденных с бронхолегочной дисплазией характерно повышение уровня ангиопоэтина-2. Подобные изменения также могут наблюдаться у детей с ретинопатией недоношенных. В связи с этим, ангиопоэтин-2 может быть рассмотрен в качестве потенциального прогностического маркера формирования БЛД и требует дальнейшего изучения его пороговых значений у недоношенных детей.

1.4.3 Фактор роста соединительной ткани (ФРСТ), Connective Tissue Growth Factor (CTGF)

Фактор роста соединительной ткани (ФРСТ) представляет собой секретируемый белок семейства CCN. Под данной аббревиатурой подразумевается название трех первоначальных членов, которые включают белки Cysteine-rich 61 (Cyr61/CCN1), CTGF/CCN2, Nephroblastoma overexpressed (Nov/CCN3). Он представляет собой протеин внеклеточного матрикса, богатый цистеином, который состоит из четырех доменов или модулей [44]. Его синтез стимулирует трансформирующий фактор роста-β.

Фактор роста соединительной ткани регулирует такие клеточные функции, как пролиферацию, миграцию, адгезию, дифференцировку и синтез белков внеклеточного матрикса в различных органах и тканях. Кроме того, ФРСТ участвует в процессах ангио-, хондро- и остеогенеза, заживления ран, фиброза и онкогенеза. Его повышенная экспрессия наблюдается, прежде всего, при патологических состояниях, связанных с фиброзом [44].

В экспериментальных исследованиях продемонстрирована роль ФРСТ, в том числе, в развитии и прогрессировании легочного фиброза. Этот процесс развивается за счет активации коллагена I типа. В эксперименте с использованием лабораторных мышей было установлено, что повышение ФРСТ с 1 по 14 дни постнатального периода приводит к утолщению альвеолярных перегородок и последующему нарушению их формирования. Этот показатель коррелирует с повышенной дифференцировкой миофибробластов и дезорганизованным отложением эластических волокон в альвеолярных перегородках. Увеличенная экспрессия ФРСТ также тормозит образование альвеолярно-капиллярной сети. Таким образом, результаты данного исследования демонстрируют, что сверхэкспрессия ФРСТ нарушает альвеологенез и образование капилляров и индуцирует фиброз в критический период альвеолярного развития [262]. В связи с этим, существует гипотеза, что ФРСТ

способствует развитию бронхолегочной дисплазии. Это связано с тем, что его повышенная экспрессия в клетках альвеолярного эпителия способствует нарушению формирования альвеол, а также вызывает ремоделирование сосудов и последующую легочную гипертензию [44].

Таким образом, патофизиологическая роль ФРСТ позволяет сделать предположение о его роли в формировании бронхолегочной дисплазии. Однако данная гипотеза требует дальнейших исследований для её подтверждения.

1.4.4 Молекула адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток 1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1(PECAM-1))

Молекула адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток 1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule (PECAM-1) или CD31) представляют собой трансмембранный белок типа I с шестью доменами Ig C2-set. PECAM-1 экспрессируется как лейкоцитами, так и эндотелиальными клетками. Гомофильные взаимодействия между лейкоцитарными и эндотелиальными PECAM-1 необходимы для трансэндотелиальной миграции лейкоцитов [234]. То есть, молекулы адгезии способствуют их проникновению через межклеточные контакты в субэндотелиальный слой сосудистой стенки. Также они реализуют передачу сигналов, ведущих к активации эндотелиоцитов. Некоторые из этих реакций с участием PECAM-1, ICAM-1, VCAM-1, вероятно, активируются при повреждении межклеточных контактов [43].

Адгезия лейкоцитов к активированным эндотелиальным клеткам опосредует как гомеостатический, так и связанный с воспалением транспорт этих клеток. Этот процесс происходит в несколько этапов, которые включают в себя роллинг, обратимую адгезию и экстравазацию. В этих каскадных взаимодействиях участвуют структурно и функционально различные классы молекул адгезии. В целом, они важны для

проникновения лейкоцитов как в лимфоидные, так и нелимфоидные ткани [234].

Кроме того, PECAM-1 принимает непосредственное участие в процессе диапедеза лейкоцитов между эндотелиальными клетками [167]. Синтез PECAM-1 первоочередно регулируется в сосудистой сети. Эти белки способствуют поддержанию целостности сосудов в покоящихся клетках, а также играют роль в восстановлении их стенки в результате травматизации. На фоне искусственной вентиляции легких происходит интенсивное повторяющее циклическое открытие и закрытие альвеол, а также оказывается повышенное напряжение на эндотелиальные клетки легочных капилляров [253]. Генерируемая сила передается через элементы цитоскелета к местам межклеточного сцепления. В ответ на это воздействие PECAM-1 активирует нижестоящие сигнальные пути и интегрины на базальной мембране клеток. Подобное чрезмерное механическое воздействие вызывает прогрессивные изменения структуры и постепенно приводит к потере реактивности молекул клеточной адгезии тромбоцитов и эндотелия.

В настоящее время существуют экспериментальные данные, подтверждающие участие механической вентиляции в активации воспаления эндотелия легких. Восстановление после острого повреждения легочной ткани требует, прежде всего, неповрежденного эндотелиального барьера для обеспечения надлежащего удаления жидкости с целью предотвращения развития отека легких [253]. Для изучения этого вопроса было проведено сравнительное посмертное морфологическое исследование легких недоношенных детей, умерших в результате БЛД и других причин. Легочная ткань в группе детей с БЛД была более незрелой. Кроме того, эти новорожденные провели больше дней на искусственной вентиляции легких и дополнительной кислородной поддержке, чем группа контроля. Однако смерть наступила в аналогичном постконцептуальном возрасте в обеих группах. Уровень белка PECAM-1 и мРНК был снижен в

группе с БЛД. Иммуногистохимическое исследование показало, что у данных детей наблюдалось снижение интенсивности окрашивания и аномальное распределение альвеолярных капилляров. Дисморфные сосуды чаще располагались внутри утолщенных альвеолярных перегородок. В группе с БЛД также наблюдалось снижение фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), включая мРНК VEGF по сравнению с контрольной группой. Кроме того, отмечалось снижение количества других ангиогенных рецепторов. Таким образом, исследователи пришли к выводу, что дети с летальным исходом в результате БЛД имели аномальные альвеолярные микрососуды. Одной из причин этого являлось нарушение экспрессии ангиогенных факторов роста и их рецепторов [80].

В целом, большинство исследований, изучающих рассматриваемые факторы у недоношенных детей и лабораторных животных с бронхолегочной дисплазией отмечают на фоне уменьшения количества капилляров и мелких легочных артерий снижение количества молекул адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток 1 (PECAM-1) [129]. В частности, было проведено посмертное исследование образцов легочной ткани в двух группах недоношенных детей: первой группе - находившихся на искусственной вентиляции легких, умерших между 23 и 29 неделями («кратковременная вентиляция») и второй группе - находившихся на искусственной вентиляции легких, умерших между 36 и 39 неделями («длительная вентиляция») постконцептуального возраста. В легких детей, находящихся на ИВЛ более длительное время (2 группа), наблюдалось значительное (более чем в два раза) повышение объема паренхимы и увеличение на 60% общего объема легочного микрососудистого эндотелия по сравнению с детьми 1 группы. Данные показатели коррелировали с увеличением количества PECAM-1 на 60%. Такое значимое расширение легочной микрососудистой сети в вентилируемых легких было, по крайней мере частично, обусловлено быстрой пролиферацией эндотелиальных клеток. Микрососудистая сеть легких была незрелой, сохраняя

мешотчатую архитектуру. Таким образом, в микроциркуляторном русле дыхательной системы у недоношенных детей, находящихся на ИВЛ, наблюдался выраженный ангиогенез, который коррелировал с увеличением воздухообменной паренхимы легких. Эти результаты позволяют предположить, что замедление ангиогенеза микрососудов может повлиять на развитие БЛД [27].

Таким образом, увеличение содержания молекул адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток 1 (PECAM-1) коррелирует с частотой формирования БЛД в исследованиях in vivo и in vitro. В связи с этим, данный биомаркер может быть рассмотрен в качестве потенциального предиктора развития бронхолегочной дисплазии.

1.4.5 Тромбоцитарный фактор роста (Platelet-derived growth factor (PDGF))

Фактор роста тромбоцитов (Platelet-derived growth factor (PDGF)) представляет собой семейство димерных изоформ, воздействующих преимущественно на клетки соединительной ткани. Первоначально он был описан как составная часть тромбоцитов. Однако позже было установлено, что хотя α-гранулы тромбоцитов и являются основным местом накопления PDGF, он также продуцируется многими другими типами клеток [126]. Факторы роста тромбоцитов представляют собой димеры полипептидных цепей A и B, которые связываются с двумя рецепторами тирозинкиназами, PDGF-Rα и PDGF-Rβ. PDGF являются значимым митогенным фактором для клеток соединительной ткани. Однако PDGF-A экспрессируется эпителиальными клетками развивающихся легких [225].

Тромбоцитарный фактор роста стимулирует созревание клеток-мишеней и влияет на хемотаксис. PDGF также воздействует на дифференцировку различных типов клеток. В связи с этим, он играет важную роль в период эмбрионального развития. Однако его функция не теряет актуальность и после рождения. В постнатальном периоде

основными задачами тромбоцитарного фактора роста являются стимуляция заживления ран и поддержание гомеостаза соединительной ткани [126].

Передача сигналов PDGF также участвует в патогенезе различных пролиферативных заболеваний. В частности, онкопатологии, атеросклероза и рестеноза, а также фиброза [149]. В экспериментах на животных было установлено, что дефицит данного маркера приводит к дефекту миофибробластов легочной ткани и в последующем к нарушению формирования альвеол [119]. Далее, в связи с полученными данными, было проведено изучение мезенхимальных стромальных клеток трахеального аспирата 25 недоношенных детей (средний возраст 27,7 недель гестации), у 13 из которых была диагностирована БЛД. В исследуемой группе продемонстрирована более низкая экспрессия мРНК и белков PDGFR-α и PDGFR-β, а также снижение миграции к изоформам PDGF. В легких младенцев с летальным исходом в результате БЛД наблюдалось утолщение стенок альвеол и малое количество PDGFR-α-положительных клеток в дисморфных альвеолярных перегородках. Аналогичным образом, в легких новорожденных мышей, подвергшихся гипероксии, наблюдалась более низкая экспрессия PDGFR-α и PDGFR-β со значительным уменьшением объема PDGFR-α-положительных кончиков альвеол.

Таким образом, в трахеальном аспирате младенцев с БЛД обнаружены стабильные изменения в экспрессии гена PDGFR, которые способствуют гипоальвеоляризации. Эти данные демонстрируют, что дефектная передача сигналов PDGFR может являться предиктором формирования БЛД у детей [193].

Различные исследования, проведенные как на лабораторных животных, так и с участием человека демонстрируют, что передача сигналов PDGF не только влияет на формирование альвеолярных септ, но и значительно воздействует на микрососудистую структуру в поврежденном легком недоношенных новорожденных. Такая ассоциация в дальнейшем

может стать основой для таргетной терапии [182]. Кроме того, в экспериментах на мышах с дефицитом PDGF-A было установлено, что изменения в легочной ткани сохраняются во взрослом возрасте. В частности, характерно расширение альвеол и увеличение дыхательного объема [118].

Таким образом, уменьшение количества PDGF ассоциировано с нарушением процесса формирования альвеол, а также наличием дефектов микрососудистой сети. В связи с этим, низкая экспрессия тромбоцитарного фактора роста может быть рассмотрена в качестве предиктора формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

1.4.6 Фактор роста эндотелия сосудов A (vascular endothelial growth factor (VEGF-A))

Факторы роста эндотелия сосудов – это значимые ангиогенные факторы, которые продуцируются макрофагами, фибробластами, гепатоцитами, эндотелиальными и другими типами клеток. Они участвуют в активации, пролиферации, миграции и дифференцировке клеток эндотелия кровеносных и лимфатических сосудов, взаимодействуя с ними через специфические тирозинкиназные рецепторы (VEGFR) [47]. Группа VEGF состоит из: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и плацентарного фактора роста (Placental growth factor — PlGF). VEGF-A является наиболее изученным пептидом из семейства VEGF. Изначально его описывали как фактор, улучшающий проницаемость эндотелиальных клеток. В дальнейшем было установлено, что, помимо этого, он оказывает существенный ангиогенный эффект и участвует в процессе нормального и патологического роста сосудов [34].

Нормальное развитие легочных сосудов является результатом сложного взаимодействия фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ангиопоэтинов и др. Повреждение легочной ткани в стадии активного созревания, возникающее вследствие гипероксии или искусственной

вентиляции легких, приводит к нарушению развития сосудистого русла. Оно может варьироваться от изолированного повреждения микрососудов при легкой степени до обширного микрососудистого нарушения при более тяжелой. В патогенезе данного процесса изменение факторов роста сосудов играет определенную роль. В экспериментах на лабораторных животных отмечено значимое снижение содержания VEGF. Важно, что на этапе восстановления сосудов поврежденной легочной ткани наблюдается, наоборот, повышение концентрации VEGF. Подобные изменения также присутствуют в легких у недоношенных детей, однако колебания менее выражены. Полученные данные стали основой для дальнейших исследований.

При изучении недоношенных новорожденных, которые сформировали бронхолегочную дисплазию, установлено, что концентрация VEGF, в целом, ниже по сравнению с контрольной группой [100]. Таким образом, как и в случае с PECAM 1, большинство исследований, изучающих ангиогенные факторы у недоношенных детей и лабораторных животных с бронхолегочной дисплазией, отмечают уменьшение количества капилляров и мелких легочных артерий на фоне снижения фактора роста эндотелия сосудов [129].

Ингибирование VEGF или повреждение его рецептора способствует значимому нарушению формирования как воздушных полостей, так и сосудистой сети в экспериментальной модели бронхолегочной дисплазии и легочной гипертензии [36]. Важно, что по данным проведенного исследования, способ родоразрешения, раса, пол, антенатальное введение стероидов, наличие хорионамнионита, сепсиса или задержки внутриутробного развития не влияют на уровни VEGF у недоношенных детей [169].

В своей работе Lassus и др. продемонстрировали, что увеличение концентрации VEGF в легких у младенцев предполагает одну из ведущих ролей этого фактора роста как часть физиологии развития недоношенных.

В частности, под наблюдением находились 44 ребенка со средним гестационным возрастом 27,3 недели. Авторы отметили высокую экспрессию VEGF в трахеальной жидкости с прогрессивным ежедневным увеличением. В то же время его концентрация в плазме оставалась неизменной. Однако у пациентов, у которых сформировалась БЛД, в период наблюдения зафиксированы более низкие уровни VEGF. Важно, что данные показатели не были ассоциированы с гестационным возрастом [152].

В другой работе Bhatt et al. сравнили недоношенных детей с летальным исходом в результате БЛД, с доношенными детьми, умершими от внелегочных причин, однако подвергшихся кратковременному воздействию дополнительного кислорода и искусственной вентиляции легких. Иммуногистохимическое исследование экспрессии VEGF у детей из первой группы выявило снижение уровня белка VEGF в легких, особенно в областях с утолщенными альвеолярными перегородками. Эти данные свидетельствуют о том, что снижение уровня VEGF может играть роль в торможении развития легочной микроциркуляции при БЛД. Эти выводы были сделаны на основании того, что у младенцев из исследуемой группы наблюдались аномальные альвеолярные микрососуды [190].

Кроме того, ЭНМТ при рождении и пониженное потребление калорий также способствуют развитию БЛД. Установлено, что субоптимальное питание также отрицательно влияет на экспрессию VEGF в легких у новорожденных крыс на искусственном вскармливании, подвергнутых гипероксии [57]. Отмечено, что при обогащении питания пробиотиками или полиненасыщенными жирными кислотами возможно улучшение показателей [57, 272]. Более того, в одной работе также продемонстрировано, что добавление полиненасыщенных жирных кислот омега-3 (ПНЖК ω-3) ассоциировано с профилактическим эффектом в отношение легочной гипертензии на фоне БЛД. В частности, полученные данные коррелировали с уровнями VEGF и особенно VEGF-A [272].

Таким образом, снижение экспрессии фактор роста эндотелия сосудов А характерно для недоношенных детей на фоне формирования бронхолегочной дисплазии. Учитывая тот факт, что уменьшение его концентрации коррелирует не с гестационным возрастом, а с клиническим исходом, это маркер может быть рассмотрен в качестве предиктора развития БЛД.

1.4.7 Фактор роста эндотелия сосудов D (vascular endothelial growth factor (VEGF-D))

При исследовании недоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией обычно изучают концентрацию фактора роста эндотелия сосудов без учета его типа. В последнее время наиболее актуальным в данной группе становится VEGF-A. Однако изучение VEGF-D также может являться перспективным в отношение ассоциации с развитием БЛД.

Фактор роста эндотелия сосудов D (VEGF-D), также известный как c-fos-индуцированный фактор (FIGF), локализуется преимущественно в опухолевых клетках. Однако помимо этого он экспрессируется в сердце, легких, скелетной мускулатуре и тонкой кишке [34]. VEGF-D участвует в процессах ангиогенеза, лимфангиогенеза и способствует росту клеток эндотелия [173]. VEGF-D и VEGF-A имеют схожие функции. Однако на биохимическом уровне VEGF-D индуцирует фосфорилирование тирозина и фосфолипазы C-γ медленнее и менее эффективно, чем VEGF-A на ранних этапах. Однако, он имеет более продолжительный эффект и становится так же активен, как VEGF-A, через 60 минут. VEGF-D активирует протеинкиназы 1 и 2, регулируемые внеклеточными сигналами, с аналогичной эффективностью, но с более медленной кинетикой по сравнению с VEGF-A [140].

Таким образом, учитывая схожий механизм действия VEGF-A и VEGF-D, оба эти маркера возможно рассматривать в качестве предикторов формирования бронхолегочной дисплазии.

1.4.8 Тромбоспондин-1

Тромбоспондины представляют собой кальций-связывающие гликопротеины, которые подвергаются вре́менным или долгосрочным взаимодействиям с другими компонентами внеклеточного матрикса. Они имеют общие свойства с цитокинами, адаптерными белками и шаперонами. Эти гликопротеины модулируют организацию коллагеновых фибрилл, а также связывают и локализуют множество факторов роста или протеаз. На поверхности клеток тромбоспондины взаимодействуют с большим количеством рецепторов и активируют клеточно-зависимую передачу сигналов. Благодаря такому механизму действия они способствуют заживлению ран и ангиогенезу, формированию сосудистой стенки, соединительной ткани и синаптогенезу [53].

Наиболее изученным членом семейства является тромбоспондин-1, который участвует в агрегации тромбоцитов, воспалительной реакции и регуляции ангиогенеза во время восстановления поврежденных тканей и процесса роста опухоли. Многие из этих свойств характерны также для тромбоспондина-2, который играет важную роль в формировании внеклеточного матрикса соединительной ткани. Также активно ведутся исследования в отношение тромбоспондина 5 - белка хрящевого олигомерного матрикса. Он экспрессируется, прежде всего, в хрящевой и некоторых других соединительных тканях и играет роль в прикреплении, дифференцировке и соединении хряща и соединительной ткани. Наименее изученными являются тромбоспондины 3 и 4 [52].

Тромбоспондин-1 представляет собой антиангиогенный белок внеклеточного матрикса, известный как супрессор метастазирования с хемотаксическими свойствами. Он продуцируется несколькими типами клеток легких, а также макрофагами и тромбоцитами в ответ на множественные повреждения. Также ранее было установлено, что его

уровень в легких увеличивается у недоношенных детей на искусственной вентиляции.

Для более глубокого понимания этого механизма были изучены материалы аутопсии двух групп глубоко недоношенных детей: умерших в возрасте менее 28 дней (группа раннего повреждения легких) и умерших в возрасте более 28 дней. Во второй группе наблюдалась повышенная диффузная экспрессия тромбоспондина-1, а также увеличение TGF-β, активное отложение коллагена, нитрование белка и активация макрофагов. В первой группе, наоборот, экспрессия тромбоспондина-1 была низкой и ограничивалась периваскулярной областью [99]. В связи с полученными данными существует гипотеза о том, что изменения концентрации тромбоспондина-1 может являться одной из этиологических причин БЛД. Для её подтверждения была использована модель повреждения легких блеомицином у неонатальных крыс с классической формой бронхолегочной дисплазии. В результате были выявлены нарушения альвеоляризации, признаки окислительного повреждения, снижение образования NO и формирование легочной гипертензии [99].

В другом исследовании повышенная экспрессия тромбоспондина-1 в вентилируемых легких была подтверждена с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Наибольшие концентрации наблюдались преимущественно во внутрисосудистых тромбоцитах и агрегатах фибрина. Наряду с этим наблюдалась пониженная экспрессия генов проангиогенного ангиогенина и мидкина, а также фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), рецептора VEGF-2 и ангиопоэтина TEK/Tie-2. В связи с полученными данными было высказано предположение, что кратковременная вентиляция легких демонстрирует переход от традиционных ангиогенных факторов роста к альтернативным. Этот ангиогенный сдвиг может приводить к изменениям развития сосудов и, следовательно, способствовать нарушению формирования альвеол у недоношенных новорожденных с БЛД [103].

Таким образом, учитывая патофизиологическую роль тромбоспондина-1 в формировании легочной ткани, необходимо его дальнейшее изучение для понимания его роли в формировании БЛД.

1.4.9 Трансформирующий фактор роста бета (Transforming growth factor beta (TGF- β))

Семейство трансформирующих факторов роста бета включает в себя 33 полипептида. Самыми изученными из них являются три изоформы TGF-β, активины, узловые и костные морфогенетические белки, а также различные факторы роста и дифференцировки. Трансформирующий фактор роста β (TGF-β) представляет собой бифункциональный регулятор, который может как ингибировать, так и стимулировать клеточную пролиферацию. Наиболее подробно его ингибирующая активность описана для эпителия клеток, однако может проявляться и в любом другом их типе. Кроме того, бифункциональная природа активности TGF-β была дополнительно подтверждена в большом количестве клеточных систем и биологических реакций. Этот фактор регулирует множество процессов в физиологии, а нарушение передачи сигналов TGF-β значимо в патогенезе таких заболеваний, как болезни соединительной ткани, фиброз и онкопатология [178].

Кроме того, он необходим для органогенеза и гомеостаза легких, о чем свидетельствуют данные, полученные с использованием генно-инженерных мышей. TGF-β имеет решающее значение для эпителиально-мезенхимальных взаимодействий во время морфогенеза ветвления легких и альвеоляризации. Экспрессия и активация трех изоформ лиганда TGF-β в органах дыхания регулируются с помощью множества механизмов. Легкие структурно подвержены воздействию внешних патогенов, а также склоны к частым воспалениям, аллергическим реакциям и канцерогенезу. Повышение регуляции лигандов TGF-β наблюдается при самых распространенных заболеваниях, например, фиброз, эмфизема,

бронхиальная астма и онкопатология. Также данный полипептид регулирует множество клеточных процессов, таких как ингибирование роста различных эпителиальных клеток, дифференцировка альвеолярного эпителия, активация фибробластов и организация внеклеточного матрикса. Эти эффекты тесно связаны с ремоделированием тканей при фиброзе и эмфиземе легких [209].

В лабораторных исследованиях с использованием мышей с удалением различных изоформ TGF-β, было подтверждено значимое отличие их функций. У грызунов с дефицитом TGF-β1 наблюдается развитие системного воспалительного синдрома, а в легких описан генерализованный периваскулит или интерстициальная пневмония. Мыши с нулевым TGF-β2 имеют постнатальные дефекты легких с коллапсом дистальных отделов дыхательных путей [213]. Дефицит TGF-β3 приводит к формированию альвеолярной гипоплазии и утолщению мезенхимы [141].

В другой работе были изучены эффекты высоких концентраций кислорода на активность трансформирующего фактора роста. После воздействия 85% O_2 первичные альвеолярные клетки II типа были более восприимчивы к апоптозу, индуцированному TGF- β. Важно, что первичные гладкомышечные клетки легочной артерии в данной ситуации не были вовлечены в патологический процесс. Воздействие на первичные фибробласты легких 85% O_2 значительно усиливало стимулируемую TGF-β выработку субъединицы альфа-1 коллагена I типа, тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, тропоэластина и тенасцина-С. Эти данные продемонстрировали, что гипероксия существенно влияет на передачу сигналов TGF- β/ костный морфогенетический белок в легких. В первую очередь, это нарушение воздействует на процессы формирования септ и последующую альвеоляризацию [60]. Учитывая двойственность эффектов TGF- β, его влияние на развитие легких человека будет напрямую зависеть от его количества. При дефиците в антенатальном периоде наблюдается гипоплазия легких, агенезия сосудов, нарушение ветвления и

симплификация альвеол. При его избытке отмечается нарушение формирования септ, уменьшение числа альвеол, интерстициальный фиброз и повышение числа миофибробластов.

В настоящее время имеется множество доказательств, подтверждающих связь между искусственной вентиляцией и измененной активацией TGF-β в легких [84]. Показаны значимые корреляции активности респираторной поддержки и уровня TGF-β1 у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом [263]. К сожалению, большинство работ, посвященных трансформирующему фактору роста бета, проведены с использованием лабораторных животных. Клинические данные, касающиеся недоношенных детей, в настоящее время очень ограничены.

При исследовании амниотической жидкости, полученной в результате преждевременных родов (средний срок гестации 28 недель) продемонстрирована значимость TGF-β в качестве маркера БЛД. Данное исследование включало в себя, в том числе, женщин с хориоамнионитом (ХА). Концентрации TGF-β1 и ИЛ-6 в околоплодных водах коррелировали со степенью тяжести хориоамнионита, по данным гистологического исследования ($p < 0,0001$). Наличие комбинации БЛД и ХА было ассоциировано со значительно более высокими концентрациями TGF-β1 и ИЛ-6 в амниотической жидкости, чем наличие изолированного БЛД без ХА или отсутствие того и другого ($p < 0,0001$). Как концентрация TGF-β1 , так и ИЛ-6 коррелировали с продолжительностью кислородотерапии у новорожденных ($p < 0,0001$) [134].

Кроме того, в другой работе проведено изучение содержимого, полученного после бронхоальвеолярного лаважа у недоношенных детей. Срок гестации составлял менее 34 недель. Уровни TGF-β1 (47+/-15 мкг/мл против 34+/-13 мкг/мл) и ИЛ-8 (54+/-16 мкг/мл против 28+/-13 мкг/мл) в группе с БЛД были значительно выше, чем в группе детей без БЛД ($p<0,01$). Повышение этих маркеров может быть ассоциировано с

нарушением формирования легочной ткани и последующим развитием БЛД [162].

В другом ретроспективном исследовании было установлено, что уровни TGF-β1 в группе пациентов с БЛД прогрессивно увеличивались с 7-х по 21-е сутки после рождения и были значительно выше, чем в группе условно здоровых по рассматриваемой патологии ($p < 0,01$). Концентрации TGF-β1 в контрольной группе на 7, 14 и 21-е сутки после рождения достоверно не отличались друг от друга ($p > 0,05$) [269]. Более того, у пациентов с БЛД также отмечено достоверное увеличение количества фиброцитов по сравнению с контрольной группой детей без БЛД ($p < 0,01$). Кроме этого, существует корреляция между числом фиброцитов, развитием легочной гипертензии и сатурацией кислорода у детей ($p < 0,05$). Также продемонстрировано, что уровень хемокина CXCL12, аттрактанта фиброцитов, повышается в плазме ($p < 0,05$) и может быть идентифицирован в жидкости бронхоальвеолярного лаважа у 40% пациентов с БЛД. Важно, что данный хемокин не был идентифицирован в контрольной группе. Эти результаты показывают, что количество циркулирующих фиброцитов увеличивается у пациентов с БЛД и может способствовать развитию легочного фиброза. Эти клетки, вероятно, рекрутируемые через ось CXCR4/CXCL12, могут индуцировать выработку TGF-β1 для увеличения популяции фибробластов/миофибробластов при БЛД [159].

Схожие данные были получены при изучении материалов аутопсии от недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом. Известно, что миофибробласты обычно присутствуют в терминальной части дыхательных путей в развивающихся легких. Однако число этих клеток увеличивается через несколько дней после повреждения легких. Они образуют цитологические скопления, окружающие концевые воздушные пространства, и в последующем накапливают сократительные нити десмина. Миофибробласты со временем не теряют своих сократительных

нитей, что указывает на переход к метаплазии гладких мышц. Пролиферация и миграция таких миофибробластов в места повреждения легких связаны с присутствием TGF-β. Полученные данные свидетельствуют о том, что эти клетки играют важную роль в раннем периоде восстановлении легких [249].

Однако, не все проведенные исследования продемонстрировали положительные результаты. Например, при изучении недоношенных новорожденных на фоне ЗВУР, рождённых от матерей с преэклампсией, не отмечено корреляции между количеством трансформирующего фактора роста бета и риском формирования БЛД. Важно, что данные показатели не продемонстрировали значимых различий ни в материнской, ни в пуповинной крови [247]. Тем не менее, следует учитывать большое количество кофакторов, которое присутствуют в исследованиях, изучающих детей, рожденных с отягощенным пренатальным анамнезом, которые могут влиять на конечный результат.

Таким образом, в большинстве проведенных исследований продемонстрировано наличие положительной корреляции между увеличенным количеством трансформирующего фактора роста бета и риском развития бронхолегочной дисплазии. В связи с этим, он может быть рассмотрен в качестве потенциального маркера формирования заболевания у недоношенных детей, в том числе при наличии признаков хориоамнионита в акушерском анамнезе, но требуется его дальнейшее изучение с целью определения пороговых концентраций данного биомаркера.

1.4.10 Интерлейкины 6, 8 (Ил-6, Ил-8)

Цитокины – это группа белков, используемых клетками в качестве медиаторов для внутри- и межклеточной передачи сигналов. Они регулируют широкий ряд биологических реакций, необходимых для поддержания

нормального функционирования организма. В частности, цитокины вовлечены в такие процессы, как воспаление, репарация, пролиферация, дифференцировка и так далее [42]. В настоящее время изучается множество интерлейкинов и их ассоциация с различными заболеваниями, в том числе, дыхательной системы. Среди цитокинов, рассматриваемых с точки зрения предикторов развития БЛД, важно отметить ИЛ 6 и 8 как наиболее перспективных кандидатов. Однако и другие представители этой группы белков находятся в стадии активного изучения. К ним можно отнести ИЛ 1, 10, 18, 24 и др. [72, 113, 130, 181].

Интерлейкин-6 (ИЛ -6) – плейотропный цитокин широкого спектра действия [25]. Он продуцируется моноцитами, макрофагами, фибробластами и клетками эндотелия [42]. ИЛ-6 представляет собой гликопептид с молекулярной массой 26 кДа, ген которого располагается в хромосоме 7p21 [25]. Известно, что ИЛ-6 обладает широким спектром влияния на различные системы организма. В частности, он стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов, участвует в регуляции противоопухолевой защиты, развитии пирогенной реакции, стимулирует синтез белков острой фазы воспаления, повышает экспрессию тканевого фактора, фибриногена, фактора VIII и фактора Виллебранда, а также является мощным индуктором факторов роста. Кроме того, от его экспрессии зависит активность ангиотензина II [42]. Важно, что ИЛ-6 является цитокином, который участвует в реакциях как про-, так и противовоспалительного характера [25]. Было также показано, что на ИЛ-6 способны реагировать многие нервные, гладкомышечные, гемопоэтические и эмбриональные стволовые клетки [42].

Для более подробного изучения взаимосвязи ИЛ-6 с бронхолегочной патологией было обследовано 140 детей в городе Москва. Все участники имели различные заболевания легких с наличием фиброза. Было выявлено существенное повышение концентраций противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-6 у обследованных детей в крови по сравнению с контрольной

группой. Аналогичные изменения содержания ИЛ в сыворотке крови были выявлены у детей при различных формах врожденных пороков легких [40].

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) относится к группе CXC хемокинов. Его молекула состоит из 72 аминокислот и имеет молекулярную массу 8–10 кДа. Продуцентами ИЛ-8 являются моноциты/макрофаги, фибробласты, лимфоциты, клетки эндотелия и гладкой мускулатуры. Данный цитокин распознается рецепторами CXCR1 и CXCR2, которые экспрессируются на иммунных клетках. Интерлейкин - 8 индуцирует хемотаксис гранулоцитов, моноцитов/макрофагов и лимфоцитов в очаг воспаления. Несмотря на широкий спектр таргетных точек для ИЛ-8, наиболее значимой его функцией является активация нейтрофилов и последующая их дегрануляция. Кроме того, он обладает способностью усиливать выработку провоспалительных цитокинов мононуклеарными клеткам [24].

Нейтрофилы вовлечены в патогенез многих воспалительных заболеваний легких, включая острый респираторный дистресс-синдром, хроническую обструктивную болезнь легких и бронхиальную астму. Повышение ИЛ-8 у пациентов с бронхолегочными заболеваниям, позволяет рассматривать его в качестве потенциального кандидата для таргетной терапии [185]. Важно, что повышение уровня интерлейкинов возможно определить на этапе антенатального развития. Кроме того, известно, что субклиническое внутриутробное воспаление является фактором риска последующего развития бронхолегочной дисплазии. В связи с этим, существует теория, что внутриутробная аспирация жидкости с высокой концентрацией провоспалительных медиаторов может способствовать повреждению легких, которое в результате приводит к развитию БЛД.

В исследовании на приматах было установлено, что повышение интерлейкина 6 и интерлейкина 8 в амниотической жидкости являлись предикторами повреждения легочной ткани плода [170]. Для изучения этой гипотезы в дальнейшем было проведено исследование околоплодных вод

женщин, родивших на сроке от 24 до 38 недель гестации. В результате было установлено, средняя концентрация интерлейкина-8 в амниотической жидкости была выше у матерей, у новорожденных которых впоследствии развилась бронхолегочная дисплазия (P=0,057). Уровень ИЛ-8 в околоплодных водах, превышающий 11,5 нг/мл, гораздо чаще встречался у женщин, у чьих детей впоследствии была диагностирована БЛД, чем у тех, у кого она не сформировалась (10/11 [90,9%] против 17/36 [47] %]; P=0,01). Важно, что эта ассоциация оставалась значимой даже после поправки на влияние гестационного возраста и массы тела при рождении (отношение шансов: 11,9; P<0,05) [114].

В настоящее время в большинстве исследований установлено наличие ассоциации одновременного повышения интерлейкинов 6 и 8 с формированием бронхолегочной дисплазии. Увеличение концентрации данных цитокинов характерно как для трахеального аспирата, так и сыворотки крови недоношенных. При совместном анализе различных исследований таких детей с летальным исходом или формированием БЛД (n = 606 из 1062) были продемонстрированы повышенные уровни интерлейкинов 6 и 8 в образцах крови, собранных в различные временные интервалы в период пребывания младенцев в отделении интенсивной терапии [78]. Кроме того, повышение уровней ИЛ-6 и ИЛ-8 характерно для недоношенных детей на фоне развития легочной гипертензии [208]. Схожие данные были получены при исследовании новорожденных, родившихся на сроке менее 30 недель гестации. В частности, было продемонстрировано, что в группе пациентов с БЛД наблюдались высокие уровни ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО-α, тогда как уровень ИЛ-10 был снижен [271]. В исследовании, проведенном в Китае, выявлено повышение интерлейкинов 6 и 8 на 7–14 сутки. Такие показатели были определены как фактор высокого риска развития БЛД. Более того, уровень ИЛ-6 дополнительно коррелировал с тяжестью течения бронхолегочной дисплазии [270].

В исследовании, проведенном в Швеции, было выявлено, что повышение данных цитокинов ассоциировано не только с развитием бронхолегочной дисплазии, но и с отдаленным последствиями нарушений дыхательной функции различной степени тяжести, сохраняющихся и в подростковом возрасте [123].

Однако в опубликованных работах существуют и противоречивые результаты. В частности, в исследовании, проведенном в Португалии, было продемонстрировано, что среди недоношенных детей повышенный уровень ИЛ-8 в пуповинной крови ассоциирован с повышенными показателями смертности, а также развитием средней/тяжелой степени БЛД. Что согласуется с результатами, проученными ранее в других работах. Однако, более подробно была изучена группа недоношенных детей на фоне задержки внутриутробного развития. В данной когорте дополнительно зафиксировано, наоборот, снижение ИЛ-6 и ИЛ-10 на фоне более высоких значений ИЛ-8 в пуповинной крови, по сравнению с пациентами без умеренной/тяжелой БЛД. На основании полученных результатов был сделан вывод о наличии взаимосвязи между ИЛ-8 пуповинной крови и умеренной/тяжелой формой БЛД, независимо от наличия задержки внутриутробного развития. Кроме того, обнаружена дополнительная ассоциация между сниженным содержанием ИЛ-6 и ИЛ-10 пуповинной крови и формированием умеренной/тяжелой БЛД у недоношенных новорожденных на фоне ЗВУР [203].

При патоморфологическом и иммуногистохимическом изучении легочной ткани недоношенных детей, родившихся на сроке менее 34 недель гестации, не было установлено значимых различий в содержании ИЛ-6,8,10. Авторы сравнивали группы детей с классической, новой БЛД, а также пациентов без данной патологии. Однако данное исследование имело значимое ограничение в виде небольшой исследуемой когорты (32 образца тканей), а также разные сроки получения посмертных образцов [261].

Таким образом, изучение различных цитокинов в патогенезе развития бронхолегочной дисплазии является перспективным направлением. Несмотря на наличие исследований с противоречивыми результатами, большинство работ свидетельствуют в пользу наличия положительной ассоциации. Наиболее вероятным кандидатом в качестве маркера БЛД на современном этапе возможно рассматривать интерлейкин 8.

1.4.11 Фактор роста фибробластов (fibroblast growth factor (FGF))

Несмотря на то, что легочные альвеолярные интерстициальные фибробласты менее специализированы, чем клетки эпителия и эндотелия, они играют важную роль в период внутриутробного развития дыхательной системы, а также в постнатальном периоде при повреждении легочной ткани [172].

При рождении они участвуют в процессе адаптации к внезапному механическому воздействию, вызванному началом дыхания, и к более высокой концентрации кислорода в окружающей среде. При таких заболеваниях, как бронхолегочная дисплазия и интерстициальный фиброз, их адаптационные механизмы угнетаются, что приводит к нарушению газообменной функции. Таким образом, хотя фибробласты и не принимают непосредственного участия в газообмене, они необходимы для создания и поддержания оптимальной среды на границе альвеолярного эпителия и эндотелия [172].

Семейство факторов роста фибробластов регулирует множество процессов развития человеческого эмбриона, включая формирование паттерна мозга, морфогенез ветвления и развитие конечностей. У млекопитающих существует 18 типов (FGF1-FGF10 и FGF16-FGF23), которые сгруппированы в 6 подсемейств на основе различий в гомологии последовательностей и филогении: FGF1 и FGF2; FGF3, FGF7, FGF10,

FGF22; FGF4, FGF5 и FGF6; FGF8, FGF17 и FGF18; FGF9, FGF16 и FGF20; и FGF19, FGF21 и FGF23. Наибольшее значение для дыхательной системы имеют FGF3, FGF7, FGF10 и FGF22, так как снижение продукции лигандов этого подсемейства является непосредственной причиной гипоплазии легких [74].

Среди них необходимо особы выделить FGF10. По данным лабораторных исследований, этот фактор роста фибробластов играет важную роль в развитии, повреждении и восстановлении легочной ткани. Он считается основным агентом, вовлеченным в морфогенез ветвления легких [101]. Кроме того, важную роль в восстановлении легочной ткани в результате её повреждения в постнатальном периоде играет FGF-7 за счет своей промитотической активности клеток респираторного эпителия [244].

Рецепторы фактора роста фибробластов обильно экспрессируются как в эпителии, так и в мезенхиме развивающихся легких млекопитающих. В этой группе важно выделить FGFR-4 и FGF-10. Эти рецепторы могут играть роль в развитии БЛД, поскольку они ассоциированы с воспалением и ремоделированием дыхательных путей [51].

В эксперименте с использованием лабораторных мышей установлено, что дефицит FGF-10 влияет на васкуляризацию легких, способствуя уменьшению количества сосудов, а также истончению их мышечного слоя [87]. Также на экспериментальных животных было смоделировано неонатальное повреждение легких, вызванного гипероксией. С 0-го дня постнатального периода до 8 суток с использованием данной модели БЛД продемонстрировано, что дефицит FGF-10 ассоциирован с повышенной летальностью начиная с 5 суток [267].

Результаты, полученные при изучении образцов тканей человека, коррелируют с данными экспериментальных исследований. Исследования легочной ткани недоношенных детей, умерших от тяжелой формы БЛД, также выявили снижение экспрессии FGF-10 [88]. Низкие уровни фактора роста фибробластов в пуповинной крови могут являться маркером

последующего развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. В легких здорового новорожденного FGF-10 локализуется в клетках интерстиция легких. Однако у пациентов с летальным исходом в результате БЛД в легочной ткани идентифицируется меньше FGF10-положительных клеток [76]. Снижение уровня FGF-10 может привести как к аномальному структурному развитию, так и к повышению восприимчивости легких к повреждениям [194].

В исследовании с участием 269 новорожденных со сроком гестации менее 32 недель выявлена взаимосвязь содержания FGF-10 с риском повреждения легочной ткани. Недоношенные дети, у которых впоследствии была диагностирована БЛД, имели более низкие уровни FGF-10 в сыворотке пуповинной крови, чем условно здоровые по рассматриваемой патологии ($p < 0{,}001$). Наибольшее снижение наблюдалось у детей с тяжелой формой заболевания ($p < 0{,}001$) [176].

Таким образом, снижение содержания фактора роста фибробластов характерно для недоношенных новорожденных на фоне формирования бронхолегочной дисплазии. Кроме того, его концентрация может коррелировать с тяжестью развития заболевания. В связи с этим, FGF требует дальнейшего изучения в качестве потенциального маркера формирования БЛД.

1.5 Разработка новых инструментов для прогнозирования формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

Бронхолегочная дисплазия является наиболее распространенным хроническим заболеванием легких у недоношенных новорожденных. Существующие способы профилактики и лечения рассматриваемой патологии нуждаются в значительном совершенствовании. Для этого необходимо проведение комплексного подхода как в лабораторных, так и в клинических исследованиях [63].

В настоящее время достоверно установлено, что не у всех недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении развивается БЛД. Это позволяет предположить, что помимо гестационного возраста и других внутриутробных и внеутробных факторов риска, рассмотренных ранее, в формировании этого заболевания должны быть задействованы и другие малоизученные механизмы. Важным этапом в изучении данной патологии является раннее прогнозирование у недоношенных детей, с целью инициировать адекватные профилактические стратегии. Другие преимущества определения степени риска развития БЛД включают в себя обработку прогностической информации и стратификацию младенцев для включения в клинические исследования [63]. Это позволит разработать более персонифицированные терапевтические подходы.

В настоящее время ведется масштабная работа по созданию компьютерных прогностических моделей. Учитывая мультифакторность патологии, в анализ включатся различные параметры. К ним относятся гестационный возраст, масса тела при рождении, раса и этническая принадлежность, пол, особенности респираторной поддержки и т. д. [154]. Большинство разрабатываемых в настоящее время моделей стараются учитывать минимальное количество доступных клинических данных. Чаще всего они основываются на использовании мультиномиальной регрессии [120].

В исследовании с участием 9181 недоношенных детей именно масса тела при рождении была наиболее значимым прогностическим фактором летального исхода или тяжелого течения БЛД в первые сутки жизни. В то же время, режим респираторной поддержки превалировал по значимости в отношении прогноза на 3, 7, 14 и 28 дни. Прогностическая точность модели увеличивалась в период от 1-х до 28-х суток постнатального периода [120].

В другом исследовании доминирующим фактором для разработки прогностической модели являлось применение индекса оксигенации (ИО). В частности, проведенный полиномиальный регрессионный анализ продемонстрировал, что исходное значение ИО и его среднесуточное изменение независимо коррелируют с исходами степени БЛД после поправки на срок беременности, z-score массы тела при рождении, пол и продолжительность инвазивной вентиляции легких [91].

Кроме того, некоторые прогностические модели, помимо клинических данных, включают в себя применение перспективных высокотехнологичных средств. Например, омикс-технологий. В частности, геномику, эпигеномику, микробиомику, трансциптомику, протеомику и метаболомику [191]. Однако в настоящее время такие методики имеют определенные ограничения, связанные с внедрением их в рутинную клиническую практику.

Таким образом, создание эффективной предикторной модели формирования БЛД у недоношенных детей является важным инструментом в совершенствовании терапии данной патологии. Она должна учитывать мультифакториальную природу заболевания, однако быть достаточной доступной для внедрения в повседневную работу практикующих специалистов-неонатологов.

1.6 Современные подходы к проблеме терапии бронхолегочной дисплазии.

Основной целью лечения БЛД является обеспечение адекватной респираторной поддержки, лекарственной терапии и питания для оптимального созревания легочной ткани. Респираторная терапия широко варьируется от неинвазивной искусственной вентиляции легких до механической вентиляции с использованием трахеостомы. Некоторые фармакологические методы также могут быть использованы при лечении

БЛД, однако применение лекарственных препаратов не является рутинным и определяется в зависимости от конкретной клинической ситуации [202].

1.6.1 Респираторная поддержка при бронхолегочной дисплазии.

Тактика респираторной поддержки глубоко недоношенных детей значительно изменилась с течением времени. Если ранее было рекомендовано начинать с инвазивной искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), а метод неинвазивной вентиляции легких NCPAP (nasal continuous positive airway pressure) использовать уже после стабилизации сердечной деятельности и дыхания, то в настоящее время предпочтительнее является стартовая терапия методом NCPAP.

Создание и поддержание непрерывного положительного давления в дыхательных путях – это важный элемент ранней стабилизации состояния глубоко недоношенного новорожденного как при спонтанном дыхании, так и при проведении ИВЛ. Такой подход способствует стабилизации функциональной остаточной емкости легких, а также препятствует формированию ателектазов. Однако несмотря на то, что неинвазивная вентиляция все чаще используется для респираторной поддержки даже у новорожденных с экстремально низкой массой тела, ИВЛ остается основным режимом для данной популяции детей. Современные устройства для проведения инвазивной вентиляции легких имеют возможность улучшить дыхательную функцию за счет синхронизации дыхания ребенка с работой дыхательного аппарата [5]. Это наиболее эффективная тактика для предотвращения развития БЛД и летального исхода. Однако, общепризнанно, что для того, чтобы максимально уменьшить повреждающее воздействие этого аппарата на легочную ткань, необходимо минимизировать продолжительность ИВЛ [30].

Также ключевым моментом в респираторной поддержке является применение экзогенного сурфактанта. Методики его введения значительно совершенствовались с течением времени. Сурфактантная терапия играет

важную роль в профилактики и лечении респираторного дистресс-синдрома (РДС), поскольку она уменьшает частоту пневмоторакса и улучшает выживаемость. Применение сурфактанта дает возможность в некоторых случаях избежать механической вентиляции легких. Его использование рекомендовано начинать как можно раньше на фоне РДС. В некоторых случаях требуется более одного введения [231].

Для снижения необходимости проведения интубации возможно использование тактики раннего начала проведения CPAP и селективного введения сурфактанта [1]. Ранняя заместительная терапия с экстубацией на NCPAP по сравнению с более поздней селективной заместительной терапией сурфактантом и продолжением механической вентиляции с экстубацией при низкой аппаратной поддержке связана с меньшей потребностью в искусственной вентиляции легких, меньшей частотой развития БЛД и синдрома утечки воздуха [228].

В настоящее время применяются три основные методики введения сурфактанта. В первую очередь, это традиционная с применением интубационной трубки. Кроме того, существует малоинвазивная методика с его введением через тонкий катетер на фоне самостоятельного дыхания ребенка. У такого пациента респираторная поддержка осуществляется с постоянным положительным давлением методом CPAP. Самыми популярными являются такие стратегии, как LISA (less invasive surfactant administration) и INSURE (INtubate-SURfactant-Extubate). Последний способ подразумевает интубацию ребенка, быстрое болюсное введение сурфактанта с последующей быстрой экстубацией и переводом ребенка на неинвазивную респираторную поддержку, если это возможно. Чаще этот метод может быть применен для более стабильных недоношенных новорожденных, однако при этом необходимо провести клиническую оценку относительно переносимости данной процедуры для каждого ребенка [1]. Тем не менее, по возможности, предпочтительнее введение сурфактанта пациентам через тонкий катетер при спонтанном дыхании, так

как показано, что эта стратегия ассоциирована со снижением в последующем таких показателей, как риск смерти и формирования БЛД в возрасте 36 недель постконцептуального возраста, необходимости респираторной поддержки в первые 72 часа жизни, тяжелого кровоизлияния в мозг, а также летального исхода во время первой госпитализации и развития БЛД среди выживших детей [50].

Таким образом, применение сурфактанта и последующая адекватная респираторная поддержка являются ключевыми этапами в профилактике развития респираторного дистресс-синдрома, а также последующего формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. Существуют различные способы вентиляции легких, однако, по возможности, рекомендовано выбирать наименее инвазивные методики. Выбор метода введения сурфактанта, а также последующая респираторная поддержка зависят от многих факторов, однако, в первую очередь, от срока гестации и клинической картины.

1.6.2 Медикаментозная терапия при бронхолегочной дисплазии.

Для лечения бронхолегочной дисплазии применяется широкий спектр лекарственных препаратов. Однако их назначение не является рутинным. Выбор группы применяемых средств индивидуален и зависит от клинической симптоматики, тяжести состояния ребенка и наличия сопутствующей патологии.

Глюкокортикоиды – это наиболее часто используемая категория препаратов при БЛД. Они применяются у детей старше 14 суток, зависимых от ИВЛ (FiO2 >0,5; среднее давление в дыхательных путях MAP >710 см вод. ст.; высокое PIP). Это связано с высокой частотой развития нежелательных явлений вследствие терапии у недоношенных пациентов в более раннем периоде [26]. В мировой практике наиболее часто применяются дексаметазон и гидрокортизон [210]. Глюкокортикоиды

назначаются на срок более 7 суток при неудачных попытках экстубации, рентгенологических признаках снижения прозрачности легочной ткани на фоне стойкого интерстициального отека, у находящихся на ИВЛ в 36 недель или нуждающихся в респираторной поддержке в 40 недель постконцептуального возраста [26].

Учитывая возрастные ограничения в назначении глюкокортикостероидной терапии, ингаляционные глюкокортикоиды (ИГКС) могут быть рассмотрены в качестве альтернативы системного применения при наличии соответствующих показаний. В различных исследованиях было установлено, что при их приеме в первые 14 дней жизни сроком от 1 до 4 недель отмечается уменьшение частоты формирования БЛД в 36 недель постконцептуального возраста [26]. Метаанализ 17 исследований раннего или позднего применения ингаляционных кортикостероидов, включающих 1807 детей, показал значительное снижение частоты БЛД при отсутствии увеличения показателей смертности. Полученные данные свидетельствуют о том, что ИГКС могут быть включены в схему терапии на стадии формирования БЛД у недоношенных детей [231]. Доказано, что данные препараты не влияют на летальность, последующую заболеваемость, а также не вызывают задержку физического развития, не связаны с неврологическими нарушениями и не способствуют супрессии функции коры надпочечников. Кроме того, отмечена тенденция к снижению применения системных глюкокортикоидов у недоношенных детей, получавших ИГКС. Также они способствовать сокращению периода инвазивной вентиляции легких [26].

Помимо глюкокортикостероидов, в терапии пациентов с бронхолегочной дисплазией часто применяется кофеин. Его эффект осуществляется за счет стимуляции дыхательного центра и дыхательных мышц. Также описаны противовоспалительные, антиоксидантные, антифибротические и антиапоптотические свойства кофеина. Помимо этого он играет значимую роль в регуляции ангиогенеза и обладает

диуретическим эффектом [268]. Показано, что в результате применения данного препарата уменьшается потребность в ИВЛ и опосредованно — вентилятор-ассоциированное повреждение легких. Таким образом снижается частота развития БЛД и продолжительность кислородозависимости. Кофеин, при его назначении в течение первых 10 дней, снижает риск развития БЛД у детей с очень низкой массой тела при рождении [138]. Установлено, что данный метод лечения способствует ускорению экстубации и улучшению неврологических исходов в возрасте 18 месяцев [26]. Назначение кофеина рекомендовано всем новорожденным с массой тела <1250 грамм с первых суток жизни. Такой подход стоит рассматривать, прежде всего, в тех случаях, когда проводится неинвазивная респираторная терапия и сохраняется высокий риск эндотрахеальной ИВЛ. Отмена препарата возможна при достижении новорожденным постконцептуального возраста 33–35 недель и отсутствии апноэ.

Кроме того, при необходимости возможно назначение других метилксантинов, например, теофиллина, а также ингаляционных бронхолитиков [26]. Применение данных препаратов оправдано с точки зрения патофизиологии заболевания. Легочная ткань новорожденных с БЛД часто имеют повышенную резистентность и пониженную эластичность. Было показано, что использование бета-агонистов снижает сопротивление дыхательных путей как у интубированных, так и неинтубированных пациентов, улучшая проводимость дыхательных путей [210].

В случае, если у недоношенного новорожденного с бронхолегочной дисплазией наблюдается чрезмерная прибавка массы тела, сердечная недостаточность, рецидивирующий отек легких или эхокардиографические признаки гиперволемии малого круга кровообращения и диастолической дисфункции левого желудочка в схему терапии возможно включить диуретические средства с целью улучшения растяжимости легких, уменьшения сопротивления дыхательных путей и снижения легочного

сосудистого сопротивления. Тем не менее, важно понимать, что эффект данных препаратов временный [26]. Кроме того, учитывая частоту развития нежелательных реакций, следует избегать рутинного назначения данной группы препаратов на постоянной основе [210].

В некоторых случаях у пациентов с БЛД также применяется гемотрансфузия. Для определения её необходимости ориентируются, прежде всего, на значения гематокрита. Трансфузия эритроцитарной массы проводится при значениях гематокрита менее 30-35% в зависимости от потребности недоношенных детей в ИВЛ/кислородотерапии [26]. Хотя переливание эритроцитарной массы может спасти жизнь недоношенным новорожденным, этот метод ассоциирован с более высокой частотой осложнений, включая некротизирующий энтероколит, бронхолегочную дисплазию, ретинопатию недоношенных и нарушение ЦНС. Гемотрансфузия чаще применяется у глубоко недоношенных детей с экстремально низкой массой тела [254]. Однако, решение об использовании данного метода необходимо принимать взвешенно, так как в настоящее время существуют исследования, подтверждающие наличие взаимосвязи между переливанием эритроцитарной массы и увеличением риска развития БЛД в 4 раза [235].

Кроме этого, для коррекции ранней анемии у недоношенных детей возможно применение противоанемических эритропоэтических лекарственных препаратов. У глубоко недоношенных новорожденных гестационного возраста менее 31 недели может быть рекомендовано назначение эпоэтина альфа или эпоэтина бета с целью повышения уровня гемоглобина на момент выписки из стационара [274].

Таким образом, медикаментозная терапия недоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией представлена широким спектром групп лекарственных препаратов. Однако их назначение не является рутинным и их назначение должно быть персонифицированным в каждом конкретном случае.

1.7 Нутритивная поддержка недоношенных новорожденных с бронхолегочной дисплазией.

Питание очень важно в профилактике развития БЛД у недоношенных детей, а также в последующей тактике ведения таких пациентов. Это связано с тем, что задержка физического развития у недоношенных новорождённых происходит преимущественно из-за недостаточного питания, что, в свою очередь, усугубляет тяжесть течения БЛД за счет нарушения развития и функции легких, что приводит к трудностям кормления и нарушению нутритивного статуса. Формируется так называемый «порочный круг» [204].

1.7.1 Общие принципы питания недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией

Учитывая повышенную нагрузку на работу дыхательной системы, а также наличие сопутствующей соматической и иногда инфекционной патологии у детей с БЛД, пациенты с этой патологией нуждаются в рационе, покрывающем их повышенные энергетические потребности [195]. Однако в то же время важно учитывать необходимость ограничения потребления жидкости. Это связано с тем, что перегрузка малого круга кровообращения жидкостью может вызвать отек легких, что в свою очередь, способно повлиять на эластичность легочной ткани и повысить сопротивление дыхательных путей [14].

Для подтверждения данных фундаментальных принципов питания недоношенных с БЛД был проведен ряд клинических исследований. В том числе работа Uberos и др., где было продемонстрировано, что младенцы, у которых диагностировалась бронхолегочная дисплазия, получали меньше килокалорий в сутки (76,1 против 91,1 ккал/кг/день). Кроме того, отмечалось также сниженное потребление углеводов (11,6 против 12,6 г/день) и жиров (2,5 против 3,4 г/кг/день) в течение первых 14 дней жизни

по сравнению с контрольной группой [251]. В другой работе Klevebro и др. подробно изучили ассоциации между рационом сразу после рождения, показателями физического развития и риском формирования БЛД. В исследование было включено 296 крайне недоношенных детей (средний гестационный возраст 25 недель). Было установлено, что добавление в рацион в период с 7 по 27 день дополнительных 10 ккал/кг/день ассоциировано со снижением риска формирования БЛД на 9% [147].

Кроме того, доказано, что повышение суточной калорийности рациона способствует улучшению показателей физического развития у недоношенных детей. Также установлено, что потребность в дополнительной энергии у недоношенных детей с БЛД выше, чем у условно здоровых [115]. Для них характерна увеличенная скорость основного обмена веществ, хроническая дыхательная недостаточность и гипоксемия, инфекции, метаболические осложнения и, конечно, продолжающаяся репарация тканей [27]. В связи с этим активно разрабатываются различные стратегии питания для улучшения показателей физического развития у детей из группы риска [241]. В среднем, детям, сформировавшим БЛД, необходимо получать энергетическую ценность в диапазоне 140–150 ккал/кг/день, а потребление белка должно составлять не менее 3,5 г/кг/день. Однако в реальной клинической практике данные показатели не всегда достижимы в связи с необходимостью ограничения потребляемой жидкости [115].

Дети с БЛД имеют более высокую потребность в протеине вследствие относительного недостатка тощей массы. Этот показатель отражает недостаточное потребление белка. Вообще, у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией наблюдается задержка физического развития с дефицитом как общего количества жировой ткани, так и тощей массы уже через 6 недель после родов. Данные показатели остаются значительно ниже по сравнению со здоровыми доношенными детьми в течение всего первого года жизни [132].

Кроме этого, существует гипотеза, что у младенцев с хроническими заболеваниями легких диета с высоким содержанием жиров теоретически может способствовать большему снижению выработки углекислого газа, чем высокоуглеводная диета с низким количеством жиров [61]. Для её подтверждения была выбрана группа из десяти недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией. Их поочередно кормили смесью с высоким содержанием жиров и углеводов в течение 1 недели в рандомизированном порядке. Более низкие показатели продукции углекислого газа (6,6 +/- 0,3 против 7,4 +/- 0,4 мл/кг в минуту; p <0,05) и, как следствие, более низкие дыхательные коэффициенты (0,80 +/- 0,02 против 0,94 +/- 0,01 мл/кг в минуту, p <0,005), наблюдались во время введения смеси с высоким содержанием жиров. Однако не было обнаружено существенных различий в результатах тестов функции легких при использовании той или иной молочной смеси. Тем не менее, прибавка в весе была значительно выше при приеме смеси с высоким содержанием углеводов, что вероятнее всего, ассоциировано с увеличением отложения жира в организме. Таким образом, кратковременное использование молочной смеси с высоким содержанием жиров у детей с бронхолегочной дисплазией снижало выработку углекислого газа, сохраняя при этом адекватные темпы физического развития и нутритивный статус. Однако, в настоящее время не достаточно достоверных данных для полноценного подтверждения данной гипотезы [187]. Кроме того, было обнаружено, что эффективность употребления углеводов, выше, чем жиров для поддержания окисления белка у детей с низкой массой тела при энтеральном вскармливании [142].

У здоровых недоношенных детей, получающих адекватную нутритивную поддержку, ожидается, что оптимальная скорость набора веса составит 15–20 г/кг/день [204]. С учетом данных показателей их потребности в энергии в первые две недели жизни составляют около 120 ккал/кг/сутки [38]. Однако потребности ребенка с бронхолегочной дисплазией повышены в связи с увеличенными метаболическими

затратами. Суточная калорийность должна составлять140-150 ккал/кг в сутки. Этот показатель примерно на 15–25% выше по сравнению с детьми без БЛД. Кроме этого, важно стремиться к максимуму калорий в минимальном объеме пищи [26].

Тип вскармливания будет зависеть от многих факторов, в том числе от состояния ребенка, массы тела при рождении, толерантности к энтеральной нагрузке. Возможно использование как грудного молока, в том числе с обогатителем, так и специализированной молочной смеси [218].

У недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией важно раннее начало минимального энтерального питания (с 0,1—1,0 мл/кг в сутки) для обеспечения трофики кишечника и стимуляция акта сосания, так как в последующие месяцы могут возникнуть трудности при кормлении через соску. Кроме того, важно постоянно обращать внимание на координацию актов сосания и глотания [26].

Таким образом, недоношенные дети с бронхолегочной дисплазией могут находиться как на естественном, так и на искусственном вскармливании. При этом необходимо достичь максимальной питательной ценности при минимальном объеме. Для обогащения грудного молока может быть использован фортификатор грудного молока. Ребенок с БЛД нуждается в повышенной суточной калорийности рациона, которая должна составлять140-150 ккал/кг в сутки. В данной группе пациентов необходимо как можно раньше начинать энтеральное питание.

1.7.2 Естественное вскармливание для детей с бронхолегочной дисплазией.

Грудное молоко является приоритетным для вскармливания недоношенных детей особенно в первые шесть месяцев жизни. После преждевременных родов оно имеет уникальный состав. В частности, в нем содержится больше белка, среднецепочечных триглицеридов и длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот семейств -3 и -6, а

также ряд таких защитных факторов, как лизоцим и секреторный IgA. Однако грудное молоко преждевременно родивших женщин способно удовлетворить повышенные нутритивные потребности только недоношенных детей с относительно большой массой тела – более 1800–2000 г [32]. В целом, раннее начало естественного вскармливания (в течение 72 ч после рождения) и последующее сохранение лактации в период госпитализации способствуют снижению частоты БЛД средней и тяжелой степени у детей с очень и экстремально низкой массой тела при рождении [273].

В грудном молоке обнаружено множество антиоксидантов, в том числе супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, глутатион, витамины, мелатонин, короткоцепочечные жирные кислоты и фитохимические вещества. К наиболее изученным иммунным компонентам женского молока относятся антимикробные белки, материнские лейкоциты, иммуноглобулины, цитокины и хемокины, олигосахариды, ганглиозиды, нуклеотиды и длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты. Появляется все больше доказательств того, что эти компоненты способствуют снижению распространенности инфекционной и иммуноассоциированной патологии у недоношенных детей [158]. Кроме этого, уникальные для женского молока олигосахариды, мембраны жировых глобул молока и лактоферрин, также обладают антиоксидантными свойствами. Следовательно, грудное молоко потенциально может помочь предотвратить оксидативный стресс и улучшить прогноз бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей [265]. Более того, естественное вскармливание способствует снижению частоты некротизирующего энтероколита, сепсиса и ретинопатии новорожденных [175]. Все эти патологии могут усугублять тяжесть состояния ребёнка с БЛД. В Китае было проведено масштабное исследование с участием 4470 недоношенных детей с очень и экстремально низкой массой тела при рождении для общей оценки влияния естественного вскармливания.

Кормление исключительно грудным молоком, по сравнению с искусственным вскармливанием, было ассоциировано с более низкими рисками развития некротизирующего энтероколита (2,90% против 8,42%, ОШ 0,33, 95% ДИ [0,22, 0,47]), бронхолегочной дисплазии (15,74% против 20,26%, ОШ 0,69, 95% ДИ [0,56, 0,86]), тяжелой ретинопатии недоношенных (1,45% против 2,39%, ОШ 0,50, 95% ДИ [0,27, 0,93]) и летального исхода (6,02% против 10,38%, ОШ 0,44, 95% ДИ [0,32, 0,61]) [186].

В 2017 году было проведено исследование для оценки профилактического эффекта грудного вскармливания. Была изучена группа детей с гестационным возрастом менее 32 недель и массой тела при рождении менее 1500 г. Распространенность БЛД составила 29,1%. При подробном изучении питания было выявлено, что среднее количество грудного молока, которое получили пациенты в первые 6 недель жизни, было достоверно выше у новорожденных без БЛД. В целом, они съедали примерно 10,8 мл/кг/день, в то время как дети с бронхолегочной дисплазией только 2,3 мл/кг/день. Количество употребляемого грудного молока было обратно пропорционально частоте возникновения БЛД в ходе применения различных методов статистического анализа. Установлено, что количество равное 7 мл/кг/день в течение первых 42 дней жизни является необходимым минимумом для достижения протективного эффекта [111].

Грудное молоко также является предпочтительным методом кормления поздних недоношенных детей. Однако важно, что их матери должны получать квалифицированную, продолжительную поддержку и консультирование по вопросам лактации, а также регулярное динамическое наблюдение состояния ребенка [151].

Также естественное вскармливание значительно снижает финансовую нагрузку на уход за ребенком с БЛД. В ходе финансово-экономического анализа было установлено, что это самая недорогая и в то

же время одна из самых эффективных мер профилактики данной патологии [184].

Таким образом, естественное вскармливание является оптимальным для детей с бронхолегочной дисплазией. Рекомендовано раннее начало грудного вскармливания и последующее поддержание лактации на протяжении не менее 6 первых месяцев жизни ребенка.

1.7.3 Использование обогатителя грудного молока в питании недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией.

Дети, рожденные в начале третьего триместра, пропускают период плацентарного переноса питательных веществ, которые создают запасы для последующего использования в послеродовом периоде. Грудное молоко, хотя и действует как «профилактическое терапевтическое средство», не обеспечивает достаточного количества многих микро- и макроэлементов недоношенным детям при их кормлении в стандартных объемах [69]. В связи с этим в некоторых случаях в него необходимо добавлять фортификатор грудного молока [237]. По сути, это обогатитель, который усиливает состав грудного молока необходимыми микро- и макроэлементами для поддержания роста и развития ребенка. Установлено, что около половины матерей детей с бронхолегочной дисплазией в отделениях интенсивной терапии склонны прекращать грудное вскармливание еще до момента выписки из стационара [216]. Применение обогатителя может способствовать его сохранению.

В целом, снижение содержания белка в грудном молоке у матерей недоношенных детей в период лактации может способствовать замедлению роста детей, вскармливаемых исключительно грудным молоком, по сравнению с младенцами, вскармливаемыми молочной смесью. Недавние исследования продемонстрировали, что недоношенные новорожденные способны расщеплять белки грудного молока независимо от степени

недоношенности или постнатального возраста, при этом участие молочных протеаз в переваривании белков ограничено. Кроме того, баланс азота у недоношенных детей, вскармливаемых обогащенным грудным молоком, выше, чем у недоношенных детей, получающих специализированную смесь. Более того, физическое развитие недоношенных детей на естественном вскармливании сопровождается увеличением тощей массы [116].

При условии поступления достаточного количества белка и энергии грудное молоко увеличивает потребление белка, а не его окисление. Это способствует росту тканей за счет преимущественного формирования тощей массы и способствует восстановлению состава тела у недоношенных детей. В связи с этим, кормление именно грудным молоком, особенно при условии использования обогатителя, следует поддерживать и поощрять среди родителей недоношенных детей [116].

1.7.4 Практические аспекты использования обогатителя грудного молока.

Решение о том, когда добавлять обогатитель в грудное молоко, может быть непростым и является предметом дискуссий в данной области. Недавний Кокрейновский обзор был направлен на оценку влияния на рост, а также изучение безопасности раннего (объем энтерального питания <100 мл/кг/день) и позднего (объем энтерального питания ≥100 мл/кг/день или ≥7 дней после рождения) его введения в разных возрастных категориях [239]. Мета-анализ включал два исследования и обнаружил отсутствие влияния на антропометрические показатели (линейный рост, окружность головы или прибавку массы тела после рождения) между группами недоношенных детей, получавших раннюю или позднюю фортификацию. Тем не менее, с точки зрения безопасности также не было выявлено повышения частоты нежелательных явлений в какой-либо из групп. Однако из-за ограниченности опубликованных данных по этой теме и значимой разнице в дизайнах исследований, приводящей к невозможности

совместного анализа, авторы пришли к выводу, что имеющиеся доказательства в поддержку ранней и поздней фортификации отсутствуют [239]. Тем не менее, было проведено рандомизированное контролируемое исследование с участием новорожденных с очень низкой массой тела при рождении (n = 100). Они были проспективно рандомизированы на 3 группы: раннего обогащения, где ОГМ добавляли начиная с объема кормления 20 мл/кг/сут, отсроченного обогащения, где ОГМ использовали при достижении объема кормления 100 мл/кг/сутки и контрольную группу. В результате было обнаружено, что фортификация грудного молока на очень раннем этапе может улучшить потребление белка у детей с очень низкой массой тела при рождении без увеличения частоты побочных эффектов [217].

Согласно современным российским рекомендациям, фортификатор назначается до 52 недель постконцептуального возраста, однако в некоторых случаях возможно его применение более длительно. Кормление обогащенным грудным молоком, по сравнению с необогащенным, способствует улучшению нутритивного статуса. Кроме того, улучшается минеральный состав костной ткани и зрительная функция к возрасту 12 месяцев скорректированного возраста [26]. Для изучения более длительного влияния обогатителя грудного молока в Дании было проведено проспективное исследование в течение 6 лет. Установлено, что в группе недоношенных детей, получавших грудное молоко с добавлением фортификатора на первом году жизни отмечаются наилучшие показатели легочной функции в шестилетнем возрасте [246].

Таким образом, применение обогатителей грудного молока у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией может способствовать более быстрому восстановлению легочной ткани. Их применение безопасно и может продолжаться до 52 недель скорригированного возраста и дольше, при необходимости. Назначение ОГМ у недоношенных детей возможно на самом раннем этапе энтерального питания.

1.7.4 Применение среднецепочечных триглицеридов.

Липиды являются одним из основных пищевых макронутриентов, необходимых для нормального функционирования и роста человеческого организма. Они должны присутствовать в рационе всех возрастных групп, от младенцев до людей пожилого возраста [135]. Эта группа макронутриентов включает в себя жирные кислоты и все соединения, в состав которых они входят [2]. Липиды служат источником незаменимых жирных кислот в рационе человека, а также являются концентрированным источником энергии (9 ккал/г). Большинство из них находятся в форме триглицеридов (ТГ). Отличие жирных кислот от триглицеридов состоит в том, что последние, по сути, являются тремя жирными кислотами, которые этерифицированы с глицериновой основной цепью [135]. В составе липидов жирные кислоты в человеческом организме участвуют в построении структуры мембран клеток, синтезе АТФ, а также выполняют регуляторные и сигнальные функции [2].

Источником триглицеридов могут служить растительные и животные субстраты. Среднецепочечные триглицериды (СЦТ) являются наиболее значимыми с точки зрения современной нутрициологии.

В настоящее время перспективным направлением, изучающим оптимизацию питания новорожденных, является включение в их рацион среднецепочечных триглицеридов. Это связано с тем, что СЦТ легко доступны для усвоения недоношенным детям с незрелой пищеварительной системой [189]. Кроме того, по результатам ранее проведенных исследований установлено, что у пациентов с различными патологиями в критическом состоянии замена в пище длинноцепочечных жирных кислот и триглицеридов на СЦТ и "короткие" триглицериды способствует улучшению обеспечения энергией клеток рыхлой соединительной ткани, а также стимулирует функцию клеточного и гуморального иммунитета [2].

Тем не менее их применение является предметом для дискуссии. Прежде всего, особый интерес представляют особенности их метаболизма у недоношенных детей. В ходе клинического исследование было проведено сравнение влияние двух смесей с высоким (1 группа) и низким (2 группа) содержанием среднецепочечных триглицеридов, на уровень жирных кислот в плазме. Их количество определяли при рождении и на 24-й день жизни у 20 детей, получавших соответствующие смеси. Значительно большие количества жирных кислот со средней длиной цепи были обнаружены в системном кровообращении детей из первой группы. Несмотря на это, пальмитиновая и стеариновая кислоты не различались между группами, что указывает на синтез de novo длинноцепочечных жирных кислот. Фосфолипид докозагексаеновой кислоты в плазме был значительно ниже также в первой группе (1,38 +/- 0,07 по сравнению с 1,73 +/- 0,07 мол%, p = 0,002). Полученные данные указывают на то, что высокое потребление среднецепочечных триглицеридов у недоношенных детей увеличивает липогенез, а заменимые жирные кислоты, получаемые с пищей, влияют на метаболизм докозагексаеновой кислоты [86]. В целом, по результатам проведенного клинического исследования, добавление в смеси для недоношенных детей небелковых энергетических добавок с дополнительным содержанием калорий до 20% не превышает максимальную рекомендуемую осмоляльность для вскармливания новорожденных [188]. Важно, что включение в рацион новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ масла, содержащего СЦТ, способствует очень быстрому ускорению темпов физического развития. Эти показатели могут в некоторых случаях превышать эффективность использования специализированной формулы или обогатителя грудного молока. В частности, в поведенном исследовании ежедневная скорость прибавки массы тела возросла с 8,4 г/кг до момента вмешательства до 20,9 г/кг на фоне дополнительного приема масла с СЦТ ($p<0,0001$) Значимый результат был получен уже в первые 7 дней его использования [148].

Кроме того, при изучении влияния среднецепочечных триглицеридов на недоношенных детей, особый акцент был сделан на подгруппу новорожденных с бронхолегочной дисплазией. Для оценки их влияния проведены систематический обзор и мета-анализ. Энтеральный прием высоких доз докозагексаеновой кислоты, в том числе в форме триглицеридов, не был ассоциирован с формированием БЛД (4 исследования [n = 2186 младенцев]; ОР 1,07 [95% ДИ [0,86, 1,34]]; p = 0,53; I2 = 72%), а также комбинированным исходом развития БЛД или смерти (4 исследования [n = 2299 младенцев]; ОР 1,04 [95% ДИ [0,91, 1,18]]; p = 0,59; I2 = 61%). Однако при селективном анализе рандомизированных клинических исследований были получены противоречивые результаты. В связи с этим, дополнительный прием докозагексаеновой кислоты безопасен, однако не может быть рассмотрен в качестве профилактического вмешательства в отношении БЛД [168]. Тем не менее, проведенные исследования значительно отличаются по своему дизайну, что вносит определенный вклад в трудность последующей совместной оценки.

Результаты отдельных работ демонстрируют более значимые ассоциации применения СЦТ и улучшения состояния здоровья недоношенных детей. Например, в исследовании Skouroliakou et al. было выявлено, что у детей с ОНМТ введение жировых эмульсий, содержащих среднецепочечные триглицериды/ω-3-ПНЖК коррелировало со снижением заболеваемости БЛД и более благоприятным профилем липопротеинов по результатам биохимического анализа крови. Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению частоты холестаза. Однако в отношении данной нозологии профилактический эффект МСТ/ω-3-ПНЖК достоверно не подтвержден [224].

В целом, патофизиологические механизмы, с помощью которых дополнительное включение жирных кислот в рацион недоношенных детей с БДЛ может повлиять на течение заболевания, до конца не изучены. Однако некоторые потенциальные мишени включают в себя коррекцию

нарушений диффузии кислорода в легких, предотвращение агглютинации жиров, приводящую к эмболии, уменьшение оксидативного стресса и воспаления [121]. На сегодняшний день, проведенные исследования демонстрируют противоречивые результаты в отношении применения различных жирных кислот и их влияния на БЛД у недоношенных детей. Однако установлено, что их прием предпочтительнее именно в форме энтерального, а не парентерального введения. Тем не менее, необходимы дальнейшие исследования для более глубокого изучения данного вопроса [259].

Показано, что дополнительное включение СЦТ в рацион недоношенных детей также ассоциировано со снижением распространенности других нозологий. В частности, в работе Arsenault et al. изучалась колонизация кишечника грибами рода кандида в зависимости от питания. В результате было установлено, что дополнительное применение СЦТ в исследуемой группе приводило к значительному снижению грибковой нагрузки (RR = 0,15, p = 0,02). Кроме того, на фоне их отмены также наблюдалось значительное увеличение количества Candida (RR = 61, p <0,001) [68].

Также в настоящее время активно изучается влияние СЦТ на частоту развития некротизирующего энтероколита. Отдельные работы демонстрируют многообещающие результаты. Однако необходимы более масштабные исследования для получения достоверных данных [62].

Более того, СЦТ являются важным источником жиров для детей с синдромом холестаза. Несмотря на то, что триглицериды со средней длиной цепи имеют более низкую энергоемкость (примерно на 16% ниже, чем триглицериды с длинной цепью), они предпочтительнее в качестве липидной добавки в рацион у таких пациентов. Это связано с тем, что их более короткие цепи позволяют им пассивно распространяться, связываясь с альбумином, по желудочно-кишечному тракту и непосредственно всасываться в портальное кровообращение [238].

Таким образом, дополнительное включение в рацион недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией среднецепочечных триглицеридов является перспективным научным направлением, требующим дальнейшего изучения. Полученные на современном этапе данные свидетельствуют в пользу того, что их употребление безопасно. Кроме того, СЦТ потенциально могут оказать положительное влияние на восстановление дыхательной функции, регуляцию иммунной системы, уменьшить частоту развития некротизирующего энтероколита и синдрома холестаза.

1.7.5 Специализированные смеси для вскармливания детей с бронхолегочной дисплазией.

Помимо естественного вскармливания, у недоношенных детей также возможно питание с использованием молочных смесей. В ходе различных исследований установлено, что у глубоко недоношенных детей на искусственном вскармливании по сравнению с грудным молоком, наблюдается значительно большая продолжительность парентерального питания и более высокая распространенность некротизирующего энтероколита, требующего хирургического вмешательства. Поэтому, в случае, если это возможно, необходимо использование исключительно естественного вскармливания для питания новорожденных в отделениях интенсивной терапии и патологии новорожденных детей [97].

Тем не менее, в случае если материнского грудного молока недостаточно или имеются противопоказания для его использования, альтернативным способом энтерального питания для недоношенных или других групп детей с низкой массой тела при рождении является искусственная смесь, специально разработанная для недоношенных детей. [198].

Смеси для недоношенных детей могут быть изготовлены как на основе цельного белка коровьего молока, так и частично гидролизованного

[15]. Такой тип смеси, в отличие от стандартных, содержит большее количество белка, витаминов и минералов. Кроме того, она имеет более высокую калорийность. В рандомизированном исследовании Lucas et al. было продемонстрировано, что дети с массой тела менее 1750 г при рождении, которых кормили специализированными смесями, по сравнению с обычными, показывали более высокие темпы физического развития [108]. Это важно не только для достижения адекватных антропометрических показателей, но и для стимуляции процессов созревания и развития легких [26]. Использование смеси возможно как в качестве докорма, так и в качестве единственного источника питания. Более того, пол ребенка является важным кофактором при оценке адекватности питания у недоношенных детей. Установлено, что мальчики, в целом, медленнее догоняют долженствующие показатели физического развития. Однако независимо от гендерных различий, использование специализированной смеси для недоношенных детей способствует более быстрому росту и прибавке массы тела, чем стандартная смесь на основе цельного белка коровьего молока [96].

Рекомендованная суточная калорийность для условно здоровых недоношенных детей составляет примерно 120–140 ккал/сутки. Однако возможно потребление энергии >140 ккал/кг/сутки. Это может быть необходимо при замедленных темпах физического развития и при повышенных потребностях в энергии. Тем не менее, перед повышением суточной калорийности необходимо убедиться в потреблении ребенком достаточного количество белка и других питательных веществ. Максимально допускается 160 ккал/кг/сутки в рационе [107].

В целом, у детей с ОНМТ и ЭНМТ необходимо стремиться к обеспечению полноценного питания примерно к 2-недельному возрасту, если их вес составлял <1000 г при рождении. В случае, если она достигала 1000–1500 г при рождении, этот период может быть сокращен до одной недели. Трофическое питание (менее 20 мл/кг/сутки) следует начинать, при

возможности, в течение первых 24 часов жизни, но следует проявлять осторожность в отношении крайне недоношенных детей, пациентов с ЭНМТ или младенцев с задержкой внутриутробного развития. [105].

После стабилизации состояния и последующей выписки ребенка из стационара у недоношенных детей отмечается так называемый «догоняющий рост», который требует соответствующей нутритивной поддержки на амбулаторном этапе выхаживания [11]. Максимально благотворным для дальнейшего развития является ускорение роста в первые 2 месяца скорректированного возраста [95]. Также установлено, что новорожденные, «догнавшие» свой центильный коридор к 6–9 месяцам скорректированного возраста, имеют лучший неврологический статус в последующем [153]. В целом, чем раньше происходит достижение нормативных показателей физического развития, тем лучше будущий прогноз [183].

При диагностировании снижения массо-ростовых показателей недоношенные дети должны продолжать получать специальную смесь как минимум до 52 недель постконцептуального возраста. Далее возможно рассмотреть вопрос об изменении смеси в зависимости от нутритивного статуса [26].

Учитывая повышенные потребности в микро- и макронутриентах детей с бронхолегочной дисплазией в настоящее время активно изучаются различные способы повышения эффективности кормления данной группы недоношенных детей, находящихся на искусственном вскармливании. У детей с БЛД наблюдается нарушение нутритивного статуса с дефицитом как жировой, так и безжировой массы уже через 6 недель после рождения. Эти показатели остаются сниженными по сравнению со здоровыми детьми в течение первого года жизни [132]. В проведенном исследовании было установлено, что применение обогащенных специализированных смесей способствует более высокому линейному росту, а также увеличению тощей массы и плотности костной ткани. Эти результаты позволяют

предположить, что дети с бронхолегочной дисплазией достигают более быстрого «догоняющего» роста при более высоком потреблении белка, жира, кальция, фосфора и цинка, чем в стандартных запатентованных смесях [82]. Стратегию питания новорожденных с очень и экстремально низкой массой тела при рождении следует определять с первого дня жизни, чтобы ускорить рост и свести к минимуму респираторное повреждение. В целом, ограничение жидкости, парентеральное питание с повышенным содержанием белков и липидов и раннее энтеральное кормление могут способствовать снижению заболеваемости БЛД. Кроме того, активно изучается роль витаминов А, Е, селена и других микроэлементов в качестве профилактических и терапевтических возможностей [81]. В настоящее время установлено, что использование гиперкалорийных рационов питания у детей с БЛД может способствовать ускорению темпов физического развития [128].

Таким образом, при невозможности грудного вскармливания у новорожденных с бронхолегочной дисплазией рекомендовано применение специализированных смесей для недоношенных детей. Это необходимо для поддержания их потребности в микро- и макронутриентах и ускорения темпов физического развития.

1.8 Заключение

Бронхолегочная дисплазия являются мультифакторным заболеванием, распространенность которого в последние годы прогрессивно увеличивается среди недоношенных новорожденных. Парадоксально, что это сопряжено со значительным научно-техническим прогрессом в области неонатологии, позволяющим выхаживать детей с меньшей массой тела, а также рожденных на более ранних сроках гестации. Однако, несмотря на степень незрелости, далеко не все пациенты со схожими параметрами на момент родов со временем формируют бронхолегочную дисплазию. На современном этапе важным вопросом

является проблема прогнозирования развития данной патологии в максимально ранние сроки и последующая коррекция лечебных и профилактических мероприятий. В связи с прогрессом в лабораторной диагностике изучаются всё новые маркеры ангиогенеза-предикторы развития бронхолегочной дисплазии. К ним относятся такие показатели, как ангиопоэтины-1, 2, эндостатин, фактор роста соединительной ткани, молекулы клеточной адгезии тромбоцитов и эндотелия, тромбоцитарный фактор роста, факторы роста эндотелия сосудов, тромбоспондин, трансформирующий фактор роста бета, различные цитокины, фактор роста фибробластов и многие другие. Их активным исследованием занимаются учёные во всем мире.

В современной клинической практике профилактические мероприятия включают в себя адекватную респираторную поддержку, а также своевременную медикаментозную терапию. Кроме того, не менее важную роль играет оптимизация нутритивного статуса детей из группы риска формирования бронхолегочной дисплазии. В настоящее время установлена значимость грудного вскармливания как одной из основных превентивных методик. Однако нередко грудное молоко неспособно полноценно удовлетворить потребности в микро-, макронутриентах и повышенном энергетическом субстрате у недоношенных детей. В связи с этим, существуют различные способы его обогащения. В первую очередь, это фортификаторы, содержащие дополнительный белковый субстрат, так также витамины и микроэлементы. Кроме того, для повышения питательной ценности грудного молока возможно использовать добавки, содержащие среднецепочечные триглицериды. Они обладают высокой энергоёмкостью и в то же время являются наиболее оптимальным источником липидов с точки зрения особенностей усвоения в желудочно-кишечном тракте недоношенного ребенка.

При отсутствии возможности применения грудного материнского молока, следует рассмотреть вариант применения специализированной

молочной смеси для недоношенных детей, которая адаптирована по составу для этой категории пациентов. Для повышения калорийности специализированной смеси, при условии ограничения объема вводимой жидкости, также требуются дальнейшие изучения по обогащению питательной смеси среднецепочечными триглицеридами.

Таким образом, несмотря на масштабные открытия и современные разработки, в теме выхаживания недоношенных новорожденных остается достаточно много вопросов для дальнейшего изучения. В частности, в отношении прогнозирования и последующих профилактических и терапевтических мероприятий, требующих изучения в ближайшие годы. Это позволит значимо сократить заболеваемость и распространенность бронхолегочной дисплазии в современном мире.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Объем исследования

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. Отбор пациентов производился в отделении патологии новорождённых и детей раннего детского возраста с соматической реабилитацией (заведующая отделением – кандидат медицинских наук Милана Александровна Басаргина). Лабораторная часть организована в клинико-диагностической лаборатории, лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии (руководитель – доктор медицинских наук Елена Леонидовна Семикина). Молекулярно-генетическая диагностика проводилась на базе Медико-генетического центра в лаборатории медицинской геномики (начальник центра, заведующий лабораторией - д.б.н. Савостьянов К. В.). Коррекция нутритивного статуса пациентов проводилась совместно с сотрудниками лаборатории питания здорового и больного ребенка (руководитель - доктор медицинских наук, профессор Боровик Татьяна Эдуардовна). Разработка программ психолого-педагогического сопровождения родителей и детей, сформировавших бронхолегочную дисплазию и условно здоровых проводилась сотрудниками центра психолого-педагогической помощи в педиатрии (Начальник центра - Лазуренко Светлана Борисовна, д.п.н., профессор, член корреспондент РАО.)

В исследование было отобрано 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.

2.2. Характеристика пациентов

Критерии включения и невключения, дизайн исследования

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.

Для решения поставленных задач был разработан дизайн исследования **(рисунок 1).**

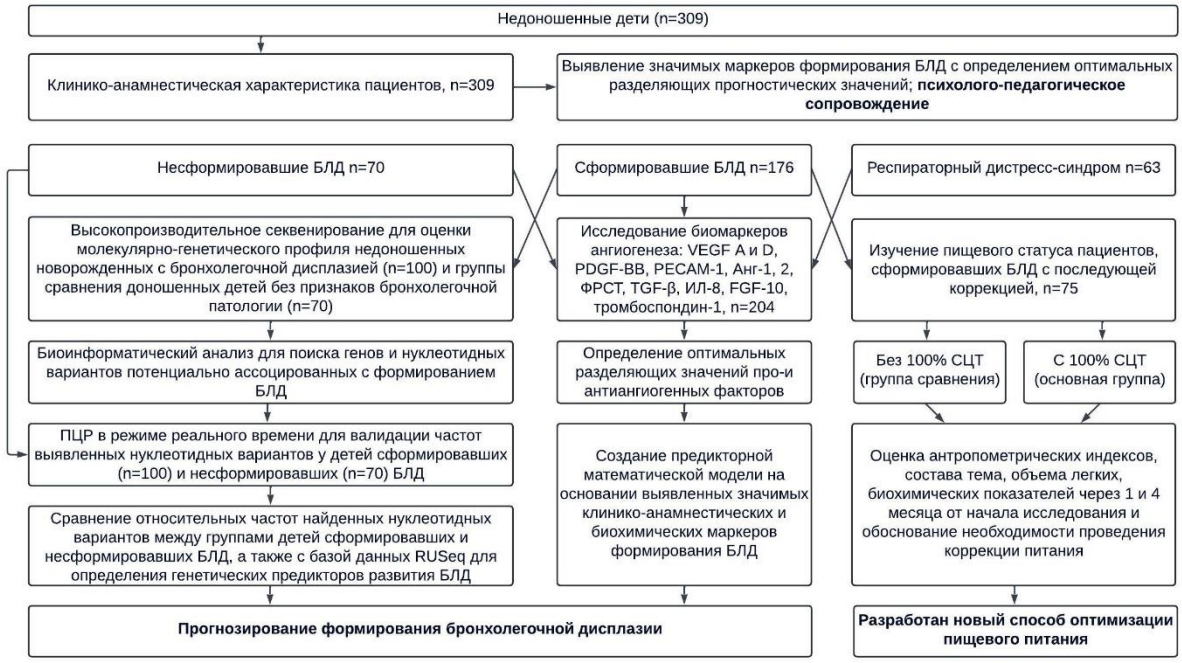


Рисунок 1: Дизайн исследования.

Клиническая характеристика пациентов

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).

Таблица 1. Количественное распределение пациентов по группам.

Группа	РДС (№1)	БЛД (№2)	Без БЛД (№3)
Количество	63	176	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.

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 (APGAR**:** **A***ppearance* — внешний вид (цвет кожных покровов); **P***ulse* (Heart Rate) — пульс ребёнка (частота сердечных сокращений); **G***rimace* (Response to Stimulation) — гримаса, возникающая в ответ на раздражение; **A***ctivity* (Muscle Tone) — активность движений, мышечный тонус; **R***espiration* — дыхательные движения), 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.

В общей когорте обследованных пациентов отмечается невыраженное преобладание мальчиков (n=176; 57%), девочки составляют 43% (n=133). В первой группе (РДС) из 63 пациентов мальчики составили 59% (n=37), девочки – 41% (n=26); во второй группе (с БЛД) из 176 обследованных детей мальчики составили 54% (n=95), девочки – 46% (n=81); в третьей группе (без БЛД) из 70 пациентов мальчики составили 63% (n=44), а девочки – 37% (n=26). Данные иллюстрирует 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). В первой группе разделение недоношенных новорожденных по гестационному возрасту при рождении было разнообразным (от 25 до 36 недель), однако большинство обследованных пациентов на этом этапе имели гестационный возраст при рождении не

более 31,6 недель (n=45; 71,4%). Во второй группе только 6 детей из 176 (3,4%) имели максимальный в данной группе гестационный возраст при рождении 32 недели, остальные 170 детей (96,6%) были рождены с возрастом от 23,0 до 31,6 недель. Практически половина пациентов (n=84; 48%) родились на сроке гестации 23,0–27,6 недель. Противоположные данные были получены при анализе гестационного возраста пациентов третьей группы, где преобладающим показателем является 32 и более недель (n=42; 60%), и 28 пациентов (40%) родились при сроке гестации 28,0–31,6 недель. При этом в данной группе не оказалось ни одного глубоко недоношенного пациента, чей гестационный возраст при рождении был бы менее 28 недель. Данные иллюстрирует таблица 2, рисунок 3.

Таблица 2. Показатели гестационного возраста пациентов в исследуемых группах.

Me (Q1 - Q3)			p*			
РДС (N=63)	БЛД (N=176)	Без БЛД (N=70)	p К-У	p 1-2	p 1-3	p 2-3
31 (28,0–32,6)	28,0 (26, - 29,6)	33,0 (30,1–36,0).	<0,001	<0,001	<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.

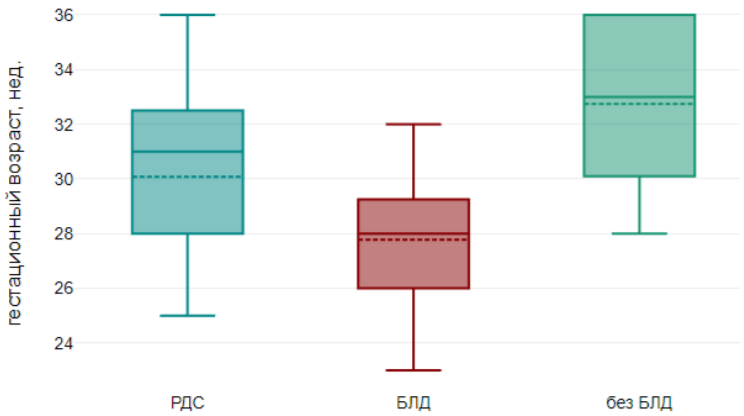


Рисунок 3. Показатели гестационного возраста пациентов в исследуемых группах.

Гестационный возраст в группе детей, сформировавших БЛД статистически значимо ниже гестационного возраста пациентов, обследованных на этапе РДС и пациентов, не сформировавших БЛД ($p<0,001$); Аналогичные различия получены между группами пациентов с РДС в активной стадии и без БЛД ($p<0,001$). Между группами РДС – БЛД также выявлены статистически значимые различия ($p<0,001$). Выявленные различия объясняются преимущественным развитием данной патологии у глубоко недоношенных, морфо-функционально незрелых пациентов.

Для оценки значимости гестационного возраста при рождении для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС был проведен ROC-анализ, результаты представлены в таблице 3, на рисунке 4.

Таблица 3. Результаты ROC-анализа гестационного возраста при рождении для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,839	,031	,000	,779	,899

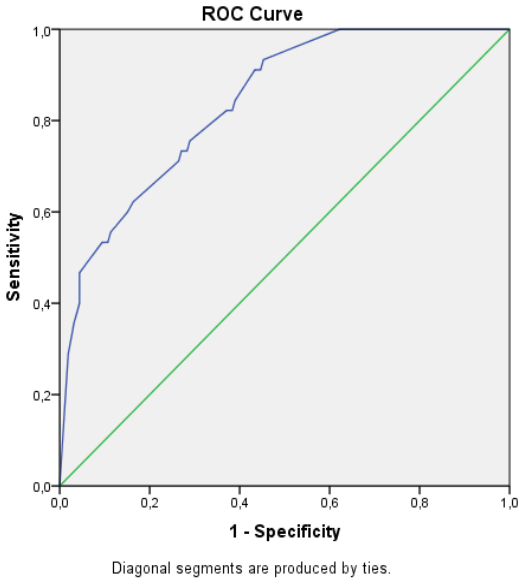


Рисунок 4. ROC-кривая гестационного возраста при рождении для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

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%.

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). Данные иллюстрирует таблица 4, рисунок 5.

Таблица 4. Показатели массы тела при рождении пациентов в исследуемых группах.

Me (Q1 - Q3)			p*			
РДС (N=63)	БЛД (N=176)	Без БЛД (N=70)	p К-У	p 1-2	p 1-3	p 2-3
1 340 (970-1 750)	885 (750 - 1122)	1840 (1380 - 2600)	<0,001	<0,001	<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.

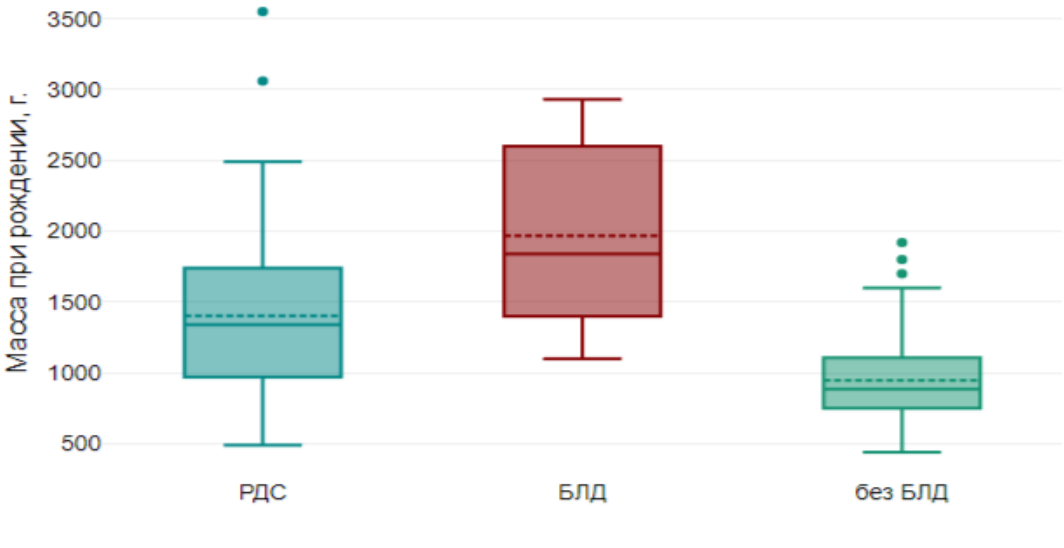


Рисунок 5. Показатели массы тела при рождении в исследуемых группах.

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 ($p<0,001$).

Причем, больше половины всей когорты обследованных детей имели экстремально низкую массу тела при рождении (менее 1000 граммов) - 177 пациента (57%), при этом из них 10 пациентов родились с массой тела менее 500 граммов; 17% пациентов - очень низкую массу (1000 - 1499 граммов) – 51 пациент; низкую массу (1500 – 2499 граммов) - 64 пациента (21%) и массу 2500 граммов и более имели 17 пациентов (5%).

Большинство обследованных пациентов с РДС (59%) были рождены с очень низкой массой тела (менее 1500 граммов) – 37 пациентов. Во второй группе преобладала экстремально низкая масса тела при рождении (ЭНМТ), которая была у 144 пациента (81%) данной группы. Пациентов с нормальной массой тела при рождении в данной группе не отмечено. В противоположность показателям второй группы, пациенты третьей группы в большинстве случаев были рождены с низкой или нормальной массой тела – 47 пациентов (67%), при этом в данной группе отмечено всего 10 младенцев (14%) с ЭНМТ при рождении. Разделение пациентов по подгруппам по массе тела при рождении представлено в таблице 5.

Таблица 5. Разделение пациентов по подгруппам в соответствии с массой тела при рождении.

Масса\группа	РДС (N=63)	БЛД (N=176)	Без БЛД (N=70)
<1000 г	23 (37%)	144 (81%)	10 (14%)
1000–1499 г	14 (22%)	24 (14%)	13 (19%)
1500–2499 г	24 (38%)	8 (5 %)	32 (46%)
>2500 г	2 (3%)	0	15 (21%)

Выявленные различия также обусловлены патогенетической связью данной патологии с глубокой недоношенностью и низкими показателями массы тела при рождении у недоношенных новорожденных.

При проведении ROC-анализа для оценки значимости показателя массы тела при рождении для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС были получены следующие результаты (представлены в таблице 6, на рисунке 6):

Таблица 6. Результаты ROC-анализа массы тела при рождении для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,867	,026	,000	,817	,918

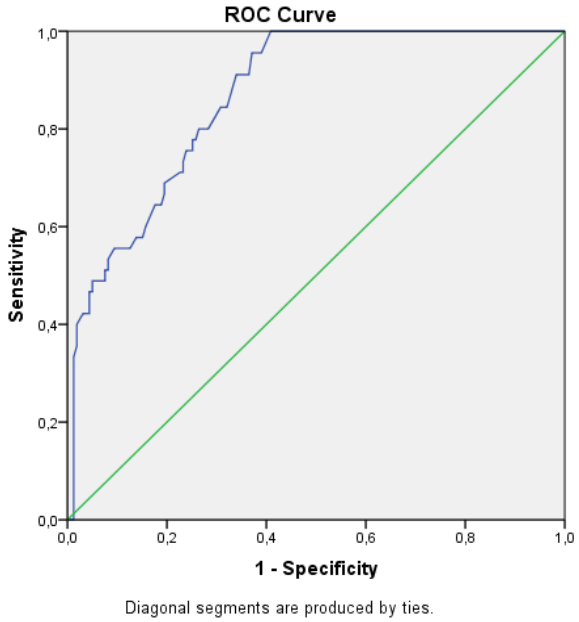


Рисунок 6. ROC-кривая массы тела при рождении для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

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%.

Медиана оценки по шкале APGAR во всей когорте составила: на 1 минуте 5,0 баллов (4,0–6,0), на пятой минуте 6,0 баллов (6,0–7,0). В группе РДС: на 1 минуте 6,0 баллов (5,0 - 6,0), на пятой минуте 7,0 баллов (6,0 - 7,0); в группе с БЛД: на 1 минуте 5,0 баллов (4,0 - 5,0), на пятой минуте 6,0 баллов (6,0 - 7,0); без БЛД: на 1 минуте 7,0 баллов (6,0 - 7,0), на пятой минуте 7,0 баллов (6,0 - 8,0) (таблица 7, рисунки 7, 8)

Таблица 7. Показатели оценок обследованных пациентов по шкале APGAR.

APGAR	Me (Q1 - Q3)			p*			
	РДС (N=63)	БЛД (N=176)	Без БЛД (N=70)	p К-У	p 1-2	p 1-3	p 2-3
1 мин	6,0 (5,0-6,0)	5,0 (4,0-5,0)	7,0 (6,0-7,0)	<0,001	<0,001	0,002	<0,001
5 мин	7,0 (6,0-7,0)	6,0 (6,0-7,0)	7,0 (6,0-8,0)	<0,001	<0,001	0,005	<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.

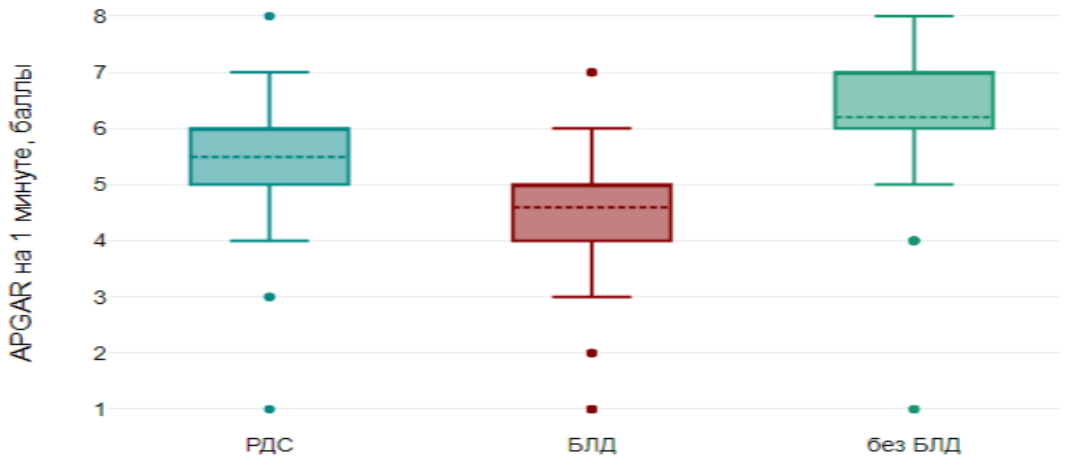


Рисунок 7. Показатели оценок по шкале APGAR на 1-ой минуте жизни в исследуемых группах.

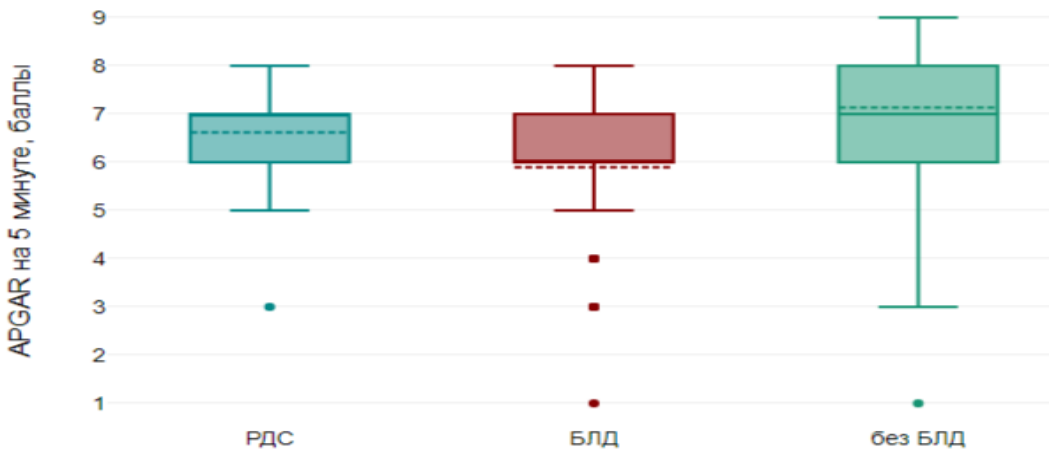


Рисунок 8. Показатели оценок по шкале APGAR на 5-ой минуте жизни в исследуемых группах.

Оценки обследованных недоношенных детей по шкале APGAR в первые минуты жизни статистически значимо ниже в группе пациентов, сформировавших бронхолегочную дисплазию 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).

Причем, у пациентов первой группы на первой минуте жизни превалирует оценка по шкале APGAR в 6–7 баллов (n=33; 52%), на пятой минуте жизни также 6–7 баллов – 46 пациентов (73%). Во второй группе на первой минуте жизни превалирует оценка в 4-5 баллов (n=107; 61%), в этой группе, на первой минуте, ни один из пациентов не получил оценку в 8 и более баллов, на пятой минуте жизни, состояние пациентов улучшилось и преобладающей стала оценка в 6-7 баллов, всего 2 пациента (1%) получили оценку в 8-9 баллов. Напротив, у большинства пациентов третьей группы на первой минуте жизни отмечалась оценка в 6–7 баллов (n=38 ребенка; 54%), а на пятой минуте жизни практически половина пациентов были оценены в 8–9 баллов (n=34; 49%). Данные отображены в таблице 8.

Таблица 8. Распределение недоношенных детей по оценкам по шкале APGAR в исследуемых группах.

	РДС (N=63)		БЛД (N=176)		Без БЛД (N=70)	
	1 мин	5 мин	1 мин	5 мин	1 мин	5 мин
1–3 балла	3 (5%)	1 (2%)	26 (15%)	11 (6%)	3 (4%)	3 (4%)
4–5 баллов	26 (41%)	5 (8%)	107 (61%)	35 (20%)	14 (20%)	6 (9%)
6–7 баллов	33 (52%)	46 (73%)	43 (24%)	128 (73%)	38 (54%)	27 (38%)
8–9 баллов	1 (2%)	11 (17%)	0	2 (1%)	15 (22%)	34 (49%)

Полученные данные подтверждают роль перенесенной гипоксии, как фактора способствующего нарушению респираторного статуса и последующего развития БЛД у недоношенных детей.

При проведении ROC-анализа для оценки значимости исследованных оценок по шкале APGAR для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС были получены следующие результаты (представлены в таблице 9, на рисунке 9):

Таблица 9. Результаты ROC-анализа оценок по шкале APGAR для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

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

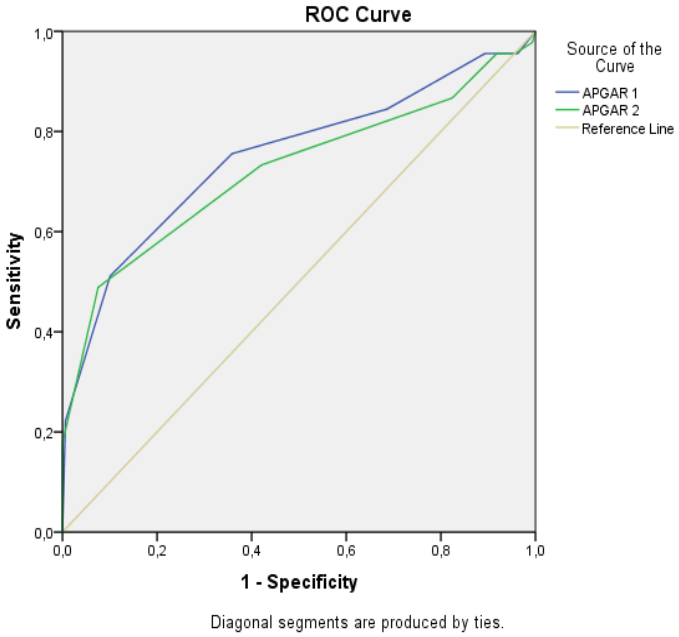


Рисунок 9. ROC-кривые оценок по шкале APGAR для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

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.

Проведение профилактики развития респираторного дистресс-синдрома новорожденных проведено 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).

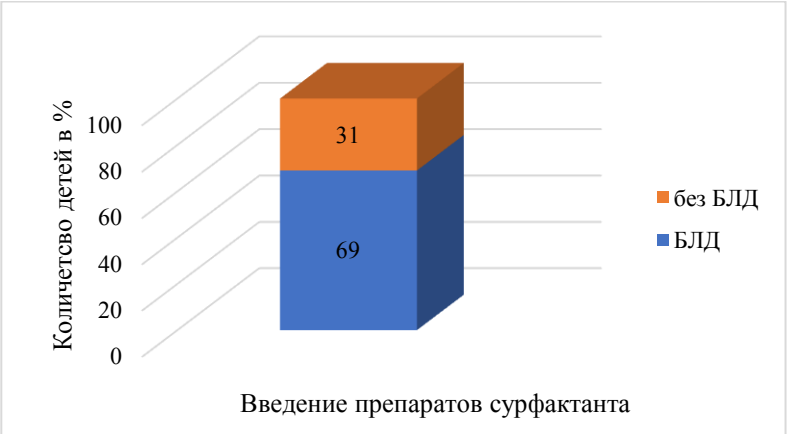


Рисунок 10. Пациенты, потребовавшие введения препаратов сурфактанта, в %.

При этом, в группе пациентов, сформировавших БЛД, однократного введения потребовали 100% пациентов (n=185), двукратного и более – 31% (n=57); в группе пациентов, не сформировавших БЛД – 51% (n=41) и 14% (n=11) соответственно (рисунок 11). Между данными показателями выявлены статистически значимые различия ($p<0,005$ и $p=0,03$ соответственно). Выявленные различия указывает на недостаточную зрелость систем сурфактантов у недоношенных новорожденных, формирующих впоследствии БЛД [77].

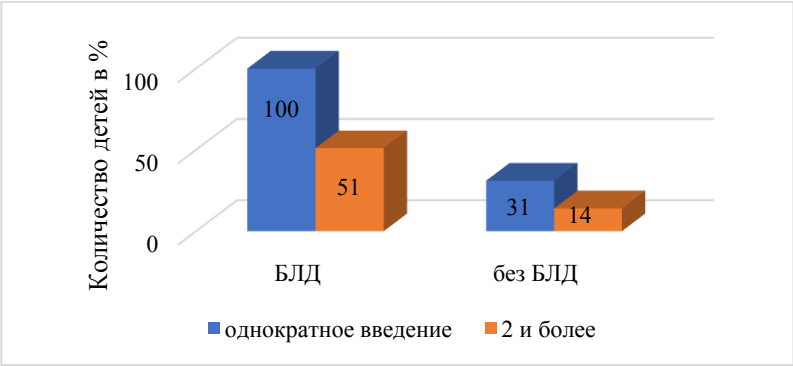


Рисунок 11. Количество пациентов, потребовавших однократного или более введения сурфактанта, в %.

В нашей работы было проанализировано влияние развития следующих 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). Остальные неблагоприятные факторы отмечались реже (рисунок 12). При проведении анализа влияния факторов отягощенного акушерского статуса беременности у матери на формирование бронхолегочной дисплазии у её ребенка получены следующие данные (рисунок 12).

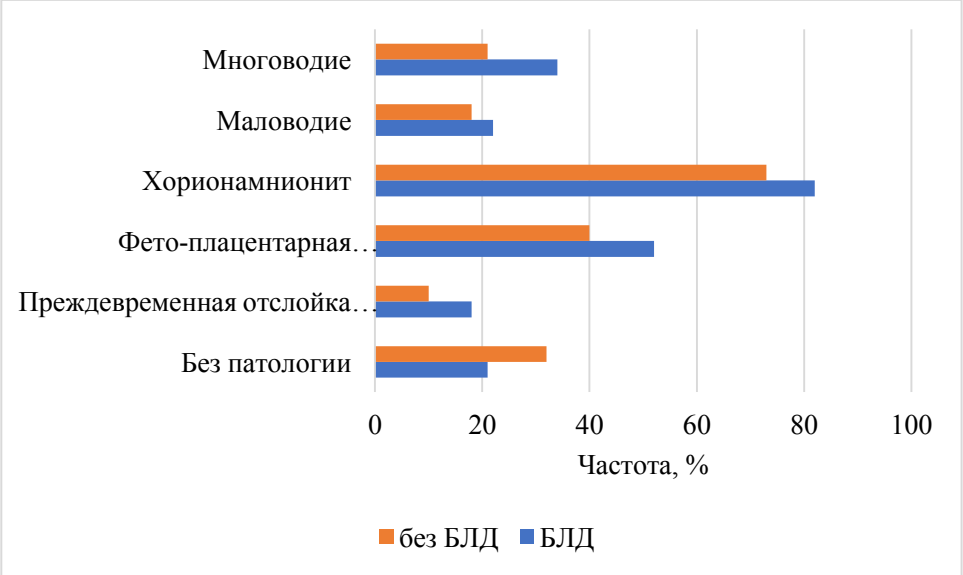


Рисунок 12. Частота неблагоприятных факторов, связанных с течением беременности у матерей пациентов, сформировавших и не сформировавших БЛД.

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.

2.3. Сравнительная оценка показателей клинического анализа крови и С-реактивного белка

Помимо клинических и анамнестических данных, в процессе нашего исследования была проведена оценка показателей клинического анализа крови, таких как уровень гемоглобина и число и состав лейкоцитов, а также показателя биохимического анализа крови – С-реактивного белка (таблица 10).

Таблица 10. Показатели клинического анализа крови и С-реактивного белка у обследованных пациентов.

	Me (Q1 - Q3)			p*			
	РДС (N=63)	БЛД (N=176)	Без БЛД (N=70)	p К-У	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Hb, г/л	136,0 (111,0-157,0)	111,5 (98,75-125,25)	133,0 (111,0-157,0)	<0,001	<0,001	0,767	<0,001
Лейк.,10*9/л	13,78 (11,44-17,1)	9,89 (8,38-12,32)	11,86 (9,90-14,30)	<0,001	<0,001	0,004	0,006
Лимф., 10*9/л.	6,25 (5,10-7,30)	5,79 (4,67-7,36)	6,56 (5,10-8,09)	0,183	0,193	0,469	0,103
Нейтр., 10*9/л	4,73 (2,88-7,09)	2,31 (1,48-3,56)	3,67 (2,35-4,96)	<0,001	<0,001	0,010	0,005
Мон., 10*9/л	1,46 (1,05-2,10)	1,1 (0,77-1,50)	1,1 (0,70-1,46)	0,001	<0,001	0,003	0,977
СР-Б, мг/л	0,5 (0,25-1,00)	0,6 (0,24-1,05)	0,75 (0,33-1,64)	0,236	0,393	0,083	0,318

*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 анализе выявленных лабораторных показателей было получено, что уровень гемоглобина статистически значимо ниже у пациентов с

бронхолегочной дисплазией (Me=111,5 г/л), чем у пациентов с РДС (Me=136,0 г/л) и без БЛД (Me=136 г/л; p<0,001). В этих двух группах уровень гемоглобина крови оказался практически на одном уровне. Выявленные изменения подтверждают существенную роль ранней анемии недоношенных в формировании БЛД. Ранняя анемия недоношенных детей, приводящая к более тяжелой гипоксии и нарушая еще больше эритропоэз, обуславливает большую потребность в респираторной терапии и, таким образом, вносит свой существенный вклад в формирование БЛД [104]. Показатели лейкоцитов также статистически значимо ниже во второй группе (Me=9,89 х 10*9/л), чем в первой группе (Me=13,78 х 10*9/л; p<0,001). У пациентов третьей группы отмечается некоторое нарастание уровня лейкоцитов в крови (Me=11,86 х 10*9/л). Наиболее высокие уровни лейкоцитов у пациентов с респираторным дистресс-синдромом в активной стадии связаны с особенностями раннего неонатального периода и, возможно, с развитием воспалительных реакций, связанных с инфекционным процессом на фоне недоношенности [250]. Аналогичные изменения были отмечены при сравнении абсолютных чисел нейтрофилов (наиболее высокие уровни отмечены у пациентов первой группы (Me=4,73 х 10*9/л), показатели пациентов второй группы (Me=2,31 х 10*9/л) статистически значимо ниже (p<0,001)) и моноцитов (наиболее высокие уровни отмечены у пациентов первой группы (Me=1,46 х 10*9/л), показатели пациентов второй группы (Me=1,1 х 10*9/л) статистически значимо ниже (p<0,001)). При сравнительном анализе уровня лимфоцитов и С-реактивного белка статистически значимой разницы выявлено не было. Таким образом, искусственная вентиляция легких в данном случае может выполнять роль индуктора возникающей системной воспалительной реакции, которая проявляется в активации клеточного звена иммунитета и активации фагоцитов [250].

2.4 Оценка коморбидной патологии и осложнений бронхолегочной дисплазии у обследованных недоношенных детей

У недоношенных новорожденных в качестве сопутствующей патологии наиболее часто отмечаются следующие нозологии:

1) Врожденная пневмония (ВП)
2) Ретинопатия недоношенных (РН)
3) Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК)

В качестве осложнений бронхолегочной дисплазии наиболее распространенным и требующим медикаментозной терапии 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).

При анализе частоты развития врожденной пневмонии у пациентов в исследуемых группах получено, что врожденная пневмония встречалась у 74 пациента, сформировавшего впоследствии бронхолегочную дисплазию (42%), а в группе пациентов, не сформировавших впоследствии данную патологию, частота встречаемости врожденной пневмонии оказалась статистически значимо ниже (p=0,02) и составила лишь 24% (17 случаев).

Ретинопатия недоношенных была диагностирована у 148 недоношенных младенцев, сформировавших бронхолегочную дисплазию (84%). При этом 38 пациент с диагностированной ретинопатией недоношенных (26%) нуждался в проведении лечения с помощью интравитреального введения ингибитора фактора роста эндотелия сосудов с целью остановки дальнейшего прогрессирования отслойки сетчатки. В группе пациентов без бронхолегочной дисплазии отмечена совершенно противоположная ситуация: развитие ретинопатии недоношенных зафиксировано у 20% пациентов (14 детей) и только двое из них нуждались

в проведении оперативного лечения (14%). Данные различия являются статистически значимыми (p<0,05).

ВЖК различной степени тяжести по данным проводимых нейросонографических исследований были диагностированы у половины пациентов с бронхолегочной дисплазией (90 пациентов – 51%). В группе без бронхолегочной дисплазии частота встречаемости внутрижелудочковых кровоизлияний оказалась статистически значимо ниже (p=0,05): только у 20 пациентов (29%) были диагностированы ВЖК. Причем в группе пациентов, сформировавших БЛД наиболее часто отмечалось ВЖК 2 степени (n=46; 51%), а в группе пациентов, без диагностированной бронхолегочной дисплазии превалировала 1 степень (n=12; 60%).

Частоту встречаемости (%) перечисленных нозологий в исследуемых группах иллюстрирует рисунок 13.

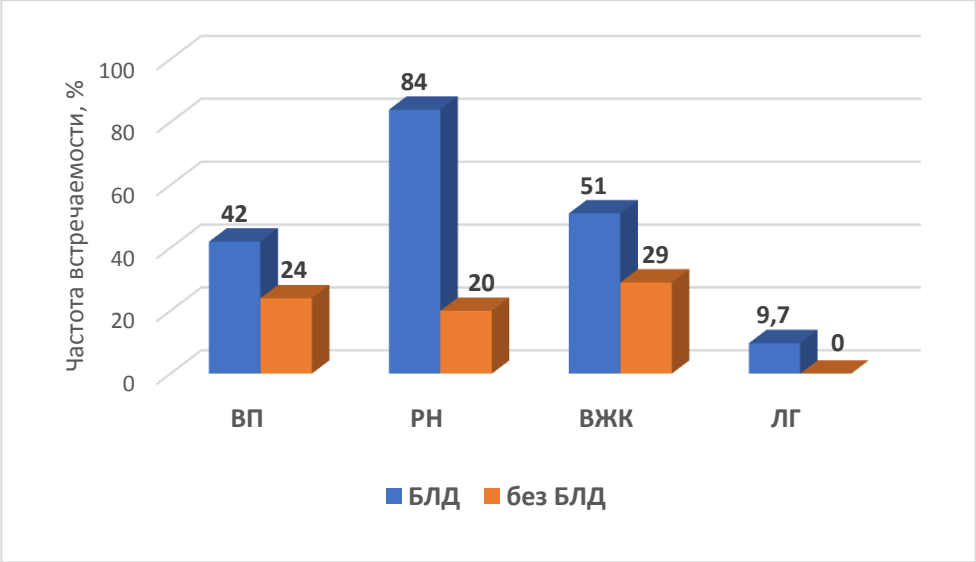


Рисунок 13. Частота встречаемости (%) коморбидных нозологий и ЛГ у пациентов, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию.

Преобладание частоты 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.

По результатам статистической обработки клинических и анамнестических данных пациентов с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию Манна-Уитни с корректировкой достигнутого уровня значимости по Бонферрони были получены достоверные различия между исследуемыми группами следующих параметров: показателей массы тела и гестационного возраста при рождении, оценок по шкале APGAR недоношенных новорожденных, частоты введения препаратов сурфактанта. В клиническом анализе крови у недоношенных детей с диагностированной бронхолегочной дисплазией отмечалось статистически значимое снижение уровня гемоглобина и лейкоцитов, а также нейтрофилов.

Также по результатам работы отмечено, что некоторые сопутствующие патологии, такие как легочная гипертензия, ретинопатия недоношенных, внутрижелудочковые кровоизлияния и врожденная пневмония чаще встречаются у пациентов с диагностированной бронхолегочной дисплазией.

При оценке взаимосвязи частоты развития ретинопатии недоношенных и клинико-анамнестических данных были выявлены обратные корреляционные связи умеренной силы между массой тела, гестационным возрастом при рождении, оценкой по шкале APGAR на 1-ой минуте жизни частотой развития ретинопатии недоношенных ($p<0,001$). Причем между массой тела при рождении и стадией ретинопатии недоношенных также отмечена обратная корреляционная связь ($\tau =-0,21$; $p=0,003$). Интересно, что аналогичной корреляции между массой тела при рождении и стадией ВЖК не получено. Также между гестационным возрастом и стадией ретинопатии недоношенных отмечена обратная

корреляционная связь (τ =-0,24; p=0,002). Аналогичной взаимосвязи между ГВ и стадией ВЖК не выявлено.

Выявлена прямая взаимосвязь умеренной силы между длительностью проводимой ИВЛ, включая неинвазивную вентиляцию легких методом CPAP (τ=0,39) а также длительностью общей кислородозависимости (τ=0,55) и развитием ретинопатии недоношенных (p<0,001) (рисунок 14).

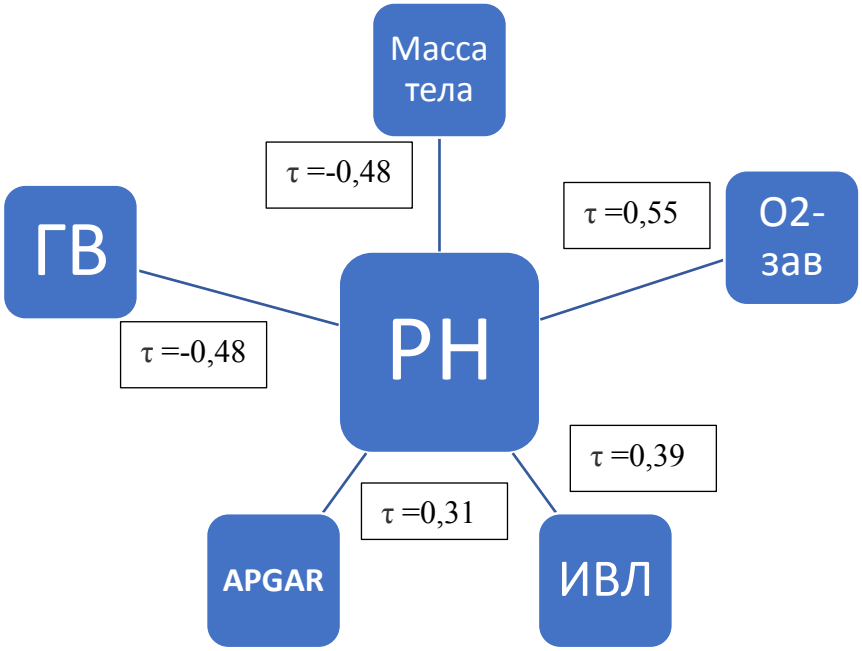


Рисунок 14. Взаимосвязи между частотой встречаемости ретинопатии недоношенных, изученными клинико-анамнестическими параметрами пациентов и исследованными биомаркерами ангиогенеза иллюстрирует рисунок.

Таким образом, наиболее частое развитие ретинопатии недоношенных отмечается у глубоко недоношенных детей с низким гестационным возрастом и массой тела при рождении и длительным проведением респираторной терапии [229].

2.5 Характеристика пациентов, сформировавших и не сформировавших БЛД по методам и продолжительности респираторной терапии

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

С целью определения прогностической значимости продолжительности различных методов респираторной поддержки в формировании бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей был проведен подробный анализ длительности каждого из использованных методов.

В периоде новорожденности, все обследованные пациенты перенесли респираторный дистресс-синдром новорожденных и нуждались в проведении различных методов респираторной терапии. Но при сравнении продолжительности, как кислородозависимости в целом, так и отдельно взятых методов респираторной поддержки, были получены статистически значимые различия между показателями пациентов, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию ($p<0,001$). Данные представлены в таблице 11, на рисунке 15.

Зачастую, один и тот же пациент нуждался в поочередном применении различных видов респираторной поддержки, начиная с высокочастотной искусственной вентиляции легких (ВЧ ИВЛ), заканчивая дотацией увлажненного кислорода через лицевую маску или назальные канюли.

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 11).

Таблица 11. 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

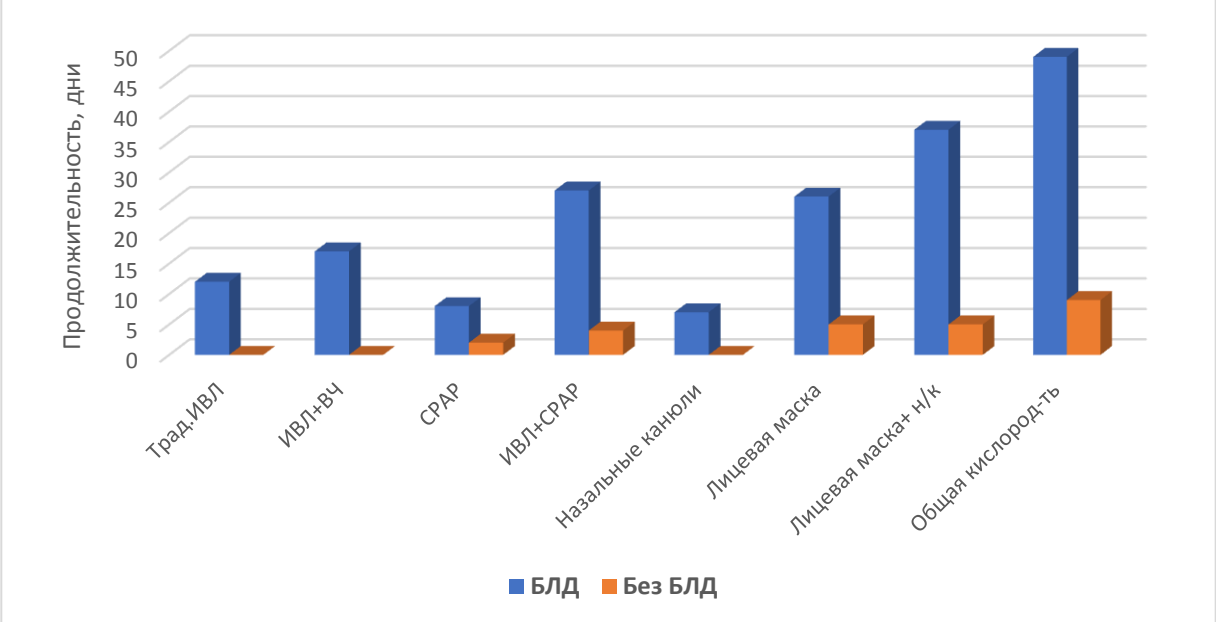


Рисунок 15. Продолжительность различных видов респираторной поддержки в группах пациентов, страдающих и не страдающих БЛД (дни).

Из 176 пациентов 91% детей (n=160), сформировавших бронхолегочную дисплазию в неонатальном периоде, нуждались в

проведении респираторной терапии с использованием традиционной ИВЛ (искусственная вентиляция легких), при этом ВЧ ИВЛ проводилась половине обследованных пациентов указанной группы (n=88). Неинвазивная ИВЛ методом CPAP (СИПАП-терапия (CPAP — от английского Continuous Positive Airway Pressure (постоянное положительное давление воздуха в дыхательных путях)), также была необходима практически всем пациентам – (n=158; 90%), а у 171 пациента данной группы (97%) после проведения ИВЛ различными способами сохранялась зависимость от кислорода и необходимость в дополнительной дотации увлажненного кислорода (с помощью лицевой маски или же назальных канюль). Интересно, что в группе детей без диагностированной БЛД, практически все пациенты обошлись применением неинвазивной вентиляции легких (методом CPAP) – 84% (n=59), проведение традиционной ИВЛ в данной группе пациентов потребовалась лишь трети из них (n=25; 36%), а в применении режима ВЧ ИВЛ нуждались всего 6 пациента указанной группы (9%) до 28 дней жизни. Стоит отметить, что практически половина пациентов данной группы не потребовали проведения инвазивной ИВЛ вообще, но нуждались в дополнительной оксигенации через лицевую маску или назальные канюли (n=30; 43%). В группе пациентов, сформировавших бронхолегочную дисплазию, было только 14 таких пациентов (8%).

Таким образом, при сравнении продолжительности проведения различных видов респираторной поддержки между группами пациентов, сформировавших и не сформировавших БЛД по истечении неонатального периода, получены различия, являющиеся статистически значимыми, что согласуется с общепризнанными представлениями о важнейшей роли респираторной терапии в развитии данной патологии у недоношенных детей [91, 215, 227, 274].

2.5.2 Результаты ROC-анализа для оценки значимости продолжительности различных видов респираторной поддержки для прогнозирования отсутствия развития БЛД у недоношенных новорожденных с РДС

В данной работе была проведена оценка значимости продолжительности различных применяемых в неонатальной реанимации методов респираторной поддержки недоношенных новорожденных для прогнозирования отсутствия формирования бронхолегочной дисплазии с помощью ROC-анализа.

Традиционная ИВЛ

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 (представлены в таблице 12, на рисунке 16):

Таблица 12. Результаты ROC-анализа продолжительности традиционной ИВЛ для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,743	,050	,001	,646	,841

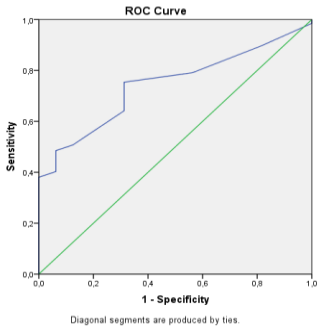


Рисунок 16. ROC-кривая продолжительности традиционной ИВЛ для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

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%.

ИВЛ + ВЧ ИВЛ

При проведении ROC-анализа для оценки значимости суммы продолжительности традиционной ИВЛ и ВЧ ИВЛ (инвазивной ИВЛ) для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС были получены следующие результаты (представлены в таблице 13, на рисунке 17):

Таблица 13. Результаты ROC-анализа продолжительности инвазивной ИВЛ (трад. ИВЛ + ВЧ ИВЛ) для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,823	,042	,000	,741	,905

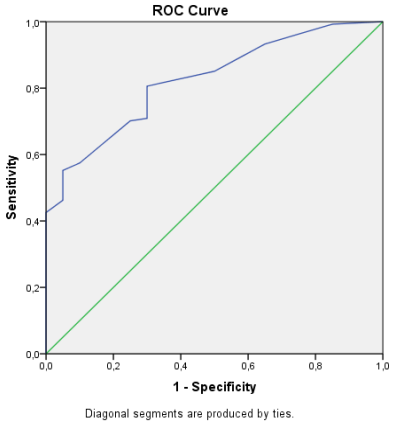


Рисунок 17. ROC-кривая продолжительности инвазивной ИВЛ (трад. ИВЛ + ВЧ ИВЛ) для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

Оптимальное разделяющее значение продолжительности инвазивной ИВЛ составило 9 дней с чувствительностью 55,2%, специфичностью 95%. То есть продолжительность проведения недоношенным новорожденным детям с РДС инвазивной ИВЛ менее 9 дней позволяет прогнозировать отсутствие развития бронхолегочной дисплазии с чувствительностью 55,2%, специфичностью 95%.

CPAP

При проведении ROC-анализа для оценки значимости неинвазивной искусственной вентиляции легких (CPAP) для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС были получены следующие результаты (представлены в таблице 14, на рисунке 18):

Таблица 14. Результаты ROC-анализа продолжительности неинвазивной искусственной вентиляции легких (CPAP) для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,723	,039	,000	,647	,799

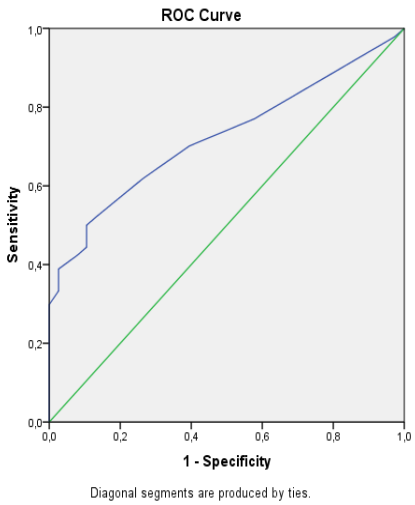


Рисунок 18. ROC-кривая продолжительности неинвазивной искусственной вентиляции легких (CPAP) для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

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%.

ИВЛ + CPAP

При проведении ROC-анализа для оценки значимости ИВЛ, включая неинвазивную (CPAP) для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС были получены следующие результаты (представлены в таблице 15, на рисунке 19):

Таблица 15. Результаты ROC-анализа продолжительности ИВЛ, включая неинвазивную (CPAP) для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,825	,029	,000	,767	,883

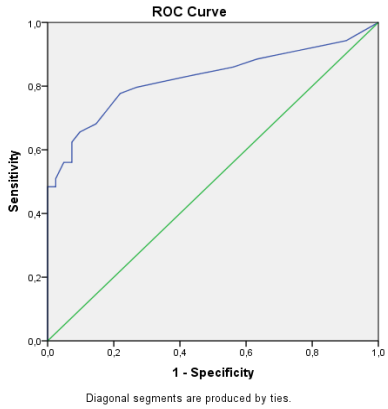


Рисунок 19. ROC-кривая продолжительности искусственной вентиляции легких, включая неинвазивную (CPAP) для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

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%.

Общая кислородозависимость

Результаты проведенного ROC-анализа для оценки значимости продолжительности кислородозависимости для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС представлены в таблице 16. ROC кривая продемонстрирована рисунком 20:

Таблица 16. Результаты ROC-анализа продолжительности кислородозависимости для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,872	,024	,000	,825	,920

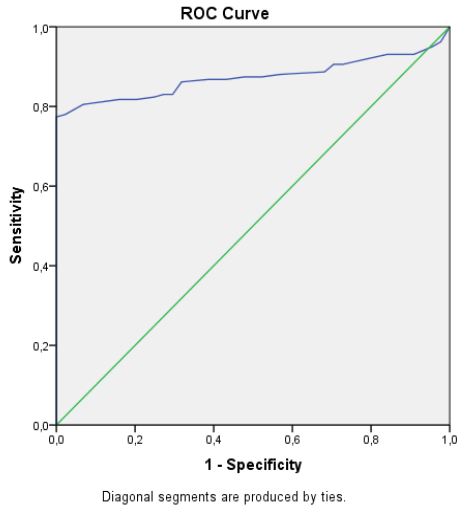


Рисунок 20. ROC-кривая продолжительности кислородозависимости для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

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%. Данные результаты согласуются с мировыми критериями постановки диагноза бронхолегочная дисплазия.

2.5.3 Прогностическая оценка шансов развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с РДС

С целью оценки шансов формирования бронхолегочной дисплазии в зависимости от продолжительности проведения различных видов респираторной поддержки (в днях) нами был проведен анализ продолжительности каждого метода респираторной поддержки у всей группы пациентов.

Анализ группы в зависимости от CPAP (таблица 19, рисунок 22)

Таблица 19. Анализ группы в зависимости от CPAP, дни (копии).

Показатель	Категории	CPAP		P
		CPAP менее 6 дней	CPAP более 6 дней	
Группа	без БЛД	41 (48,2)	4 (7,1)	< 0,001*
	БЛД	44 (51,8)	52 (92,9)	

*Примечание: различия показателей статистически значимы (p< 0,05).

При анализе группы в зависимости от CPAP, нами были установлены статистически значимые различия (p<0,001) *(используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)*.

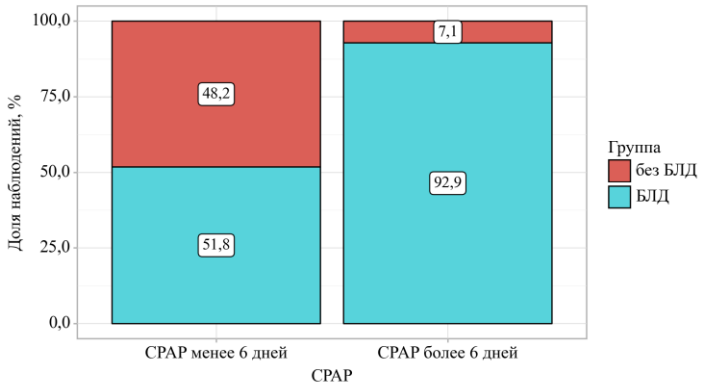


Рисунок 22. Анализ группы в зависимости от СРАР.

Связь СРАР и группы была средней (V Крамера = 0,43).

Шансы формирования БЛД в группе СРАР более 6 дней были выше в 12,114 раза, по сравнению с группой СРАР менее 6 дней, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 4,023 – 36,478, p < 0,001).

Анализ группы в зависимости от ИВЛ (таблица 20, рисунок 23).

Таблица 20. Анализ группы в зависимости от ИВЛ.

Показатель	Категории	ИВЛ, дни (Копия)		p
		ИВЛ до 9 дней	ИВЛ более 9 дней	
Группа	без БЛД	44 (50,0)	1 (1,9)	< 0,001*
	БЛД	44 (50,0)	52 (98,1)	

*Примечание: различия показателей статистически значимы (p<0,05).

При анализе группы в зависимости от традиционной ИВЛ, дня (копии), были установлены существенные различия (p<0,001) *(используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)*.

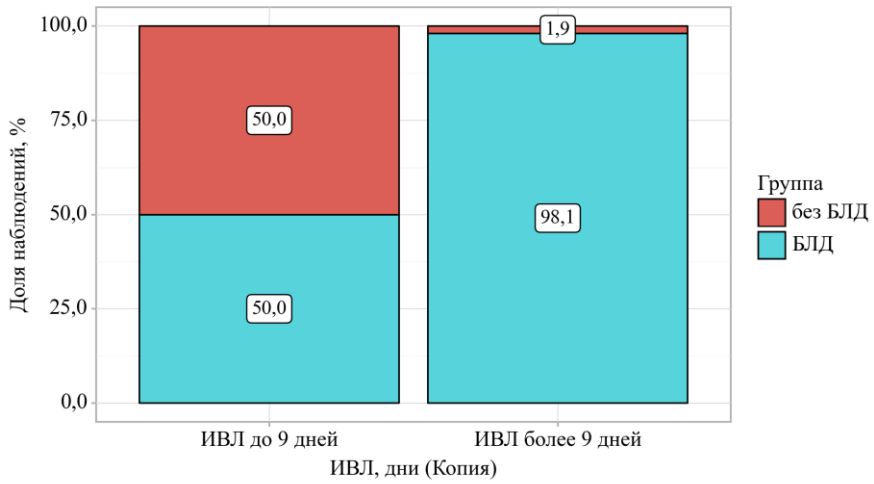


Рисунок 23. Анализ группы в зависимости от ИВЛ.

Связь ИВЛ, дня и группы была средней (V Крамера = 0,5).

Шансы БЛД в группе ИВЛ более 9 дней были выше в 52,000 раза, по сравнению с группой ИВЛ до 9 дней, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 6,882 – 392,920, p < 0,001).

Анализ группы в зависимости от трад. ИВЛ + ВЧ ИВЛ (таблица 21, рисунок 24)

Таблица 21. Анализ группы в зависимости от трад. ИВЛ + ВЧ ИВЛ.

Показатель	Категории	трад. ИВЛ + ВЧ ИВЛ		P
		трад. ИВЛ + ВЧ ИВЛ менее 9 дней	трад. ИВЛ + ВЧ ИВЛ более 9 дней	
Группа	без БЛД	44 (53,0)	1 (1,7)	< 0,001*
	БЛД	39 (47,0)	57 (98,3)	

*Примечание: различия показателей статистически значимы (p<0,001).

Исходя из полученных данных при оценке группы в зависимости от трад. ИВЛ + ВЧ ИВЛ, нами были выявлены статистически значимые различия (p < 0,001) *(используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)*.

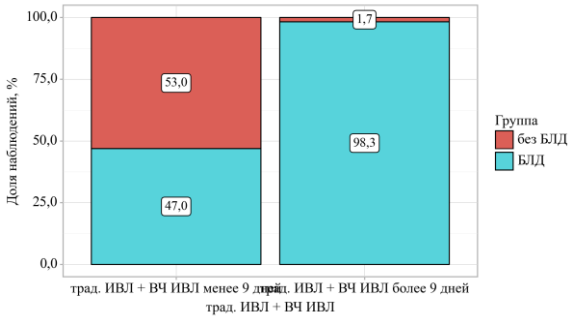


Рисунок 24. Анализ группы в зависимости от трад. ИВЛ + ВЧ ИВЛ

Связь трад. ИВЛ + ВЧ ИВЛ и группы была относительно сильной (V Крамера = 0,54).

Шансы БЛД в группе трад. ИВЛ + ВЧ ИВЛ более 9 дней были выше в 64,308 раза, по сравнению с группой трад. ИВЛ + ВЧ ИВЛ менее 9 дней, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 8,501 – 486,485, p < 0,001).

Анализ группы в зависимости от ИВЛ +CPAP (таблица 22, рисунок 26)

Таблица 22. Анализ группы в зависимости от ИВЛ +CPAP.

Показатель	Категории	ИВЛ +CPAP		P
		ИВЛ +CPAP менее 10 дней	ИВЛ +CPAP более 10 дней	
Группа	без БЛД	42 (66,7)	3 (3,8)	< 0,001*
	БЛД	21 (33,3)	75 (96,2)	

*Примечание: различия показателей статистически значимы (p< 0,05).

Исходя из полученных данных при оценке группы в зависимости от ИВЛ +CPAP, были установлены статистически значимые различия (p< 0,001) *(используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)*.

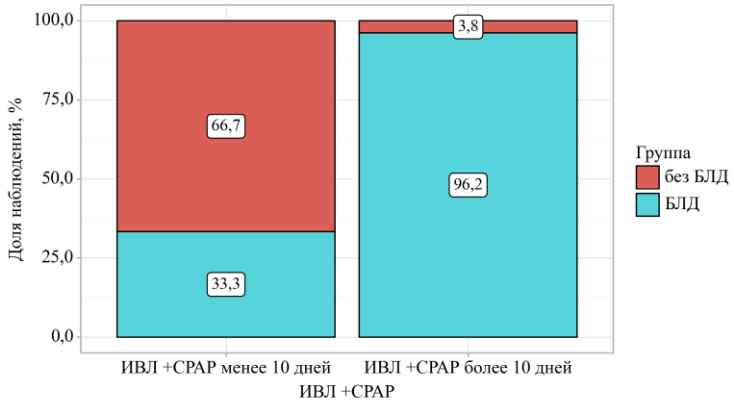


Рисунок 26. Анализ группы в зависимости от ИВЛ +CPAP

Связь ИВЛ +CPAP и группы была относительно сильной (V Крамера = 0,67).

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).

Анализ длительности общей кислородозависимости в зависимости от группы (таблица 23, рисунок 27).

Таблица 23. Анализ длительности общей кислородозависимости в зависимости от группы (дни).

Показатель	Категории	Общ кислородозависимость			P
		Me	Q□ – Q□	n	
Группа	без БЛД	10,00	5,00 – 19,00	45	< 0,001*
	БЛД	65,00	49,00 – 83,00	96	

*Примечание: различия показателей статистически значимы (p< 0,05).

Согласно полученным данным при сравнении длительности общей кислородозависимости в зависимости от группы, нами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) *(используемый метод: U–критерий Манна–Уитни)*.

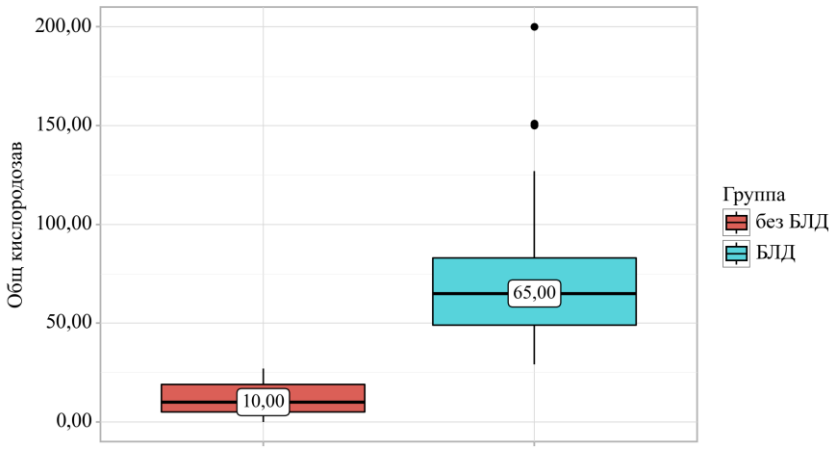


Рисунок 27. Анализ общей кислородозависимости в зависимости от группы.

При оценке зависимости вероятности БЛД от длительности общей кислородозависимости с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 28).

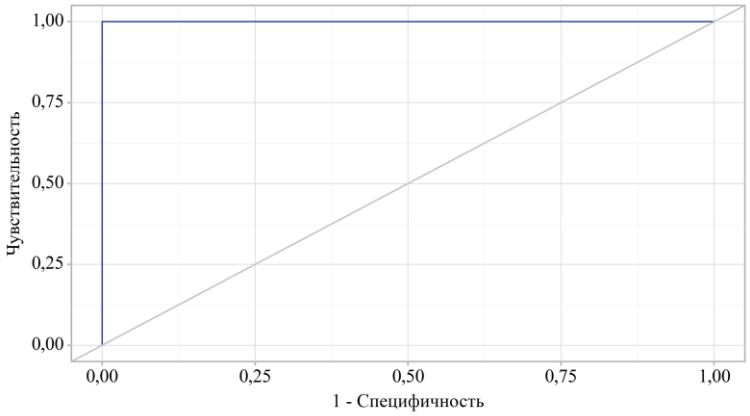


Рисунок 28. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности группы от общей кислородозависимости.

Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений общей кислородозависимости представлен на рисунке 29.

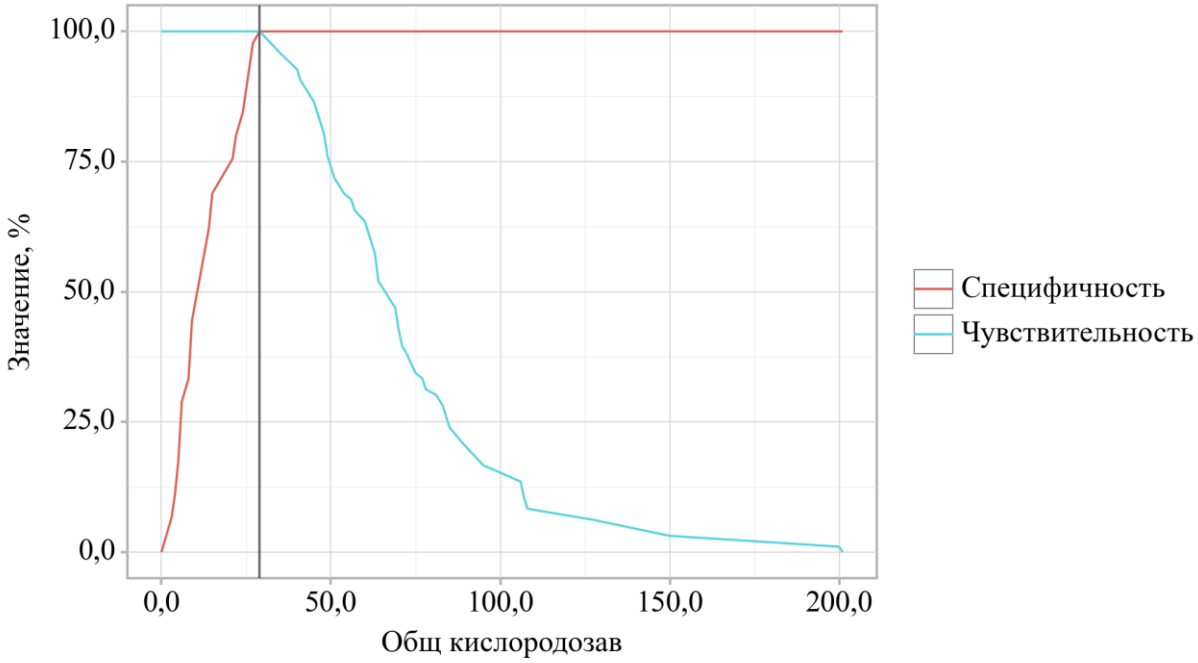


Рисунок 29. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений общей кислородозависимости.

Площадь под ROC-кривой составила 1,000 ± 0,000 с 95% ДИ: 1,000 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$).

Пороговое значение общей кислородозависимости в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило **28,000 дней**. БЛД прогнозировалось при значении общей кислородозависимости выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 100,0% и 100,0%, соответственно.

Затем был выполнен анализ группы в зависимости от кислородозависимости (таблица 23, рисунок 30).

Таблица 23. Анализ группы в зависимости от кислородозависимости.

Показатель	Категории	Кислородозависимость		P
		менее 28 дней	более 28 дней	
Группа	без БЛД	45 (100,0)	0 (0,0)	< 0,001*
	БЛД	0 (0,0)	96 (100,0)	

*Примечание: различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

Исходя из полученных данных при сопоставлении группы в зависимости от кислородозависимости, были установлены статистически значимые различия (p < 0,001) *(используемый метод: Хи-квадрат Пирсона)*.

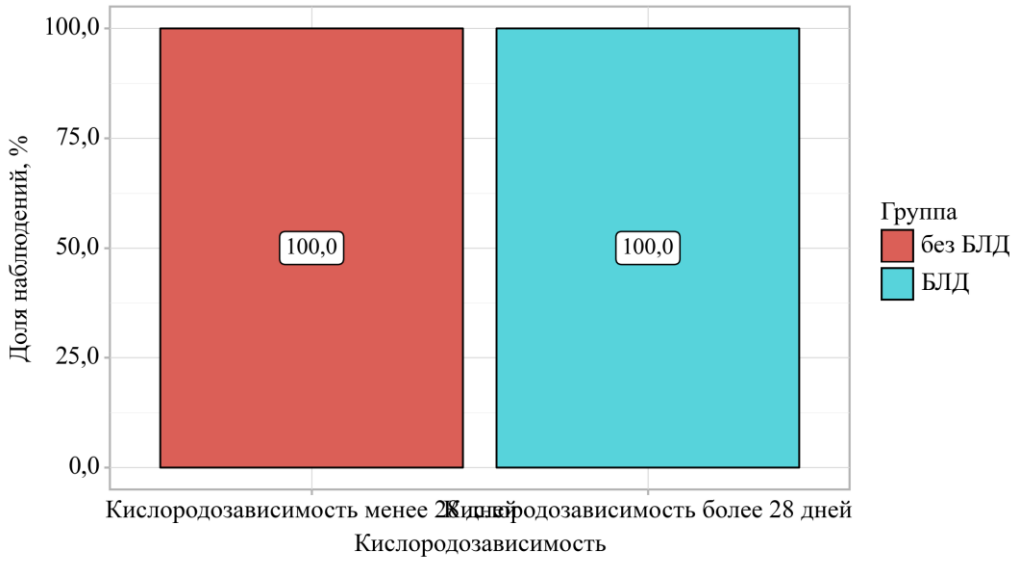


Рисунок 30. Анализ группы в зависимости от кислородозависимости.

Связь кислородозависимости и группы была очень сильной (V Крамера = 1).

Шансы БЛД в группе детей с кислородозависимостью более 28 дней были выше в 17563,000 раза, по сравнению с группой детей с кислородозависимостью менее 28 дней, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 343,026 – 899228,473, $p < 0,001$).

По результатам проведенного сравнительного анализа продолжительности различных методов респираторной поддержки получены статистически значимые различия продолжительности всех методов респираторной поддержки между группами детей, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию (таблица 11; 23). С помощью ROC-анализа определена прогностически значимая для формирования БЛД продолжительность (дни) следующих методов респираторной поддержки недоношенных новорожденных: традиционная ИВЛ; традиционная ИВЛ + ВЧ ИВЛ; CPAP; традиционная ИВЛ + CPAP; общая кислородозависимость. Также определены шансы развития бронхолегочной дисплазии при применении перечисленных методов респираторной терапии в зависимости от их продолжительности.

Корреляционный анализ клинических и анамнестических параметров пациентов

При оценке взаимосвязей между изученными клиническими и анамнестическими данными были выявлены обратные взаимосвязи заметной и высокой силы между гестационным возрастом и массой тела пациентов при рождении, а также оценками по шкале APGAR на 1-ой и 5-ой минутах жизни и длительностью зависимости от дополнительной оксигенации ($p<0,001$); между указанными клиническими данными отмечены прямые взаимосвязи умеренной и высокой силы ($p<0,001$) (рисунок 1)

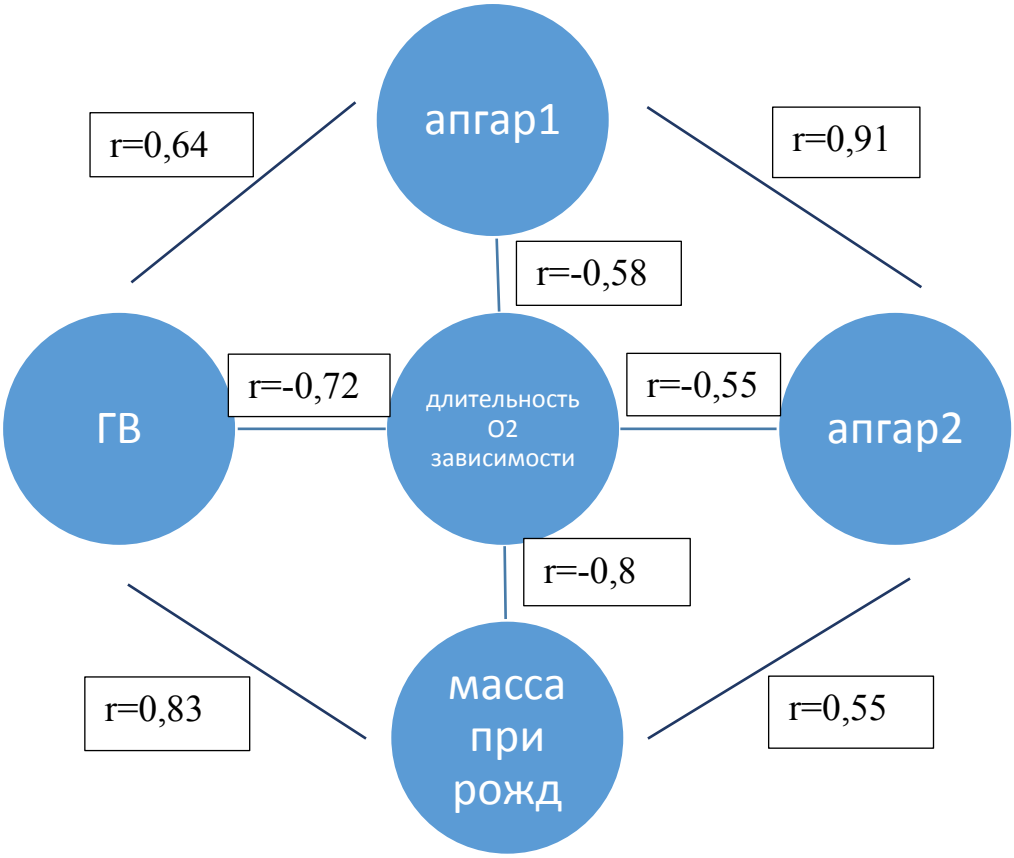


Рисунок 31. Взаимосвязи между изученными клинико-анамнестическими параметрами пациентов.

Диаграмма иллюстрирует вполне понятные взаимосвязи - недоношенные дети с низким гестационным возрастом и массой тела при рождении получают также низкие оценки по шкале APGAR и нуждаются в длительной дотации кислорода, что повышает риск развития бронхолегочной дисплазии [3, 8, 274].

Сравнительная оценка и корреляционный анализ клинических и анамнестических параметров обследованных пациентов на этапе РДС, и пациентов, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию, показали существенные различия по основным критериям, являющимися факторами риска развития БЛД. К ним относятся: показатели массы тела и гестационного возраста при рождении, балльные оценки по шкале APGAR в первые минуты после рождения, а также частота введения препаратов сурфактанта и продолжительность

проводимой респираторной терапии [8, 26, 274]. Выявлена четкая тесная взаимосвязь клинико-анамнестических факторов, каждый из них вносит существенный вклад в процесс формирования бронхолегочной дисплазии.

2.6 Методы исследования

1. Клинические:

- сбор анамнестических и клинических параметров недоношенных пациентов с последующим анализом;

- оценка антропометрических данных: массы и длины тела с расчетом Z-scores к гестационному и постконцептуальному возрасту с помощью программы Intergrowth-21st;

- оценка рационов питания;

2. Лабораторные:

- 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;

3. Инструментальные:

- изучение состава тела (показатели жировой и безжировой массы) и остаточной емкости легких на анализаторе PEA POD, LMi, USA методом воздушной плетизмографии;

- нейросонография, ультразвуковое исследование сердца и сосудов;
- офтальмоскопия;
- рентгенография органов грудной клетки;

4. Оценка нервно-психического развития
   - методика Г.В Пантюхина, К.Л Печора, Э.Л Фрухт;
   - «ЯСЛИ» С.Б. Лазуренко,

5. Оценка степени приверженности родителей рекомендациям специалистов (адаптация теста 4 -item, Medication Adherence Report Scale – Mars, Мориски Д.Е., Грин Л.В.).

6. Статистический анализ полученных данных.

2.6.1 Иммуноферментный анализ

204 пациентам из общей когорты был проведен иммуноферментный анализ для определения концентрация биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови. Распределение данных пациентов по группам было следующим (таблица 24):

1) Недоношенные дети в периоде новорожденности с респираторным дистресс-синдромом в активной стадии (n=63).
2) Недоношенные дети с выставленным диагнозом бронхолегочная дисплазия (n=96).
3) Недоношенные дети, без бронхолегочной дисплазии (n=45)

Таблица 24. Количественное распределение пациентов по группам при проведении ИФА.

группа	РДС (№1)	БЛД (№2)	Без БЛД (№3)
количество	63	96	45

С помощью метода иммуноферментного анализа были оценены концентрации следующих биомаркеров: ангиопоэтин 1 (Анг1),

ангиопоэтин 2 (Анг2), молекула адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток 1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule (PECAM-1)), тромбоцитарный фактор роста BB (PDGF-BB), фактор роста эндотелия сосудов A и D (VEGF-A, VEGF-D), тромбоспондин-1, трансформирующий фактор роста бета (TGF-β), интерлейкин-8 (ИЛ-8), фактор роста соединительной ткани (ФРСТ), фактор роста фибробластов 10 (FGF-10).

Объем крови, необходимый для определения концентрации перечисленных биомаркеров составлял не более 1 мл; при заборе крови учитывалась масса тела пациента и его клинико-лабораторные показатели.

Исследование концентрации биомаркеров ангиогенеза проведено с помощью специальных наборов для проведения ИФА: RayBio® Human ELISA Kit для определения концентрации ANGPT-1, ANGPT-2, VEGF-A, VEGF-D, PDGF-BB, PECAM-1, TGF-β, TSP-1, FGF-10, ИЛ-8 и CTGF. Вышеукзанные наборы используются для количественного измерения указанных биомаркеров в плазме и сыворотке крови. В рассматриваемой методике используются антитела, которые специфичны к перечисленным биологическим маркерам. Их наносят на планшет, состоящий из 96 лунок.

Методика проведения ИФА является стандартизированной. Результаты, полученные в ходе работы, оценивались с помощью расчета средней оптической плотности для каждого конкретного набора дублирующих стандартов контролей и образцов. На следующем шаге вычиталась средняя нулевая стандартная оптическая плотность, а затем выполнялось построение кривой с концентрацией по оси x и поглощением по оси y. Далее проводилась прямая линия через эти точки для получения результата.

Затем были определены взаимосвязи между концентрацией биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови и изученными клиническими параметрами пациентов.

2.6.2 Молекулярно-генетическое обследование

170 пациентам было проведено генетическое обследование. Оно выполнялось у двух групп пациентов: сформировавших бронхолегочную дисплазию (n=100) и контрольной (n=70; таблица 21).

Таблица 25. Количественное распределение пациентов по группам при проведении молекулярно-генетического обследования.

группа	БЛД (№2)	Без БЛД (№3)
количество	100	70

Поиск различных генетических вариантов проводился в образцах буккального эпителия и пятнах крови, высушенных на фильтровальной бумаге.

Первым этапом исследования было проведение экзомного секвенирования 100 недоношенных детей, рожденных до 37-й недели гестационного возраста, сформировавших БЛД. Для этого геномную ДНК выделяли из образцов буккального эпителия и пятен крови, высушенных на фильтровальной бумаге методом фенол-хлороформной экстракции. В результате анализа приоритезации генов исходя из статистической значимости были выбраны 25 генов. Они были выбраны на основании статистического анализа данных полноэкзомного секвенирования. Рассматриваемый генетический спектр потенциально может быть ассоциирован с формированием бронхолегочной дисплазии. В последующем было проведено сравнение встречаемости генетических вариантов, ранее ассоциированных с изучаемой патологией, у пациентов с БЛД по сравнению с контрольной выборкой. Последняя состояла из 70 больных из ЦФО и СЗАО, у которых не было респираторных заболеваний в анамнезе. Все пациенты были просеквенированы на одном приборе с применением идентичных реактивов. Частоты аллелей сравнивались при помощи точного критерия Фишера. Статистическая значимость была

найдена у 31 генетического варианта. Из них, исходя из функции гена, встречаемости генетического варианта в популяции и в нашей выборке, были отобраны 9 генетических вариантов для дальнейшего исследования. Далее было проведено сравнение частот встречаемости выбранных нуклеотидных вариантов с помощью ПЦР в режиме реального времени как между группами детей сформировавших БЛД и не сформировавших данное заболевание, так и с базой данных частот нуклеотидных вариантов Российской популяции RUSeq [73]. Эта база данных объединяет генетическую информацию между клиническими лабораториями и геномными центрами России. Данный этап позволил дополнительно оценить генетические варианты, встречающиеся у жителей РФ, и сравнить их с полученными в исследовании результатами.

2.6.3 Выделение ДНК из клеток буккального эпителия и пятен крови, высушенных на фильтровальной бумаге.

Выделение ДНК из образцов буккального соскоба или сухих пятен крови было выполнено с помощью метода экстракции фенол-хлороформом. В процессе работы к исследуемому образцу добавляли 300 мкл буферного раствора (10 мМ TrisHCl (pH = 8,0), 0,32 М сахароза, 10 мМ ЭДТА, 0.1М NaCl, 0,1% тритон X–100), ДТТ, ДСН и фермент протеиназу-К в конечной концентрации 0,2%. Вторым этапомбыла инкубация при 37°С в течение ночи или 2 ч при температуре 60°С. После этого выделение ДНК проходило в несколько этапов: обработка фенолом и смесью фенол/хлороформ (1:1) и хлороформом (по 2 раза на каждой стадии). Затем эти образцы были промыты 2 объёмами охлаждённого 96% этанола в присутствии 0,3 М ацетата натрия. Следующим этапом вновь была инкубация при t –70°С. Полученный осадок промывался 80% раствором этанола, высушивался на воздухе до полного испарения спирта, и растворялся в 30 или 50 мкл бидистиллированной воды. Для хранения препаратов ДНК поддерживалась t –70°С. Оценка качества и количества геномной ДНК проведена при помощи спектрофотомера NanoVue (GE

Healthcare, США), а также с использованием флуориметра Qubit 3.0 (Invitrogen, США).

2.6.4 Массовое параллельное секвенирование полного экзома

Для определения нечасто встречаемых нуклеотидных вариантов исследуемым пациентам было выполнено массовое параллельное секвенирование полного экзома. В последующем полученные данные обработаны с помощью биоинформатического анализа. ДНК выделялась посредством фенол-хлороформной экстракции из клеток буккального эпителия и пятен крови, которые были высушены на фильтровальной бумаге. Набор реактивов Ion AmpliSeq Library Kit и панель Ion AmpliSeq Exome использовали с целью создания библиотек и обогащения целевыми регионами (экзом). Полученные прочтения триммировали, картировали на геном (hg19) и проводили поиск генетических вариантов и их аннотацию при помощи пакета программ Torrent Suite.

Определение ранее не изученных генов, которые могли бы быть вовлечены в патогенез развития бронхолегочной дисплазии, проводился по заранее составленному алгоритму: все генетические варианты фильтровали по качеству и глубине чтения (QD>3), частоте минорного аллеля в популяции (MAF <0,01 по GnomAd (Genome Aggregation Database) 2.1 [16]), эффекту на белок (Moderate или High по SnpEff [92] и Deleterious по Poliphen [54] или Sift [148]). После этого были выбраны те гены, в которых было как минимум 2 подобных варианта, которые встречались более чем в 2-х аллелях среди всей основной выборки. Полученный список в программе Toppgene использовался как test list [89]. По сути - это алгоритм предсказания вероятных связей между генами, основанный на изучении их функций. В качестве обучающего списка были использованы гены, связь которых с изучаемой патологией была продемонстрирована в ранее проведенных исследованиях [4, 7, 33, 70, 102, 164, 171, 177, 212, 240].

На финальном этапе проведена сравнительная оценка встречаемости генетических вариантов в генах, ранее ассоциированных с БЛД и изученных в данном исследовании, у больных с БЛД по сравнению с контрольной выборкой (70 пациентов из ЦФО и СЗАО, у которых не было респираторных заболеваний в анамнезе). Массовое параллельное секвенирование генетического материала детей выполнено при помощи Ion S5 System Thermo Fisher Scientific с применением одинаковых реактивов. Частоты аллелей сравнивались при помощи точного критерия Фишера.

2.6.5 Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени.

Амплификация участков изучаемых генов выполнена методом ПЦР в режиме реального времени на термоциклере “ABI StepOnePlus” («Applied 47 Biosystems», США) в 20 мкл реакционной смеси. В состав данного реактива входили 70 мМ буфер Трис-HCl, pH 8.8, 16.6 мМ сульфат аммония, 0.01% Твин-20, 2 мМ хлорид магния, 200 нмоль каждого dNTP, 500 нмоль праймеров («Евроген», Россия), 250 нмоль флуоресцентных зондов («ДНК-Синтез», Россия), 1.5 ед. Taq ДНКполимеразы («Евроген», Россия), 50-100 нг геномной ДНК.

Условия проведения реакции: 95°С/2 мин – 1-й цикл; 94°С, 10 с, 54-66°С, 60 с – 40 циклов. В зондах использовали флуоресцентные красители– FAM (карбоксифлуоресцеин) и HEX (гексахлорофлуоресцеин), тушитель флуоресценции – BHQ-1. Обозначения полиморфных маркеров соответствуют общепринятым, согласно базе данных dbSNP [275]. Для проведения в режиме реального времени полимеразной цепной реакции образцов пациентов применены последовательности праймеров и Taqman зондов (**таб.26)**.

Таблица 26. Последовательности праймеров и Taqman зондов для проведения ПЦР в режиме реального времени образцов пациентов, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию (n = 170)

Ген	rs ID	Последовательности праймеров	Последовательности Taqman зондов
CPA3	rs12489516	ggttctcattcaacaataga, ggttctcattcaacaataga	ccaCaaTccGtaAaaatagc, ccaCaaTccAtaAaaatagc
PTPN22	rs2476601	cctcaatgaactcctcaa, ctccaaggatagatgatgaa	ccacttcctgtatggacacctgaat, ccacttcctgtacggacacctgaat
COL8A1	COSV53739696	tgcctgcatttaccgccgag, cgtgtacatcacgggctcgtg	caccGgtGggGgcCcca, caccGgtTggGgcCcca
TLR5	rs5744174	cttcctcttcatcacaac, gcagacatatattgtgtgta	cctgactcgttctctggggt, cctgactcgctctctggggt
MMP14	rs1042703	gcactttgaggaacaatc, gggaagctcacttacttc	aagaCccCccCgt, aagaCccAccCgtt
CTGF	rs45488997	gtaccaccgaagatgcag, gctctggatgtgagagtg	ttggctGgaGaaGagGaag, ttggctGgaAaaGagGaag
SFTPA	rs1059046	tctcctttgacaccatctc, cttcctgagtcctgacag	agatgAggGtgAgggc, agatgAggCtgAgggc
AQP7	rs62542745	cctctgttcctggcagtg, gactgtaccgagacgtgtc	ttgTtcTccTggTccgtga, ttgTtcTccCggTccgtga
NCOR2	rs61519723	tgttgtaagcacactgggt, gatgccactgactgtcacca	-

2.7 Оценка нутритивного статуса недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией

2.7.1. Клиническая характеристика пациентов

Несмотря на многолетний успешный опыт выхаживания и лечения недоношенных детей с БЛД, остаются вопросы, связанные с адекватным

их обеспечением пищевыми веществами при различных способах кормления. Необходимость ограничения объема вводимой жидкости в связи с высоким риском гиперволемии малого круга кровообращения, нередко приводит к развитию недостаточности питания.

Учитывая необходимые ограничения в объеме питания (до 120-130 мл/сут), обусловленные наличием БЛД и ухудшением состояния ребенка в виде нарастания дыхательной недостаточности, увеличения кислородозависимости на фоне его увеличения, достижение рекомендуемой калорийности (150 - 160 ккал/кг) и, соответственно, необходимого объема жидкости – не представлялось возможным [107, 274].

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 - мы исследовали эффективность добавления в рацион питания масла - 100% среднецепочечных триглицеридов (СЦТ), разрешенного к использованию у детей с рождения.

Обследовано 75 недоношенных детей с БЛД. Все дети были разделены на 2 группы (таблица 27):

Первую группу – основную (n=49) составили дети, находившиеся на различных видах вскармливания: нативным материнским молоком с обогатителем грудного молока (ОГМ), смешанном или искусственном вскармливании с использованием специализированных продуктов для недоношенных детей. В обогащенное грудное молоко или специализированную смесь дополнительно вносили жировой модуль, представленный 100% среднецепочечными триглицеридами (СЦТ).

Вторую группу - контрольную (n=26) составили дети, находившиеся на тех же видах вскармливания, но без обогащения их рациона СЦТ.

Возраст включения в исследование был сопоставим в обеих группах и составил в основной группе 51,45±22,32 дней жизни, в группе сравнения 47,69±26,86 дней жизни (p=0,505).

Все пациенты, вошедшие в исследование по оптимизации нутритивного статуса, сформировали БЛД различной степени тяжести: в основной группе бронхолегочной дисплазией легкой степени тяжести болели 21 ребенок (42,9%), средней тяжести – 26 пациентов (53,1%), тяжелое течение было у 2 детей (4%)), в группе сравнения дети разделились по тяжести течения следующим образом: легкое течение – 18 пациентов (69,2%), средней тяжести – 8 пациентов (30,8%), детей с тяжелым течением БЛД в группе сравнения не было. Различия между группами были значимыми по тяжести БЛД ($p<0,001$).

Кислородозависимость в двух группах статистически значимо отличалась: в основной группе она составила 80,02±57,70 дней и в группе сравнения 55,67±27,65 ($p=0,039$).

Таблица 27. Количественное распределение пациентов по группам при проведении оценки нутритивного статуса.

Группа	Основная	Контрольная
Количество	49	26

2.7.2. Диетологическая характеристика исследуемых пациентов:

При достаточной лактации у матери новорожденные дети находились на вскармливании грудным молоком, проводилась фортификация грудного молока обогатителем. При отсутствии грудного молока назначалась специализированная молочная смесь для недоношенных детей.

Алгоритм введения СЦТ: масло вводили с 0,1–0,2 мл 3 раза в день с постепенным увеличением до 2,1 мл/сут (0,3 мл 7 р/д) под контролем индивидуальной переносимости. Калорийность в среднем увеличивается на 7–10 ккал/кг (8,19 ккал на 1 мл).

В течение всего периода наблюдения ежедневно проводился расчет содержания белков, жиров и углеводов, а также калорийность рациона.

Содержание основных пищевых веществ и энергии в грудном молоке рассчитывали в соответствии с современными опубликованными данными о нутритивной ценности грудного молока [12, 124, 207].

2.7.3. Характеристика антропометрических показателей пациентов:

Антропометрические данные были сопоставимы в двух группах (p=0,261), но вес при рождении детей из основной группы составил 945,06±241,51 грамм, в группе сравнения 1160,46±518,23 грамм (p=0,261). Длина при рождении также была сопоставима в двух группах и составила 33,57±4,42 см и 35,31±5,74 см соответственно (p=0,538).

Для более углубленной оценки темпов роста и нутритивного статуса ребенка мы использовали оценку антропометрических показателей с помощью программы INTERGROWTH-21st в Z-баллах (Z-scores), которые представляют собой стандартные отклонения (сигмальных отклонений) от медианы показателей со знаками (+) или (-). Преимуществом данного метода перед процентильными кривыми является то, что он позволяет не только с точностью определять значения всех антропометрических показателей, находящихся ниже 3-го процентиля, но и отслеживать динамику физического развития таких детей. Z-баллы позволяют количественно определить и оценить динамику антропометрических показателей за пределами процентильных диапазонов, что особенно актуально для недоношенных детей и детей с выраженным нарушением постнатального роста [35, 276]. Антропометрические данные оценивались при рождении к гестационному возрасту (ГВ) и трижды в динамике к постконцептуальному возрасту (ПКВ) с помощью международных стандартов роста INTERGROWTH-21st.

Ежедневно проводили измерение массы тела (грамм), один раз в месяц проводили измерение длины тела (см). Перед началом, через 1 месяц и через 4 месяца от начала исследования произведена оценка

антропометрических данных: масса и длина тела с оценками Z-score к ПКВ.

2.7.4 Лабораторные исследования

Перед началом, через 1 месяц и через 4 месяца от начала исследования было определено количественное содержание биохимических показателей, характеризующих обмен белка и жира: белок, альбумин, мочевина, креатинин, щелочная фосфатаза, холестерин, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, триглицериды.

2.7.5 Инструментальные исследования

Изучение состава тела (показатели жировой и безжировой массы) проводили на анализаторе PEA POD, LMi, USA методом воздушной плетизмографии.

Неинвазивный метод денситометрии – это определения плотности тела путем измерения его массы и объема. На этом основан принцип действия анализатора PEA POD.

Данный прибор может использоваться для измерения массы тела и оценки его состава у пациентов от 1 до 8 кг и длиной – до 80 см. Важно, что в момент обследования он не должен нуждаться в искусственном поддержании жизнедеятельности. Длительность процедуры составляет около 5–7 минут. После измерения массы (M_B) ребенок помещается в тестовую камеру прибора для определения его состава тела. В камере фиксируются такие параметры, как объем тела (V_B) по методу плетизмографии. Данный метод рассчитывает различные показатели на основе вытесняемого ребенков воздуха в камере устройства. Далее рассчитывается плотность тела (D_B) по следующей формуле:

1. $$D_B = \frac{M_B}{V_B}.$$

Определение состава тела подобными методами основано на построении двухкомпонентной модели тела. Безжировая масса включает белок, гликоген, минеральные вещества и воду. В данном анализаторе процент жировых тканей рассчитывается по формуле с использованием стандартных значений массы жировых и безжировых тканей. Плотность жировых тканей остается постоянной в течение всей жизни и составляет - 0,9007 кг/л. Данное значение зафиксировано в анализаторе PEA POD. Плотность безжировых тканей, наоборот, с возрастом изменяется. Поэтому в PEA POD применяются значения их плотности для конкретного возраста и пола. Так же был исследован уникальный параметр, регистрируемый при использовании данного метода – объем газа в грудной полости (TGV). Он включает в себя остаточную емкость легких. В конце исследования оба показателя отображаются в килограммах и % соотношении:

- Fat Free Mass (FFM) – абсолютное количество безжировой (тощей) массы тела, кг;
- % Fat Free Mass (FFM) – относительное количество безжировой (тощей) массы тела, %;
- Fat mass (FM) – абсолютное количество жировой массы, кг;
- % Fat – относительное количество жировой массы, %;
- %, Body mass – масса тела, кг;
- Body volume – объем тела, л;
- Body density – плотность тела, кг/л;
- TGV (объем газа в грудной полости, мл) - объем легких.

2.8 Психолого-педагогическое обследование

В исследование включено 237 недоношенных детей. Все дети были разделены на 2 группы:

1 группа: недоношенные дети, начавшие реабилитацию до 1 года, n=161:

- дети на этапе РДС (до 28 дней жизни) - 28 детей,

- детей, сформировавшие БЛД – 68 детей,

- дети, не сформировавшие БЛД - 65 детей

2 группа: недоношенные дети, не получавшие реабилитацию (дети, которые поступили на обследование с 1 до 3-х лет), n=76:

- дети, сформировавшие БЛД – 76 детей

Таблица 28. Количественное распределение пациентов по группам при проведении психолого-педагогического обследования.

Группа	Основная группа	Группа сравнения	
	до 1 года	1–2 года	2–3 года
Количество	161	42	34

Оценка нервно-психического развития в возрасте 6, 12 и 24 месяцев с учетом скорректированного возраста (СКВ) проводили по следующим методикам:

- Методика «Ясли», С. Б. Лазуренко. Диагностика психологического возраста детей первых трех лет жизни [19].

Методика позволяет определить психологический возраст ребенка, особенности его становления и определить темп психического развития; дает возможность получить качественную и количественную оценку психического развития ребенка, позволяет своевременно обнаружить особенности формирования психики.

- Методика диагностики нервно-психического развития детей раннего возраста Пантюхина Г.В., Печора К.Л., Фрухт Э.Л. [41]

Методика позволяет на ранних сроках выявить отклонения в здоровье детей и установить степень их отставания в нервно-психическом развитии. С ее помощью можно определить темп психического развития ребенка. Она ориентирована на качественную оценку развития ребенка.

Качественные показатели нервно-психического развития (НПР) детей преобразовывались в количественные в виде обобщенного коэффициента (числового значения) развития основных психологических сфер (моторной, социальной, познавательной и речевой). Критерием распределения детей в группы развития являлся числовой показатель степени соответствия или несоответствия нервно-психического развития ребенка возрастному нормативу, представленный в виде балльной оценки и количестве месяцев (таблица 29)

Таблица 29. Характеристика вариантов нервно-психического развития [41]

группа	Группа/вариант НПР	Характеристика
I	Умеренное отставание	Степень отставания нервно-психического развития от возрастного норматива 6-12 месяцев (50-60 баллов)
II	Тяжелое отставание	Степень отставания нервно-психического развития от возрастного норматива 12 -18 месяцев (менее 50 баллов)
III	Глубокое отставание	Степень отставания нервно-психического развития от возрастного норматива более 18 месяцев (менее 50 баллов)

Анализ данных оценки степени приверженности рекомендациям специалистов (адаптация теста 4 -item, Medication Adherence Report Scale – Mars, Мориски Д.Е., Грин Л.В.) однократно в возрасте 6, 12 и 24 месяцев СКВ позволил составить психологическую характеристику родителей и объединить их в группы согласно степени приверженности рекомендациям специалистов: с достаточным, средним, низким уровнем комплаентности.

Достаточным был обозначен уровень комплаентности (7–10 баллов), когда родители выполняли медицинские рекомендации необходимые для стабилизации состояния здоровья ребенка с БЛД (таблица 30). При среднем уровне (4-6 баллов) имели место некоторые нарушения, при низком уровне комплаентности (0-3 балла) родители были склонны

вносить коррективы, не соблюдать схему лечения и график посещения врачей-специалистов.

Таблица 30. Характеристика степени приверженности родителей рекомендациям специалистов.

Параметры оценки	0 баллов	1 балл	2 балла
Качество ухода	Несовершенно	Удовлетворительно	Положительно
Соблюдение режима лечения, приема фармакологических препаратов, графика посещения врачей-специалистов			
Соблюдение режима, правил приема лечебного питания			
Соблюдение режима и рекомендаций специалистов ЛФК и АФК			
Соблюдение педагогических рекомендаций и режима развивающих педагогических занятий			

Предполагалось, что степень приверженности родителей к выполнению рекомендаций специалистов оказывает влияние на эффективность комплексной реабилитации и, как следствие, психическое развитие ребенка, определяет экономические затраты государства на дальнейшее социальное обеспечение семьи.

Приверженность родителей к выполнению рекомендаций специалистов является социальным фактором восстановления здоровья ребенка за счет обеспечения условий для профилактики и коррекции социальных последствий болезни в виде ограничения жизнедеятельности. Максимально раннее их включение в процесс комплексной реабилитации позволяет выявить факторы, влияющие на приверженность к лечению, и разработать форму и содержание медико-социальной помощи по

повышению осознанности и мотивации к лечению, созданию в семье оптимальной социальной ситуации развития ребенка с БЛД.

Стандартное психолого-педагогическое обследование по выбранным методикам проводилось в утреннее время в течение 5–10 минут с детьми до 6 месяцев, 10-15 минут с детьми 6-12 месяцев, 15-20 минут с детьми старше 12 месяцев.

Психологическое обследование матерей осуществляюсь в одни из периодов дневного сна ребенка и представляло собой структурированную беседу специалиста во время заполнения ею бланка анкеты.

Дети первой группы были включены в комплексную реабилитацию с применением психолого-педагогических технологий.

Дети второй и третьей группы не были включены в комплексную реабилитацию с применением психолого-педагогических технологий.

2.9 Методы статистической обработки 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). В ряде

случаев указаны минимальные и максимальные значения, а также доли наблюдений с повышенными или пониженными клинико-лабораторными показателями относительно нормы.

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). Интерпретация силы связи производилась с помощью шкалы Чеддока (таблица 31).

Таблица 31. Шкала Чеддока

от 0 до 0,3	Слабая
от 0,3 до 0,5	Умеренная
от 0, 5 до 0,7	Заметная
от 0,7 до 0, 9	Высокая
от 0,9 до 1	весьма высокая

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.

ОШ = 1 рассматривали как отсутствие ассоциации генетического варианта с заболеванием; ОШ > 1 как наличие положительной ассоциации, ОШ < 1 – как наличие отрицательной ассоциации с заболеванием.

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.**

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПОЛНОЭКЗОМНОГО СЕКВЕНИРОВАНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ, СФОРМИРОВАВШИХ БРОНХОЛЕГОЧНУЮ ДИСПЛАЗИЮ.

Для оценки молекулярно-генетического профиля недоношенных новорожденных, сформировавших бронхолегочную дисплазию (основная группа (n=100)), выполнено секвенирование полного экзома с последующим биоинфрматическим анализом с целью определения нуклеотидных вариантов, которые потенциально могут быть ассоциированы с формированием изучаемой патологии. В ходе работы рассматривались любые достоверные корреляции. На втором этапе полученные результаты были валидированы с применением метода ПЦР в режиме реального времени с использованием taqman зондов, а также было проведено генотипирование контрольной группы недоношенных детей, не сформировавших БЛД при помощи ПЦР в реальном времени (n=70) и сравнительный анализ полученных данных с общероссийской популяцией Ruseq.

3.1 Клинико-анамнестическая характеристика пациентов, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию

В исследование было включено 170 недоношенных детей. В неонатальном периоде все пациенты перенесли респираторный дистресс-синдром новорожденных. Пациенты были разделены на 2 группы:

1) дети, сформировавшие бронхолегочную дисплазию (основная группа; n = 100);
2) дети, не сформировавшие бронхолегочную дисплазию к 29 дню жизни и/или 36 неделе ПКВ (группа сравнения; n = 70).

Среди детей сформировавших бронхолегочную дисплазию мальчиков оказалось 57 (57%), девочек – 43 (43%). В группе сравнения: мальчиков – 44 (63%), девочек – 26 (37%).

В обеих группах отмечено статистически не значимое преобладание мальчиков ($p>0,05$). То есть несмотря на ранее доказанное в других исследованиях преобладание пациентов мужского пола среди недоношенных детей с БЛД [65, 139], по данным проведенного анализа, достоверной разницы между группами не выявлено.

Медиана гестационного возраста при рождении в группе детей с БЛД составила 28,1 (26,3 - 29,5), что статистически значимо выше гестационного возраста в группе детей без БЛД – 33,0 недели (30,1-36,0) ($p<0,001$).

Медиана массы тела при рождении в группе детей, сформировавших бронхолегочную дисплазию составила 950 (840 - 1220), а в группе детей без БЛД – 1840 граммов (1380 - 2 600), между данными показателями выявлена статистически значимая разница ($p<0,001$).

Анализ гестационного возраста и массы тела при рождении показывает, что дети, сформировавшие БЛД, были рождены с меньшими показателями массы тела гестационного возраста, что связано с преимущественным формированием БЛД у глубоко недоношенных детей БЛД [65, 139].

Медиана оценки по шкале APGAR в группе детей, сформировавших БЛД на 1 минуте составила 5,0 баллов (4,0; 5,0), на пятой минуте 6,0 баллов (6,0; 7,0); в группе сравнения: на 1 минуте 7,0 баллов (6,0; 7,0)], на пятой минуте также 7,0 баллов (6,0; 8,0). Между данными показателями выявлена статистически значимая разница ($p<0,001$).

При этом, у недоношенных детей, сформировавших бронхолегочную дисплазию, оценка по шкале APGAR существенно не изменилась с первой к пятой минуте после рождения и составила от 4 до 6 баллов. Доля

пациентов, оцененных в 4–7 баллов на 1-й и 5-й минутах после рождения, составляла 85% и 93% соответственно.

Все дети основной группы (100%) нуждались в эндотрахеальном введении препаратов экзогенного сурфактанта при рождении. Среди пациентов группы сравнения этот показатель составил 78%.

Все обследованные недоношенные дети в неонатальном периоде перенесли респираторный дистресс-синдром, поэтому им потребовалось проведение респираторной поддержки тем или иным способом. Медиана продолжительности общей кислородозависимости в группе пациентов, сформировавших БЛД составила 49,0 дней (37,0–67,0), при этом в группе сравнения всего 10,0 дней (5,0–20,0). Таким образом, длительность общей респираторной поддержки в основной группе статистически значимо выше, чем у пациентов группы сравнения ($p<0,001$). Полученные результаты подтверждают роль респираторной терапии в формировании бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей [274].

По результатам проведенного статистического анализа с использованием критерия Манна-Уитни были выявлены статистически значимые различия между показателями гестационного возраста, массы тела при рождении, а также оценок по шкале АПГАР на 1 и 5 минутах жизни и продолжительности общей респираторной поддержки в исследуемых группах ($p<0,001$).

3.2 Результаты полноэкзомного секвенирования

Первым этапом исследования было проведение полноэкзомного секвенирования 100 недоношенных детей, рожденных до 37-й недели гестационного возраста, сформировавших БЛД. Для этого геномную ДНК выделяли из образцов буккального эпителия методом фенол-хлороформной экстракции. Для создания библиотек и обогащения целевыми регионами (экзом) использовали набор реактивов Ion AmpliSeq Library Kit и панель Ion AmpliSeq Exome. При помощи пакета программ Torrent Suite,

полученные прочтения триммировали, картировали на геном (hg19), проводили поиск генетических вариантов и их аннотацию. Поиск новых генов, потенциально вовлеченных в патогенез БЛД, проводился по следующему алгоритму: все генетические варианты фильтровали по качеству и глубине чтения (QD>3), частоте минорного аллеля в популяции (MAF<0.01 по GnomAd 2.1), эффекту на белок (Moderate или High по SnpEff и Deleterious по Poliphen или Sift). После этого выбирали те гены, в которых было как минимум два подобных варианта, которые встречались более чем в двух аллелях среди всей основной выборки. Полученный список генов использовался как test list в программе Toppgene – алгоритму предсказания возможных связей между генами, основанному на анализе их функций. В качестве обучающего списка генов были использованы гены, связь которых с БЛД была показана ранее. В результате анализа приоритезации генов исходя из статистической значимости были выбраны 25 генов. Они были выбраны на основании статистического анализа данных полноэкзомного секвенирования. Рассматриваемый генетический спектр потенциально может быть ассоциирован с формированием бронхолегочной дисплазии. Таким образом были выделены *AFF2, AMH, AQP7, ARHGEF11, AUP1, CCN2, CPA3, GALR2, HTRA2, HYAL3, MAPK8IP3, MMP14, NCOR2, PPTN22, SFTPA2, TLR5, TTN, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A5, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10*.

На следующем этапе исследования было проведено сравнение встречаемости генетических вариантов в генах, ранее ассоциированных с БЛД и выбранных в данном исследовании, у пациентов с БЛД по сравнению с контрольной выборкой. Контрольная выборка состояла из 70 доношенных детей из ЦФО и СЗАО, без признаков бронхолегочных заболеваний в анамнезе. Все пациенты были просеквенированы на одном приборе и с использованием одинаковых реактивов. Частоты аллелей у двух выборок сравнивались при помощи точного критерия Фишера. Статистическая значимость была найдена у 31 генетического варианта. Из

них, исходя из функции гена, встречаемости генетического варианта в популяции и в нашей выборке, были отобраны 9 генетических вариантов для дальнейшего исследования (табл. 32): *rs12489516 (CPA3), rs2476601 (PTPN22), rs1042703 (MMP14), rs5744174 (TLR5), COSV53739696 (AFF2), rs45488997(CCN2), rs1059046 (SFTPA2), rs61519723 (NCOR2), rs62542745 (AQP7)*. Их распространенность достоверно отличалась в выборке больных с БЛД по сравнению с контрольной. Известно, что генетические варианты в этих генах могут играть различную роль в патогенезе формирования бронхолегочной дисплазии. В частности, они оказывают влияние на формирование иммунного ответа, развитие воспаления, структуру внеклеточного матрикса, выработку сурфактанта, ангиогенез и трансмембранный транспорт.

Таблица 32. Последовательности праймеров и Taqman зондов для проведения ПЦР в режиме реального времени образцов пациентов, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию (n = 170)

Ген	**rs ID**	**Последовательности праймеров**	**Последовательности Taqman зондов**
AFF2	COSV53739696	tgcctgcatttaccgccgag, cgtgtacatcacgggctcgtg	caccGgtGggGgcCcca, caccGgtTggGgcCcca
AQP7	rs62542745	cctctgttcctggcagtg, gactgtaccgagacgtgtc	ttgTtcTccTggTccgtga, ttgTtcTccCggTccgtga
CCN2	rs45488997	gtaccaccgaagatgcag, gctctggatgtgagagtg	ttggctGgaGaaGagGaag, ttggctGgaAaaGagGaag
CPA3	rs12489516	ggttctcattcaacaataga, ggttctcattcaacaataga	ccaCaaTccGtaAaaatagc, ccaCaaTccAtaAaaatagc
MMP14	rs1042703	gcactttgaggaacaatc, gggaagctcacttacttc	aagaCccCccCgt, aagaCccAccCgtt
NCOR2	rs61519723	tgttgtgaagcacactgggt, gatgccactgactgtcacca	-
PTPN22	rs2476601	cctcaatgaactcctcaa, ctccaaggatagatgatgaa	ccacttcctgtatggacacctgaat, ccacttcctgtacggacacctgaat
SFTPA2	rs1059046	tctcctttgacaccatctc, cttcctgagtcctgacag	agatgAggGtgAgggc, agatgAggCtgAgggc
TLR5	rs5744174	cttcctcttcatcacaac, gcagacatatattgtgtgta	cctgactcgttctctggggt, cctgactcgctctctggggt

Ген *MMP14* кодирует синтез белков матричных металлопротеиназ. Они участвуют в разрушении внеклеточного матрикса в рамках нормальной физиологии фазы эмбрионального развития, росте и ремоделировании тканей после рождения, а также в процессе аутоиммунных и онкологических заболеваний. В последние годы наиболее интенсивная исследовательская работа по изучению ММР велась в области опухолевых заболеваний [230]. Однако в настоящее время она была расширена на другие нозологии. Таким образом, существует гипотеза, что активность металлопротеиназ из рассматриваемой группы, в целом, ассоциирована со снижением риска формирования БЛД у новорожденных [219]. В частности, генетический вариант rs1042703 является одним из наиболее часто описываемых при данной патологии [9]. В ходе текущего исследования была проведена ПЦР в режиме реального времени для выявления данного нуклеотидного варианта у группы недоношенных детей, сформировавших и не сформировавших БЛД. Однако статистически достоверных различий в относительных частотах аллелей не определено (ОШ = 0,75, ДИ95% [0,37; 1,47] *P*= 0,43).

Ген белка сурфактанта А *SFTPA2*, в частности вариант *rs1059046*, ассоциирован с тяжелым течением различных респираторных заболеваний, в том числе вируса гриппа [17, 127]. Кроме того, существуют данные, свидетельствующие о роли данного нуклеотидного варианта в развитии респираторного дистресс-синдрома у новорождённых детей [64]. Тем не менее, по результатам проведенного статистического анализа нет статистически значимых различий между встречаемостью этого нуклеотидного варианта в группе недоношенных детей, сформировавших и не сформировавших БЛД (ОШ = 0,84, (ДИ95% 0,53 -1,35 *P*= 0,5).

Ген *CPA3* кодирует карбоксипептидазу А3. Она представляет собой специфическую протеазу тучных клеток. Повышение данного маркера наблюдается в состоянии гипероксии [252]. **В рамках проведенного исследования нуклеотидный вариант *rs12489516* в гене *CPA3* значимо**

чаще встречался у пациентов несформировавших БЛД (p= 0,03): только у двух пациентов он встретился в гетерозиготном состоянии, тогда как у всех остальных он был в гомозиготном. Таким образом, рассматриваемый нуклеотидный вариант возможно отнести к протективным факторам, носители которых обладают пониженным риском формирования бронхолегочной дисплазии. **По результатам статистического анализа, шансы сформировать БЛД у пациентов с данным генетическим вариантом ниже в 4,7 раза (ОШ = 4.7 ДИ95% [1,05; 44,3]).**

В клинических исследованиях было продемонстрировано, что полиморфизм *rs2476601* в гене нерецептора протеинтирозинфосфатазы 22 типа (*PTPN22*) является фактором риска развития различных аутоиммунных заболеваний [49]. PTPN22 подавляет передачу сигналов и пролиферацию Т-клеток [137]. 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; ДИ95% [0,37; 1,30] *P*= 0,26).

Кроме того, фактор роста соединительной ткани (*CCN2*) может играть роль в развитии БЛД, что подтверждается при изучении экспериментальных моделей. Экспрессия *CCN2* увеличивается в тканях легких у недоношенных детей с рассматриваемой патологией. Гипероксия, воспаление и механическая вентиляция увеличивают его экспрессию. Это может способствовать пролиферации фибробластов, формированию матрикса и ремоделированию сосудов. Гиперэкспрессия *CCN2* в альвеолярных эпителиальных клетках типа II нарушает альвеоляризацию и развитие сосудов, вызывает их ремоделирование и приводит к легочной гипертензии [258]. **В ходе проведенного исследования установлено, что представленность нуклеотидного варианта *rs45488997* в гене *CCN2* была выше у пациентов, которым была диагностирована бронхолегочная дисплазия (*P*=0,023).** Таким образом, рассматриваемый

нуклеотидный вариант возможно отнести к факторам повышенного риска развития заболевания, его частота у недоношенных детей, сформировавших БЛД достоверно выше, чем в группе недоношенных детей несформировавших БЛД и общероссийской популяции. **Шансы развития бронхолегочной дисплазии у пациентов с выявленным генетическим вариантом выше в 1,5 раза (ОШ = 1,5, (ДИ95% [1,075, 5,184])).**

Различные гены врожденного иммунитета, в том числе, кодирующие toll-подобные рецепторы (TLR), вероятно, играют роль в тяжести течения различных респираторных заболеваний. В частности, нуклеотидный вариант rs5744174 в гене *TLR5* может повышать восприимчивость к бронхиолиту [248]. 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).

Нуклеотидные варианты в гене *AFF2* могут быть ассоциированы со злокачественными новообразованиями дыхательной системы. В первую очередь, полости носа и придаточных пазух [55]. При анализе данных полноэкзомного секвенирования было выявлено, что нуклеотидный вариант COSV53739696 (*AFF2*) отличался по встречаемости в группе БЛД по сравнению с контрольной выборкой, однако при последующем ПЦР в режиме реального времени, не удалось найти статистически значимых отличий среди групп недоношенных детей, сформировавших и не сформировавших БЛД.

Нуклеарные корепрессоры *NCOR1* и *NCOR2* взаимодействуют с факторами транскрипции, участвующими в развитии В-клеток. Их потенциальная роль заключается в изменении структуры хроматина и экспрессии генов [157]. Кроме того, отмечается определённая роль *NCOR2* в терапии онкологических заболеваний дыхательной системы [117]. Ранее данный ген не был рассмотрен с точки зрения значимости в формировании БЛД. В текущем исследовании нуклеотидный вариант rs61519723 в этом

гене имел разные частоты в группе БЛД по сравнению с группой контроля. Однако, статистически значимых различий представленности этого варианта среди групп недоношенных детей, сформировавших и не сформировавших БЛД, обнаружено не было.

Аквапорины — это тетрамерные мембраносвязанные каналы [205]. Они, в первую очередь, способствуют транспорту воды других растворенных веществ через клеточные мембраны, а также играют важную роль в других физиологических процессах: миграция клеток, метаболизм, развитие воспаления и т. д. [257]. В настоящее время их функция в развитии бронхолегочной дисплазии не установлена. При анализе данных полноэкзомного секвенирования было выявлено, что нуклеотидный вариант rs62542745 в гене *AQP7* встречается чаще в группе БЛД по сравнению с контрольной выборкой. При последующем ПЦР в режиме реального времени не удалось найти статистически значимых отличий среди групп недоношенных детей, сформировавших и не сформировавших БЛД.

Таким образом, среди значимых генетических вариантов возможно выделить *rs45488997* в гене *CCN2* и rs12489516 в гене *CPA3*. На основании полученных данных нуклеотидный вариант *rs12489516* в гене *CPA3* возможно отнести к протективным факторам. В то же время нуклеотидный вариант *rs45488997* в гене *CCN2* повышает риск формирования бронхолегочной дисплазии. Полученные данные обосновывают возможность включения данных генетических вариантов при разработке предикторной модели для оценки вероятности формирования БЛД у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.

Для тех же 9 генетических вариантов выполнено дальнейшее сравнение частот встречаемости нуклеотидных вариантов с использованием текущей выборки и общепопуляционными данными, полученными из базы данных RUSeq.

По результатам работы было установлено, что **распространенность нуклеотидного варианта *rs45488997* в гене *CCN2* также значимо выше среди пациентов с бронхолегочной дисплазией по сравнению с общей российской популяцией (p=0,005).**

Кроме того, нуклеотидные варианты *rs5744174* в гене *TLR5* и *rs2476601* в гене *PTPN22* статистически значимо реже выявлялись у пациентов исследуемой группы по сравнению с общепопуляционными показателями (p=0,03 и p=0,003 соответственно), что требует их дальнейшего изучения.

3.3 Обсуждение

Металлокарбоксипептидазы — это экзопептидазы с разнообразной экспрессией и функциями, которые были идентифицированы во всех царствах жизни, от бактерий до млекопитающих. Одна из них, карбоксипептидаза А3 (CPA3), является важным компонентом иммунной системы млекопитающих. Она экспрессируется в тучных клетках [58]. При созревании их гранул CPA3 становится активным ферментом с характерной локализацией, определяющей особенности цитологического и ультраструктурного фенотипа мастоцитов. Карбоксипептидаза А3 принимает участие в регуляции специфического тканевого микроокружения, влияя на реализацию врожденного иммунитета, механизмы ангиогенеза, процессы ремоделирования внеклеточного матрикса и др.[71]

Металлопротеаза *CPA3*, в целом, специфична для тучных клеток, в том числе, в легких. Она играет значимую роль в поддержании гомеостаза, а также участвует в патогенезе различных заболеваний дыхательной системы. Однако в зависимости от патологии отличается количество и участки повышенной экспрессии CPA3. По данному вопросу были

проведены различные исследования. Установлено, что у пациентов с ХОБЛ по сравнению с группой контроля отмечалось большее количество тучных клеток с увеличенным мРНК *CPA3* во всех отделах легких (бронхиолы p <0,001, легочные сосуды p <0,01 и альвеолярная паренхима p <0,01) [221]. В легочной ткани больных с идиопатическим легочным фиброзом, наоборот, наблюдалось значительное повышение плотности тучных клеток, мРНК *CPA3* (p <0,001) в фиброзной альвеолярной ткани. Кроме этого, исследования с применением секвенирования одноклеточной РНК тучных клеток бронхов подтвердили, что *CPA3* является наиболее экспрессируемым геном, потенциально ассоциированным как с воспалительными, так и с защитными маркерами заболеваний дыхательной системы [221].

Более того, карбоксипептидаза 3 может также экспрессироваться на базофилах в периферической крови. Её возможно идентифицировать у пациентов с бронхиальной астмой, ХОБЛ, а также у здоровых людей. Важно, что в данной группе можно выделить различные фенотипы в зависимости от её экспрессии, однако их клиническая роль в настоящий момент не установлена [220].

Кроме того, мРНК *CPA3* были идентифицированы в легких мышей после воздействия условий гипероксии по сравнению с контролем. Важно, что у подопытных мышей наблюдалась деструкция альвеол. Однако данный феномен был менее выражен в группе животных с дефицитом тучных клеток, а также в контрольной [260]. В другой работе в лабораторных условиях с использованием мышей было продемонстрировано, что ингибирование карбоксипептидазы 3 способствует снижению активности бронхиальной астмы [256]. Эти результаты позволяют предположить, что тучная клетка также может способствовать нарушению структуры и функции легких [260].

Таким образом, на основании данных проведенных исследований очевидно, что *CPA3* играет важную роль в формировании различных

заболеваний дыхательной системы. Однако полный патофизиологический механизм в настоящий момент не изучен. Установлено, что карбоксипептидаза может рассматриваться как протективный, так и повреждающий фактор в зависимости от рассматриваемой патологии. В текущей работе впервые было определено влияние *CPA3* на формирование бронхолегочной дисплазии. Результаты проведенного статистического анализа свидетельствуют в пользу протективного эффекта нуклеотидного варианта rs12489516 в гене *CPA3* в группе недоношенных новорожденных.

Фактор роста соединительной ткани (ФРСТ, *CTGF, CCN2*) представляет собой матриклеточный белок, который играет ключевую роль в нормальном развитии млекопитающих, а также в гомеостазе и восстановлении тканей. При патологических состояниях нарушение регуляции *CCN2* связано с онкопатологией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и фиброзом тканей [233].

Во множестве доклинических экспериментов было продемонстрировано, что фактор роста соединительной ткани является медиатором фиброзирования [156]. В лабораторных исследованиях с использованием мышей удаление гена *CCN2* значительно уменьшало повреждения интерстиция легких и формирование фиброза [233]. В настоящее время перспективным направлением в клинической практике является использование специфических моноклональных антител против CCN2. Такая терапия способствует уменьшению легочного фиброза [264]. Однако в настоящий момент данный метод лечения изучается, в первую очередь, среди пациентов с идиопатическим легочным фиброзом [156].

Кроме того, в экспериментальных моделях также было подтверждено влияние *CCN2* на формирование бронхолегочной дисплазии [258]. В текущей работе также было определено статистически значимое увеличение встречаемости нуклеотидного варианта rs45488997 в гене *CCN2* у пациентов с БЛД. Важно, что преобладание нуклеотидного варианта rs45488997 наблюдалось как при сравнении с контрольной

группой недоношенных новорожденных, так и с общей популяцией. *CCN2* играет важную роль как в процессе эмбрионального развития, так и в постнатальный период. В первую очередь, он вовлечен в процессы пролиферации фибробластов, продукцию матрикса и последующего ремоделирования сосудов. Условная гиперэкспрессия *CCN2* в альвеолярных эпителиальных клетках типа II нарушает альвеоляризацию и формирование сосудов, вызывает их ремоделирование и приводит к легочной гипертензии. Данный патогенез соответствует развитию бронхолегочной дисплазии [258]. Таким образом, супрессия *CCN2* также может являться потенциальной стратегией профилактики формирования БЛД у недоношенных новорожденных из группы высокого риска.

Различные гены врожденного иммунитета, в том числе, кодирующие toll-подобные рецепторы (TLR), вероятно, играют роль в тяжести течения различных респираторных заболеваний. Они регулируют иммунные реакции в ответ на повреждение, распознавая молекулярные паттерны, связанные с различными патогенами. В отношении дыхательной системы они являются обязательным компонентом активации иммунитета в случае микробных инфекций, а также неинфекционных легочных заболеваний, таких как интерстициальные болезни, острое повреждение легких, ХОБЛ и бронхиальная астма [67]. Изучаемый в настоящей работе TLR5 – это рецептор флагеллина, который экспрессируется в альвеолярных макрофагах. В частности, нуклеотидный вариант *rs5744174* в гене *TLR5* может повышать восприимчивость к бронхиолиту [248]. В проведенных ранее работах было установлено, что *TLR5* влияет на реактивность организма в ответ на липополисахариды, гиалуроновую кислоту и озон (O_3). Он экспрессируется в большей степени на поверхности клеток. Кроме этого, выявлено, что иммунная система людей-носителей патогенного нуклеотидного варианта *rs5744168* в гене *TLR5* имеют сниженную воспалительную реакцию на воздействие O_3 ex vivo и липополисахаридов in vitro [131]. 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). При этом стоит отметить, что этот нуклеотидный вариант достоверно реже встречается в группе детей с бронхолегочной дисплазией по сравнению с общей российской популяцией. Фактор риска, играющий патологическую роль при соблюдении определённых условий, в совокупности с какими-то другими факторами, внешними условиями. Требует дальнейшего изучения.

Ген нерецептора протеинтирозинфосфатазы 22 типа *PTPN22* действует как негативный регулятор активации Т-клеток [143]. PTPN22 подавляет передачу сигналов и пролиферацию Т-клеток [137], экспрессируется большинством клеток врожденной и адаптивной иммунной системы, может играть фундаментальную роль в развитии иммуннологической дисфункции [245]. Нуклеотидные варианты в гене *PTPN22* ассоциированы с различными аутоиммунными заболеваниями, а также легочным туберкулезом [66]. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что полиморфизм rs2476601 в этом гене является фактором риска развития различных аутоиммунных заболеваний [49]. 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). При этом стоит отметить, что этот нуклеотидный вариант достоверно реже встречается в группе детей с бронхолегочной дисплазией по сравнению с общей российской популяцией. Полученные результаты наводят на мысль о том, что необходимы дополнительные исследования для более детального изучения иммунного статуса детей, у которых сформировалась бронхолегочная дисплазия.

3.4 Заключение

Генетические маркеры формирования бронхолегочной дисплазии являются перспективным направлением изучения данной нозологии. Выделенные в настоящем исследовании нуклеотидные варианты позволяют приступить к разработке комплексной предикторной модели для определения недоношенных детей с повышенным риском формирования заболевания. Такой подход способствует совершенствованию профилактических мероприятий на различных этапах выхаживания.

В последующем генетический профиль пациентов возможно будет соотнести с оценкой клинических показателей, а также данных лабораторного исследования больных для прогностической оценки развития БЛД и её тяжести. Это позволит пересмотреть не только профилактическую, но и лечебную тактику в отношении данной категории недоношенных детей.

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА СОДЕРЖАНИЯ ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ, КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ И БИОМАРКЕРОВ АНГИОГЕНЕЗА НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМОМ, СФОРМИРОВАВШИХ И НЕ СФОРМИРОВАВШИХ БРОНХОЛЕГОЧНУЮ ДИСПЛАЗИЮ (БЛД).

4.1 Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

В данное исследование вошло 204 недоношенных ребенка. Возраст пациентов на момент проведения работы составлял от 1 суток до 1 года (преимущественно пациенты первых месяцев жизни). У всех детей, включенных в исследование, было диагностировано течение респираторного дистресс-синдрома новорожденных в неонатальном периоде.

Пациенты были разделены на 3 группы:

1. Недоношенные дети в неонатальном периоде с респираторным дистресс-синдромом новорожденных (n=63). К данной группе были отнесены дети до 28 дней жизни включительно.
2. Недоношенные дети, сформировавшие бронхолегочную дисплазию (n=96). К данной группе были отнесены дети от 29 суток жизни до 1 года.
3. Недоношенные дети, не сформировавшие бронхолегочную дисплазию, возрастом от 29 суток жизни до 1 года (n=63).

4.2 Сравнительная оценка клинических и анамнестических параметров пациентов

В данном исследовании были изучены следующие клинические характеристики пациентов: гестационный возраст и масса тела при рождении, возраст и масса тела пациентов на момент обследования, гендерная принадлежность, оценки по шкале APGAR. Помимо перечисленных параметров была проведена сравнительная оценка продолжительности общей кислородозависимости и длительности различных видов респираторной поддержки между двумя группами.

Во всей когорте обследованных пациентов отмечается невыраженное преобладание пациентов мужского пола 59,3% (n=121), пациенты женского пола составляют 40,7% (n=83). В первой группе распределение по гендерному признаку выглядело следующим образом: из 63 пациентов мальчики составили 58,7% (n=37), девочки – 41,3% (n=26). В группе пациентов, сформировавших бронхолегочную дисплазию (вторая группа), из 96 обследованных детей мальчики составили 57,3% (n=55), девочки – 42,7% (n=41), то есть в конкретной группе также отмечается некоторое преобладание мужского пола над женским. В группе сравнения (без бронхолегочной дисплазии) из 45 пациентов мальчики составили 64,4% (n=29), а девочки – 35,6% (n=16).

При оценке гестационного возраста было выявлено, что медиана данного показателя во всей когорте равна 29,3 недель (27,3 - 32,0), при этом гестационный возраст в группе детей, сформировавших БЛД (Me=28,1 недель (26,3 - 29,5)) статистически значимо ниже гестационного возраста пациентов, обследованных на этапе РДС (Me=31 неделя (28,0 - 32,6)) и пациентов, не сформировавших БЛД (Me=33,3 недели (30,1 - 35,4)). Аналогичные различия получены между группами пациентов на этапе РДС и без БЛД ($p<0,001$).

При анализе показателей массы тела обследованных пациентов при рождении было выявлено, что медиана данного показателя во всей когорте

равна 1160 граммов (850 – 1650). Масса тела при рождении в группе детей, сформировавших БЛД (Me=950 граммов (840 - 1220)) статистически значимо ниже массы тела при рождении пациентов, обследованных на этапе РДС (Me=1340 граммов (970 - 1750)) и пациентов, не сформировавших БЛД (Me=1720 граммов (1380 - 2200)). Аналогичные различия получены между группами пациентов на этапе РДС и без БЛД (p<0,001).

Медиана общей кислородозависимости в группе пациентов, сформировавших бронхолегочную дисплазию, составила 49,0 дней (37,0–67,0), в группе пациентов, не сформировавших бронхолегочную дисплазию - 12,0 дней (6,0-23,0). Данные представлены в таблице 33. Выявлена статистически значимая разница между данными показателями (<0,001).

Таблица 33. Продолжительность респираторной поддержки в группах пациентов, сформировавших и не сформировавших БЛД (дни).

Вид респир. поддержки	Me (Q1 - Q3)		P
	БЛД (N=96)	Без БЛД (N=45)	
Общая респираторная поддержка	49,0 (37,0–67,0)	12,0 (6,0–23,0)	<0,001

Полученные различия согласуются с общепризнанными представлениями о важнейшей роли респираторной терапии в развитии данной патологии у недоношенных детей [26, 215, 227, 274].

4.3 Сравнительная оценка содержания факторов ангиогенеза в сыворотке крови недоношенных детей.

В нашем исследовании методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови были определены и сопоставлены между исследуемыми

группами концентрации наиболее значимых для формирования бронхолегочной дисплазии биомаркеров ангиогенеза [37, 182, 243, 262].

- Ангиопоэтин-1 (Анг-1)
- Ангиопоэтин-2 (Анг-2)
- Молекула адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток 1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule (PECAM-1))
- Тромбоцитарный фактор роста BB (Platelet-derived growth factor (PDGF-BB))
- Фактор роста эндотелия сосудов A (vascular endothelial growth factor (VEGF-A))
- Фактор роста эндотелия сосудов D (vascular endothelial growth factor (VEGF-D))
- Тромбоспондин-1
- Трансформирующий фактор роста бета (Transforming growth factor beta (TGF- β))
- Интерлейкин-8 (ИЛ -8)
- Фактор роста соединительной ткани (connective tissue growth factor (CTGF))
- Фактор роста фибробластов 10 (fibroblast growth factor 10 (FGF-10))

Ангиопоэтин-1

В настоящее время известно, что ангиопоэтин-1 (Анг-1) представляет собой лиганд рецепторной тирозинкиназы Tie2 [232]. Передача сигналов Анг-1 через рецептор Tie2 регулирует формирование сосудов [125]. Ангиопоэтин-1 влияет на развитие, созревание и стабилизацию сосудистой стенки [242]. В литературе имеются единичные данные о снижение данного биомаркера при формировании ЛГ у недоношенных детей с тяжелой формой БЛД [145]. Если наши, то немного по-другому написать. Изменение концентрации Анг-1 в сыворотке крови обследованных пациентов приведены в таблице 34.

Таблица 34. 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 оценке концентрации ангиопоэтина-1 самые высокие показатели были выявлены у пациентов, которые не сформировали бронхолегочную дисплазию. У детей с РДС в активной стадии и у пациентов, сформировавших данное заболевание, медианы концентраций указанного биомаркера практически одинаковые. При статистической обработке получена значимая разница (p=0,020) при проведении множественного сравнения показателей трех групп (по критерию Краскелла-Уоллиса).

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.

При проведении ROC-анализа для оценки значимости концентрации Анг-1 в прогнозировании отсутствия развития бронхолегочной дисплазии

у недоношенных новорожденных с РДС были получены следующие результаты (представлены в таблице 35, на рисунке 32):

Таблица 35. Результаты ROC-анализа концентрации ангиопоэтина-1 для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,737	,069	,007	,602	,871

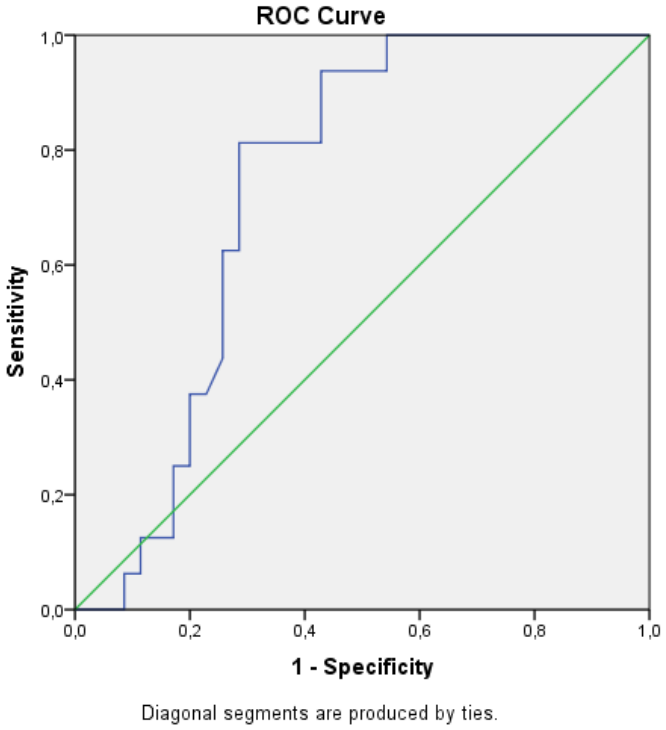


Рисунок 32. ROC-кривая концентрации ангиопоэтина-1 для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

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%.

При проведении ROC-анализа для оценки значимости концентрации ангиопоэтина-1 для диагностики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей старше 28 с.ж. были получены следующие результаты (представлены в таблице 36, на рисунке 33):

Таблица 36. Результаты ROC-анализа концентрации ангиопоэтина-1 для диагностики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей старше 28 с.ж.

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,709	,058	,010	,595	,822

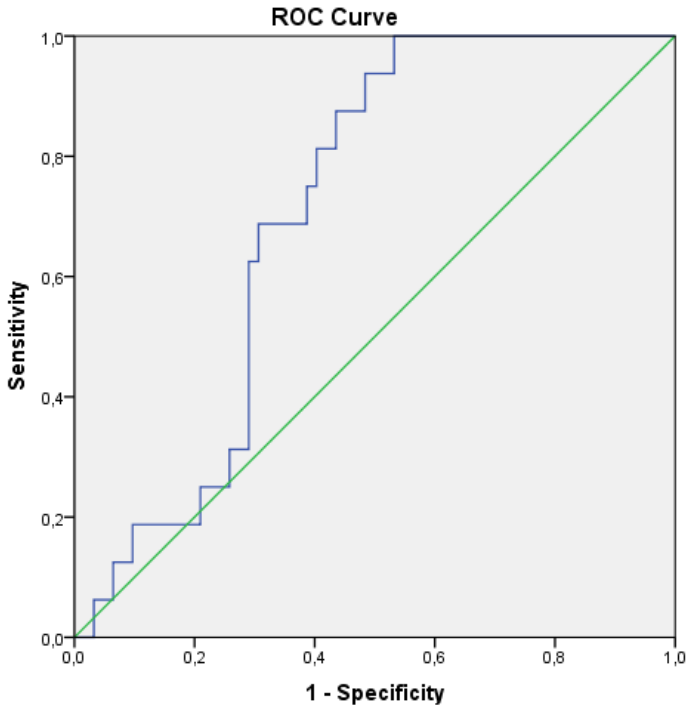


Рисунок 33. ROC-кривая концентрации ангиопоэтина-1 для диагностики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей старше 28 с.ж.

Оптимальное разделяющее значение концентрации ангиопоэтина-1 для диагностики бронхолегочной дисплазии составляет 11800 пг/мл с чувствительностью 90%, специфичностью 49,4%.

Ангиопоэтин 2

Ангиопоэтин-2 (Анг-2) является антагонистом ангиопоэтина-1. В отличии от Анг-1, который является синергистом фактора роста эндотелия сосудов А и стимулирует ангиогенез, 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 [201]. Также он играет значимую роль в патогенезе окислительного повреждения, гибели эпителиальных клеток и развитии воспаления [79]. Изменение концентрации Анг-2 в сыворотке крови обследованных пациентов приведены в таблице 37.

Таблица 37. 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 выраженное снижение концентрации указанного биомаркера в сыворотке крови. При проведении статистического анализа значимая разница получена при проведении множественного сравнения показателей трех групп (p=0,002), а также при сравнении показателей недоношенных детей с РДС в активной стадии (Me=7900 пг/мл) с показателями пациентов третьей

группы (Me=5210 пг/мл, p=0,001). Полученные результаты подтверждают его **анти**ангиогенную роль в формировании бронхолегочной патологии.

При проведении ROC-анализа для оценки значимости концентрации Анг-2 для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС были получены следующие результаты (представлены в таблице 38, на рисунке 34):

Таблица 38. Результаты ROC-анализа концентрации ангиопоэтина-2 для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,794	,066	,001	,664	,923

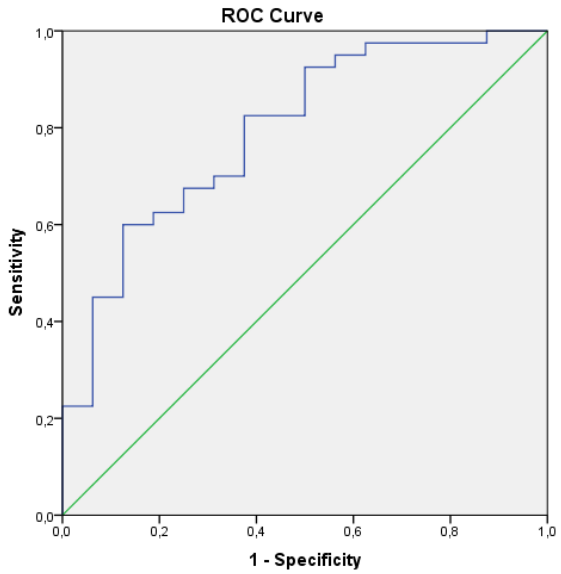


Рисунок 34. ROC-кривая концентрации ангиопоэтина-2 для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

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%.

При проведении ROC-анализа для оценки значимости концентрации ангиопоэтина-2 для диагностики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей старше 28 с.ж. были получены следующие результаты (представлены в таблице 39, на рисунке 35):

Таблица 39. Результаты ROC-анализа концентрации ангиопоэтина-2 для диагностики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей старше 28 с.ж.

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,694	,069	,018	,559	,828

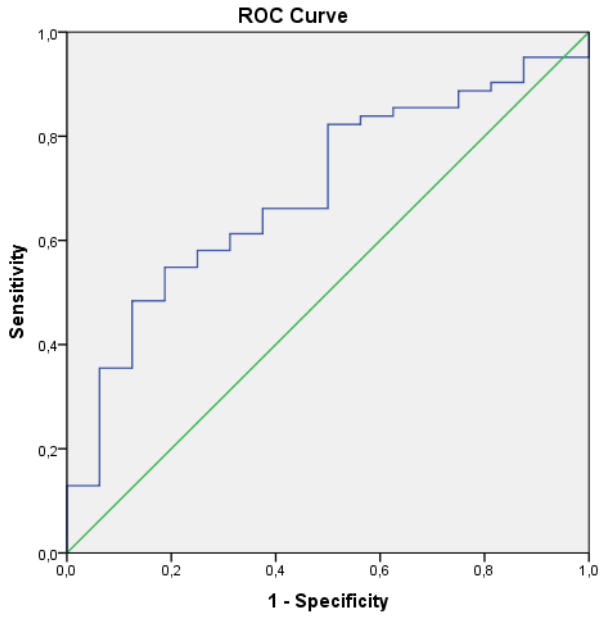


Рисунок 35. ROC-кривая концентрации ангиопоэтина-2 для диагностики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей старше 28 с.ж.

Оптимальное разделяющее значение концентрации Анг-2 составило 6800 пг/мл с чувствительностью 54,8%, специфичностью 81,2%.

Концентрация в сыворотке крови 10050 пг/мл и более позволяет подтверждать диагноз бронхолегочная дисплазия у недоношенного ребенка старше 28 с.ж. с чувствительностью 90%.

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 [253]. У недоношенных детей, сформировавших бронхолегочную дисплазию отмечается снижение количества молекул PECAM-1 на фоне уменьшения количества капилляров и мелких легочных артерий [129]. Изменение концентрации PECAM-1 в сыворотке крови обследованных пациентов приведены в таблице 40.

Таблица 40. 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.

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. Показатели у недоношенных детей с РДС в активной стадии несколько выше показателей 2 группы. 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 его **про**ангиогенную роль в профилактике формирования бронхолегочной патологии.

При проведении ROC-анализа для оценки значимости концентрации PECAM-1 для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС были получены следующие результаты (представлены в таблице 41, на рисунке 36):

Таблица 41. Результаты ROC-анализа концентрации PECAM-1 для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,676	,085	,046	,510	,842

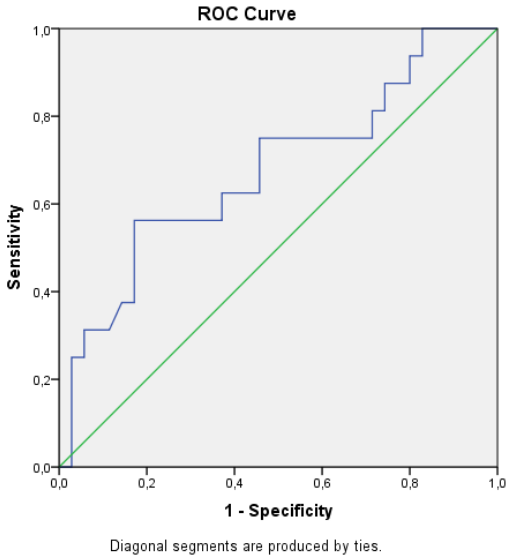


Рисунок 36. ROC-кривая концентрации PECAM-1 для прогнозирования отсутствия развития БЛД у недоношенных новорожденных с РДС.

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%.

При проведении ROC-анализа для оценки значимости концентрации PECAM-1 для диагностики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей старше 28 с.ж. получена площадь под кривой менее 0,65, в связи с чем дальнейшая статистическая обработка не проводилась.

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. Изменение концентрации тромбоцитарного фактора роста в сыворотке крови обследованных пациентов приведены в таблице 41.

Таблица 41. 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. При проведении статистической обработки данных, 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.

При проведении ROC-анализа для оценки значимости концентрации PDGF-BB для прогнозирования отсутствия бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС были получены следующие результаты (представлены в таблице 42, на рисунке 37):

Таблица 42. Результаты ROC-анализа концентрации PDGF-BB для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,879	,052	,000	,777	,981

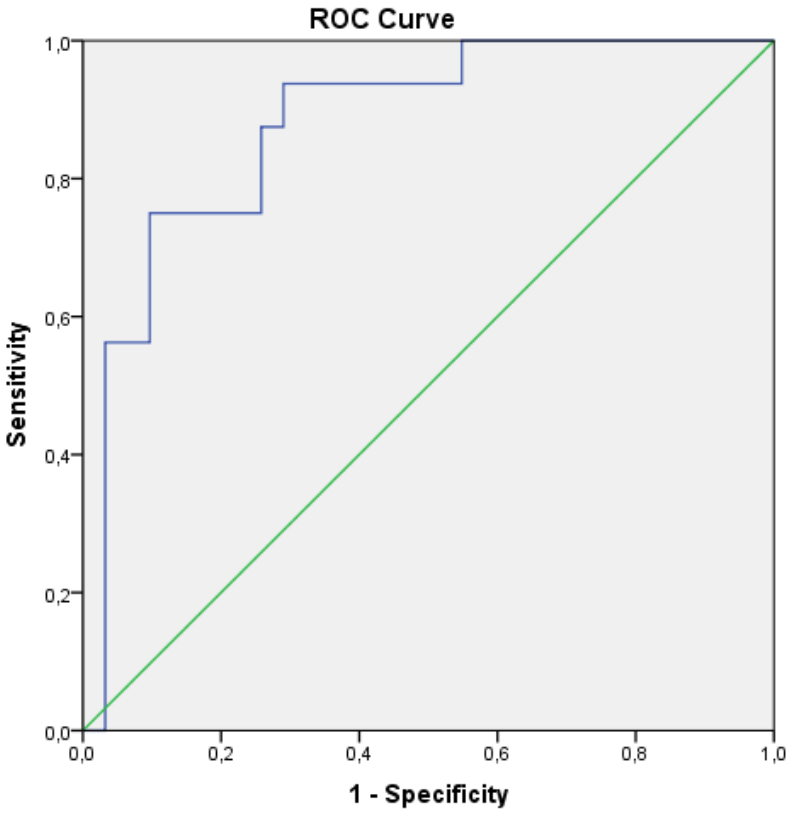


Рисунок 37. ROC-кривая концентрации PDGF-BB для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

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%.

При проведении ROC-анализа для оценки значимости концентрации PDGF-BB для диагностики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей старше 28 с.ж. были получены следующие результаты (представлены в таблице 43, на рисунке 38):

Таблица 43. Результаты ROC-анализа концентрации PDGF-BB для диагностики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей старше 28 с.ж.

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,878	,050	,000	,781	,975

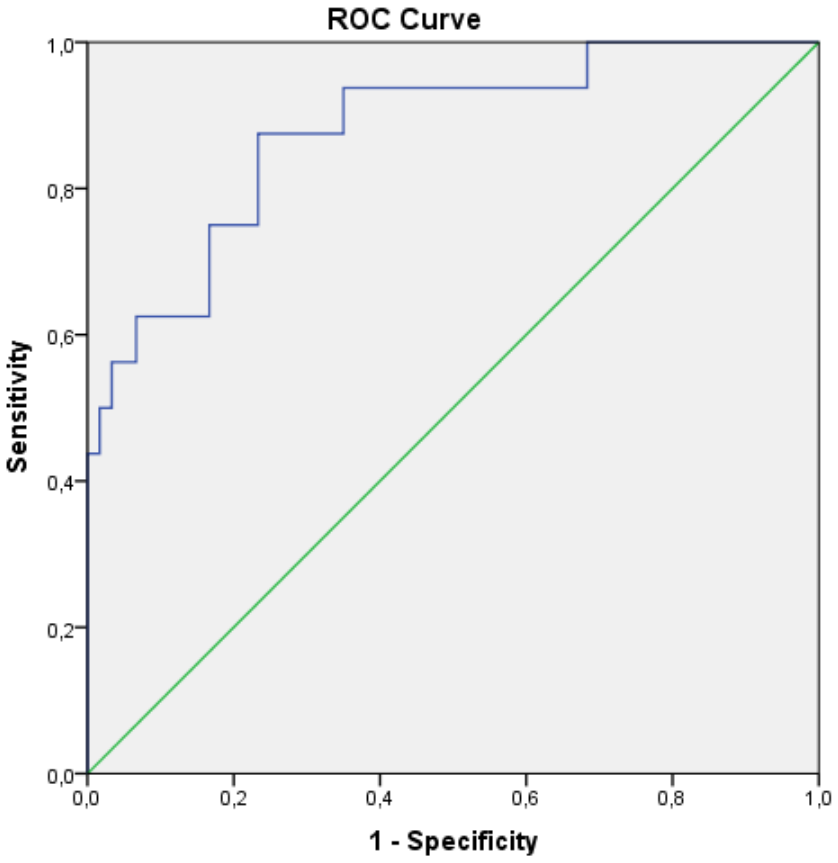


Рисунок 38. ROC-кривая концентрации PDGF-BB для диагностики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей старше 28 с.ж.

Оптимальное разделяющее значение концентрации PDGF-BB составило 8200 пг/мл с чувствительностью 87,5%, специфичностью 76,7%. Концентрация в сыворотке крови 6875 пг/мл и менее позволяет

подтверждать диагноз бронхолегочная дисплазия у недоношенного ребенка старше 28 с.ж. с чувствительностью более 90,5%.

Фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A)

Фактор роста эндотелия сосудов А является важным ангиогенным биомаркером. Его продуцируют различные типы клеток, среди которых эндотелиальные клетки, фибробласты, макрофаги, гепатоциты и другие типы клеток. 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 [152]. Изменение концентрации VEGF-A в сыворотке крови обследованных пациентов приведены в таблице 44.

Таблица 44. Концентрация VEGF-A 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
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 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 (с установленным диагнозом 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.

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 (представлены в таблице 45, на рисунке 39):

Таблица 45. Результаты ROC-анализа концентрации VEGF-A для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,702	,076	,020	,554	,851

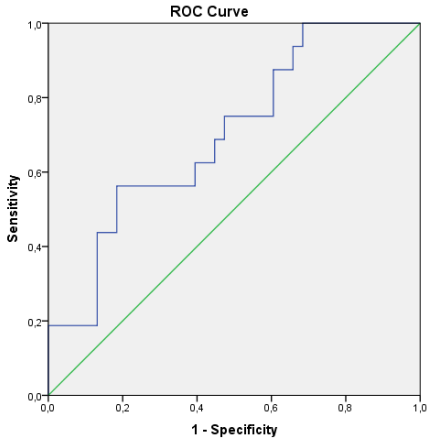


Рисунок 39. ROC-кривая концентрации VEGF-A для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

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%.

При проведении ROC-анализа для оценки значимости концентрации VEGF-A для диагностики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей старше 28 с.ж. были получены следующие результаты (представлены в таблице 46, на рисунке 40):

Таблица 46. Результаты ROC-анализа концентрации VEGF-A для диагностики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей старше 28 с.ж.

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,737	,065	,004	,610	,864

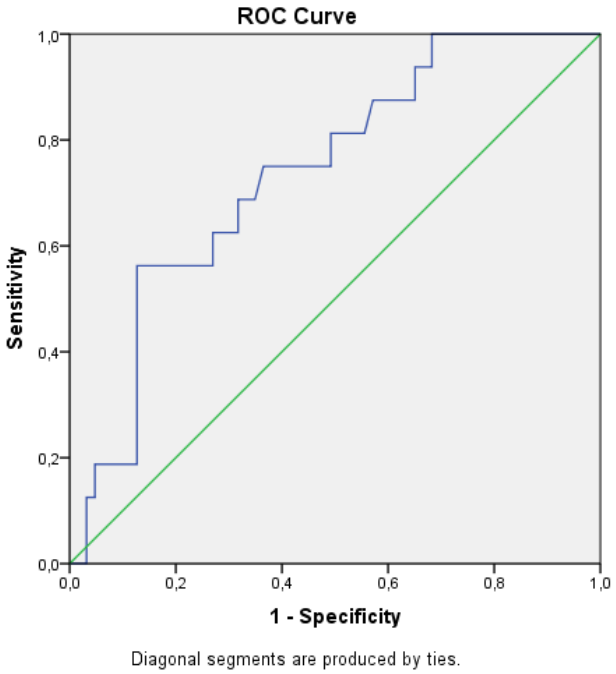


Рисунок 40. ROC-кривая концентрации VEGF-A для диагностики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей старше 28 с.ж.

Оптимальное разделяющее значение составило 232 пг/мл с чувствительностью 56,3%, специфичностью 87,3%. Концентрация 57 пг/мл

и менее позволяет подтверждать диагноз БЛД у недоношенного ребенка старше 28 с.ж. с чувствительностью 90,5%.

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 [173]. Изменение концентрации фактора роста эндотелия сосудов D в сыворотке крови обследованных пациентов приведены в таблице 47.

Таблица 47. 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.

При оценке уровня концентрации VEGF-D в сыворотке крови пациентов наиболее высокие показатели были 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. Отмечается повышение VEGF-D в сыворотке пациентов после неонатального периода, что объясняется происходящими процессами нарушения ангиогенеза под действием агрессивных факторов окружающей среды у пациентов с РДС. 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, у которых диагностирована БЛД (Me=2,3 нг/мл) (p<0,002). При этом несмотря на вычисленные медианы и межквартильные интервалы, статистически значимой разницы между первой и второй группой выявлено не было. 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 (представлены в таблице 48, на рисунке 41):

Таблица 48. Результаты ROC-анализа концентрации VEGF-D для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,792	,072	,001	,651	,933

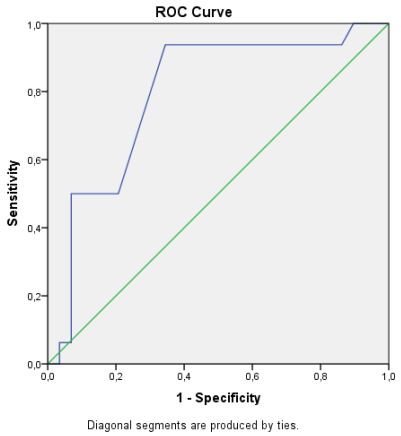


Рисунок 41. ROC-кривая концентрации VEGF-D для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

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%.

Несмотря на полученную в исследовании статистическую значимость данного биомаркера, определенную с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию Манна-Уитни с корректировкой достигнутого уровня значимости по Бонферрони, при проведении ROC-анализа для оценки значимости концентрации VEGF-D для диагностики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей старше 28 с.ж. получена площадь под кривой менее 0,65, в связи с чем вычислить оптимальное разделяющее значение (диагностический критерий) не представляется возможным.

Тромбоспондин 1

Тромбоспондин 1 представляет собой антиангиогенный белок внеклеточного матрикса, известный как супрессор метастазирования с хемотаксическими свойствами. Он продуцируется несколькими типами клеток легких, а также макрофагами и тромбоцитами в ответ на множественные повреждения. Тромбоспондин участвует в агрегации тромбоцитов, воспалительной реакции и регуляции ангиогенеза во время восстановления поврежденных тканей и процесса роста опухоли. Также известно, что его уровень в легких увеличивается у недоношенных детей на искусственной вентиляции [52, 53, 99]. Изменение концентрации тромбоспондина 1 в сыворотке крови пациентов исследуемых групп представлено в таблице 49.

Таблица 49. Концентрация тромбоспондина 1 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
19 966 (13 439–32 360)	18 726 (14 337–24 928)	16 116 (12 759–23 111)	0,498	0,602	0,290	0,333

*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 тромбоспондина-1 в сыворотке крови пациентов исследуемых групп наиболее высокие показатели были определены в группе детей с РДС в активной стадии (Me=19966 пг/мл). Показатели пациентов, сформировавших бронхолегочную дисплазию, оказались несколько ниже (Me=18726 пг/мл), при этом показатели концентрации у недоношенных детей без БЛД еще ниже (Me=16116 пг/мл). При проведении статистического анализа, значимой разницы между группами не получено. Однако можно отметить отчетливую тенденцию к тому, что у пациентов с наибольшим повреждающим воздействием на легочную ткань, концентрация тромбоспонлина-1 в сыворотке крови выше. Данная динамика указывает на антиангиогенную роль тромбоспондина-1 на в повреждении легочной ткани и ремоделировании сосудов легких при развитии БЛД у недоношенных пациентов.

При проведении ROC-анализа для оценки значимости концентрации тромбоспондина-1 для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС были получены следующие результаты (представлены в таблице 50):

Таблица 50. Результаты ROC-анализа концентрации тромбоспондина 1 для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,578	,071	,291	,438	,717

При проведении ROC-анализа для оценки значимости тромбоспонлина-1 для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с РДС, а также диагностики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей старше 28 с.ж. получена площадь под кривой менее 0,65, в связи с чем вычислить оптимальные разделяющие значения (прогностический и диагностический критерии) не представляется возможным.

Несмотря на описанную во многих зарубежных работах патогенетическую роль тромбоспондина-1 [52, 99, 103] в развитии бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей, в проведенном исследовании при использовании различных методов статистической обработки данных, доказать его значимость не удалось. Но полученная тенденция увеличенной концентрации данного биомаркера у пациентов неонатального периода с респираторным дистресс-синдромом новорожденных (в момент применения различных методов респираторной поддержки, включая механическую искусственную вентиляцию легких, оказывающую наибольшее повреждающее действие на легочную ткань), а также у пациентов с диагностированной бронхолегочной дисплазией (также подвергающихся длительному воздействию ИВЛ на незрелую ткань легких), свидетельствует о его несомненной роли в формировании данного заболевания.

Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β)

Трансформирующий фактор роста β (TGF-β) представляет собой бифункциональный регулятор, который может как ингибировать, так и стимулировать клеточную пролиферацию. Нарушение передачи сигналов TGF-β значимо в патогенезе таких заболеваний, как болезни соединительной ткани, фиброз и злокачественные заболевания [209]. TGF-β имеет решающее значение для эпителиально-мезенхимальных взаимодействий во время морфогенеза ветвления легких и альвеоляризации. Также в настоящее время известно, что данный полипептид регулирует множество клеточных процессов, таких как ингибирование роста различных эпителиальных клеток, дифференцировка альвеолярного эпителия, активация фибробластов и организация внеклеточного матрикса. Эти эффекты тесно связаны с ремоделированием тканей при фиброзе и эмфиземе легких [209]. В настоящее время доказана связь между искусственной вентиляцией и измененной активацией TGF-β в легких [84]. Изменение концентрации трансформирующего фактора роста β1 в исследуемых группах приведено в таблице 51.

Таблица 51. Концентрация TGF-β1 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
125 566 (104 282–146 038)	125 178 (110 644–139 289)	115 912 (105 240–131 496)	0,170	0,949	0,123	0,060

*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 трансформирующего фактора роста β1 в сыворотке крови пациентов исследуемых групп наиболее высокие показатели были определены в группе детей с РДС в активной стадии

(Me=125566 пг/мл). и пациентов, сформировавших бронхолегочную дисплазию (Me=125178 пг/мл), показатели у пациентов без БЛД самые низкие (Me=115912 пг/мл). При проведении статистической обработки данных, значимой разницы между указанными группами выявлено не было. Однако прослеживается тенденция к тому, что у пациентов с наибольшим неблагоприятным воздействием на легочную ткань (РДС или БЛД), концентрация данного биомаркера в сыворотке крови несколько выше. Такая динамика также указывает на его антиангиогенную роль в ремоделировании сосудов легких при формировании бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

При проведении ROC-анализа для оценки значимости концентрации трансформирующего фактора роста β1 для прогнозирования отсутствия развития БЛД у недоношенных новорожденных с РДС были получены следующие результаты (представлены в таблице 52):

Таблица 52. Результаты ROC-анализа концентрации TGF-β1 для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,606	,069	,156	,471	,740

Учитывая полученные результаты проведенного ROC-анализа для концентрации TGF-β1 для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с РДС (площадь под кривой менее 0,65), вычислить оптимальное разделяющее значение (прогностический критерий) не представляется возможным. Определение концентрации TGF-β1 для диагностики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей старше 28 с.ж. (диагностический критерий) также оказалось невозможным ввиду получения площади под кривой менее 0,65.

Несмотря на описанную во многих зарубежных работах патогенетическую роль TGF-β1 [84, 134, 162, 263, 269], в проведенном исследовании при использовании различных методов статистической обработки данных, доказать его значимость не удалось. Но полученная тенденция увеличенной концентрации данного биомаркера у пациентов, подвергающихся наибольшему повреждающему действию искусственной вентиляции легких, с нашей точки зрения подтверждает его патогенетическую роль в формировании данного заболевания.

Интерлейкин 8 (ИЛ-8)

Интерлейкин - относится к группе CXC хемокинов. Его функцией является индукция хемотаксиса гранулоцитов, моноцитов/макрофагов и лимфоцитов в очаг воспаления. Наиболее значимой его ролью является активация нейтрофильных лейкоцитов и последующая их дегрануляция, несмотря на широкий спектр таргетных точек для ИЛ-8. Помимо этого, он способен воздействовать на мононуклеарные клетки, усиливая синтез провоспалительных цитокинов [93]. Повышение ИЛ-8 у пациентов с бронхолегочными заболеваниями позволяет рассматривать его в качестве потенциального кандидата для таргетной терапии [94]. Изменение концентрации интерлейкина-8 в исследуемых группах представлено в таблице 53.

Таблица 53. Концентрация ИЛ-8 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
195 (96,98–1 542,64)	103,3 (52,27–296,17)	109,13 (24,74–358,12)	0,011	0,004	0,040	0,709

*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 интерлейкина-8 в сыворотке крови пациентов наиболее высокие показатели были определены в группе детей с РДС в активной стадии. Показатели концентрации пациентов, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию, оказались ниже, примерно на одном уровне. Статистически значимая разница получена при проведении множественного сравнения показателей трех групп (p=0,011), а также между показателями концентраций пациентов первой группы (Me=195 пг/мл) и пациентов второй группы (Me=103,3 пг/мл, p=0,004). Полученные результаты возможно объяснить тем, что на этапе РДС, при повреждении легочной ткани высокими концентрациями кислорода, волюмотравмой и ателектотравмой, происходит каскад интерлейкиновых реакций, за которыми следует некроз эпителия поврежденного респираторного тракта, а также уже скомпромитированные недоношенные новорожденные гораздо больше подвержены развитию воспалительного процесса [270, 271]. Помимо этого, полученные данные подтверждают роль воспаления как одного из факторов риска формирования бронхолегочной дисплазии [203].

При проведении ROC-анализа для оценки значимости концентрации ИЛ – 8 для прогнозирования отсутствия развития БЛД у недоношенных новорожденных с РДС были получены следующие результаты (таблица 54):

Таблица 54. Результаты ROC-анализа концентрации ИЛ-8 для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с РДС.

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,606	,069	,156	,471	,740

Учитывая полученные результаты проведенного ROC-анализа концентрации ИЛ-8 для прогнозирования отсутствия развития БЛД у недоношенных с РДС (площадь под кривой менее 0,65), вычислить оптимальное разделяющее значение (прогностический критерий) не представляется возможным. Определение диагностического порогового значения концентрации интерлейкина-8 для подтверждения бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей старше 28 с.ж. также не удалось провести (площади под ROC-кривой менее 0,65).

Несмотря на проведенные ранее работы, в которых отмечалось повышение ИЛ-8 у пациентов с бронхолегочными заболеваниями [82; 89], в проведенном исследовании при использовании различных методов статистической обработки данных не получено данных о существенной роли интерлейкина-8 в ангиогенезе сосудов легких при развитии БЛД у недоношенных детей. Возможно потому, что к моменту формирования БЛД воспалительные реакции уже прошли, и с ними снизился и ИЛ-8. Возможно проведение дальнейших исследований на этапах активного РДС позволит определить более точную информацию.

Фактор роста соединительной ткани (CTGF)

ФРСТ регулирует такие клеточные функции, как пролиферацию, миграцию, адгезию, дифференцировку и синтез белков внеклеточного матрикса в различных органах и тканях [44]. В настоящее время известно, что повышенная экспрессия данного биомаркера в клетках альвеолярного эпителия способствует нарушению формирования альвеол, а также вызывает ремоделирование сосудов легких и приводит к развитию легочной гипертензии [262]. Изменение концентрации фактора роста соединительной ткани в исследуемых группах представлено в таблице 55.

Таблица 55. Концентрация фактора роста соединительной ткани 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
4,0 (0–80,43)	6,0 (0–77,93)	5,0 (0–66,55)	0,232	0,133	0,931	0,203

*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 ФРСТ в сыворотке наиболее высокие показатели были определены в группе детей, сформировавших бронхолегочную дисплазию. Показатели концентрации пациентов, не сформировавших БЛД оказались несколько ниже, самый низкий уровень отмечен у пациентов с РДС в активной стадии. Статистически значимой разницы между групповыми показателями выявлено не было. Несмотря на отсутствие статистически достоверной разницы, отмеченная тенденция к повышению данного биомаркера у детей, сформировавших БЛД, может свидетельствовать об участии CTGF в формировании бронхолегочной дисплазии.

При проведении ROC-анализа для оценки значимости концентрации фактора роста соединительной ткани для диагностики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей старше 28 с.ж. были получены следующие результаты (представлены в таблице 56):

Таблица 56. Результаты ROC-анализа концентрации CTGF для диагностики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей старше 28 с.ж.

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,521	,041	,609	,440	,602

При проведении ROC-анализа для оценки значимости концентрации фактора роста соединительной ткани для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с РДС и для диагностики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей старше 28 с.ж. также получена площадь под кривой менее 0,65, в связи с чем вычислить оптимальные разделяющие значения (прогностический и диагностический критерий) не представляется возможным.

Во многих научных публикациях описано повышение уровня CTGF при формировании фиброза легочной ткани у взрослых с хронической обструктивной болезнью легких [136], а также при сердечно-сосудистой патологии [44]. В нашей работе статистически значимой разницы показателей CTGF между группами пациентов, сформировавших и не сформировавших БЛД, выявлено не было. Отчасти это может быть связано с большой вариабельностью индивидуальных показателей в исследуемых группах. Но следует учитывать, что мы определяли концентрации данного биомаркера в сыворотке крови, а в большинстве зарубежных работ были исследованы другие ткани: эпителиальные клетки бронхов или аутопсийная ткань легких [59, 136].

Учитывая выявленное в ранее проведенных зарубежных экспериментальных работах на новорожденных крысятах повышение экспрессии данного биомаркера в легких, опосредованное длительной гипероксией [59, 90], мы разделили пациентов, сформировавших бронхолегочную дисплазию на 2 подгруппы по длительности кислородозависимости (таблица 57):

Таблица 57. Концентрация фактора роста соединительной ткани в сыворотке крови пациентов, страдающих БЛД, пг/мл.

Me (Q1 - Q3)	
Кислородозависимость <65 дней (N=106)	Кислородозависимость ≥ 65 дней (N=70)
6 (1–24)	11 (3–123)

При проведении статистического анализа было получено, что у недоношенных детей, получающих длительную респираторную терапию 65 дней и более, отмечалось значимое превышение концентрации CTGF в сыворотке крови по сравнению с пациентами, нуждавшимися в респираторной терапии менее 65 дней ($p<0,05$).

Также при проведении корреляционного анализа с помощью рангового коэффициента Спирмена (r) была выявлена слабая прямая корреляционная связь между длительностью кислородозависимости и концентрацией фактора роста соединительной ткани в сыворотке крови ($r=0,25$; $p<0,001$)

Процесс формирования фиброза наступает несколько позже неонатального периода под действием продолжающейся гипероксии. Вероятно, концентрация фактора роста соединительной ткани нарастает в более поздние сроки и приводит к уменьшению адекватной поверхности легочной ткани, способной осуществлять адекватный газообмен. Таким образом, доказана связь между гипероксией и концентрацией CTGF.

Фактор роста фибробластов 10 (FGF-10)

Фактор роста фибробластов 10 играет важную роль в развитии, повреждении и восстановлении легочной ткани [101]. В легких здорового новорожденного FGF-10 локализуется в клетках интерстиция легких [76].

В настоящее время известно, что недоношенные дети, рожденные со сроком гестации менее 32 недель, у которых впоследствии была диагностирована БЛД, имеют более низкие уровни FGF в сыворотке пуповинной крови по сравнению в условно здоровыми недоношенными младенцами, причем наибольшее снижение отмечается у детей с тяжелой формой заболевания [176]. Таким образом, снижение уровня FGF-10 может привести как к аномальному структурному развитию, так и к повышению восприимчивости легких к повреждениям [194].

В проведенном исследовании не удалось определить концентрацию фактора роста фибробластов 10 в сыворотке крови обследованных пациентов в связи с его очень низкими концентрациями у недоношенных детей, которые не позволили расценить их как диагностически значимые.

4.4 Корреляционный анализ изученных клинико-анамнестических и лабораторных параметров пациентов

При проведении корреляционного анализа между изученными клинико-анамнестическими и лабораторными (показателями клинического анализа крови и концентрации изученных биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови) параметрами пациентов были выявлены прямые взаимосвязи умеренной силы между гестационным возрастом, массой тела пациентов при рождении, а также концентрацией тромбоцитраного фактора роста в сыворотке крови и уровенем гемоглобина на момент обследования ($p<0,001$); обратные взаимосвязи умеренной силы между возрастом пациента на момент обследования, длительностью кислородозависимости, а также концентрации ангиопоэтина 2 в сыворотке крови и уровнем гемоглобина по данным клинического анализа крови ($p<0,001$) (рисунок 42)

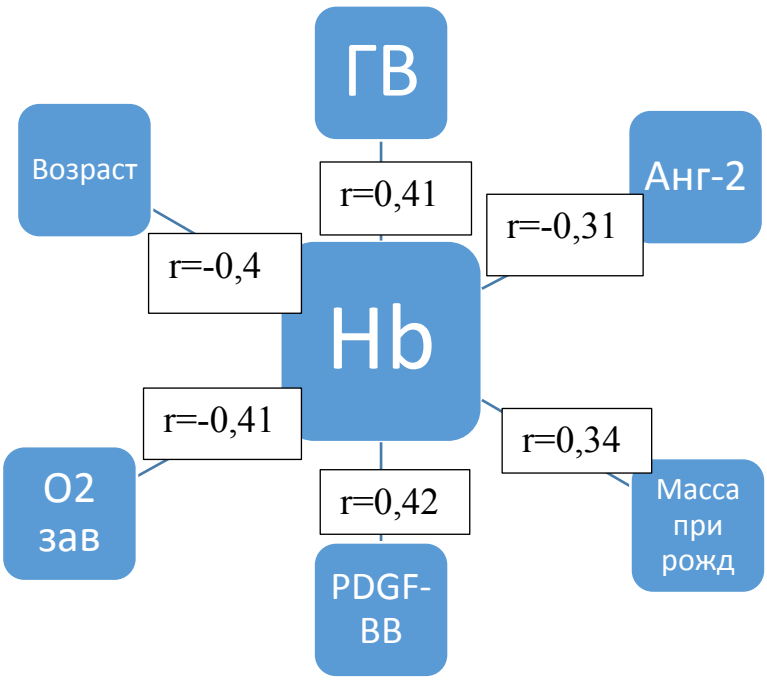


Рисунок 42. Взаимосвязи между изученными клинико-анамнестическими параметрами пациентов и уровнем гемоглобина в крови недоношенных детей.

Ранняя анемия недоношенных, как одно из следствий глубокой недоношенности, отягощает респираторные нарушения и оказывает дополнительное патогенное воздействие, усиливая гипоксемию, что в свою очередь приводит к дисбалансу про- и антиангиогенных факторов. Данное положение подтверждается выявленными прямыми корреляционными связями между концентрацией гемоглобина, гестационным возрастом, массой тела при рождении, которые являются предикторами тяжести анемии и обратной связью с длительностью кислородозависимости. А также прямой корреляционной связью между уровнем гемоглобина и концентрацией PDGF-BB и обратной корреляционной связью между уровнем гемоглобина и концентрацией Анг-2 (рисунок 12).

Кроме этого, выявлены прямые взаимосвязи умеренной силы между гестационным возрастом пациентов при рождении и концентрациями в сыворотке крови таких биомаркеров как Анг-1, PDGF-BB и PECAM-1 ($p<0,001$), а также выявлены прямые взаимосвязи умеренной силы между

массой тела при рождении и концентрациями в сыворотке крови Анг-1, PDGF-BB ($p<0,001$) (рисунок 43).

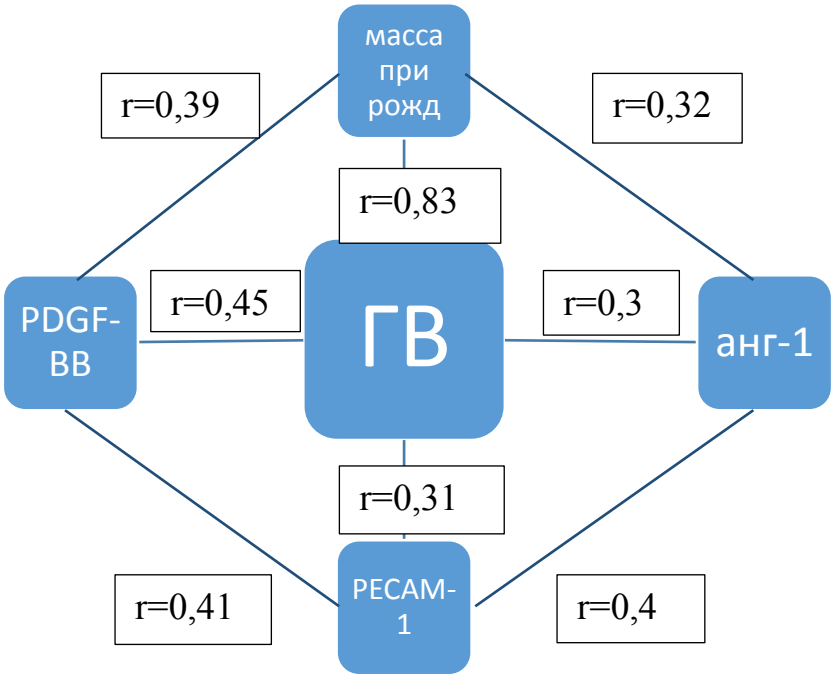


Рисунок 43. Взаимосвязи между изученными клинико-анамнестическими параметрами и концентрацией исследованных биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови пациентов.

Полученные взаимосвязи, подтверждают, что более низкий уровень биомаркеров в сыворотке крови глубоко недоношенных детей предрасполагает к более выраженным процессам нарушения ангиогенеза у таких детей и формированию БЛД [208].

При оценке зависимости оценок по шкале APGAR и концентрациями исследованных биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови недоношенных детей были выявлены следующие взаимосвязи:

- Между оценкой по шкале APGAR на 1-ой минуте жизни и концентрацией Анг-2 в сыворотке крови недоношенных детей выявлена обратная корреляционная связь умеренной силы ($r=-0,31$; $p=0,001$)
- Между оценками по шкале APGAR на 1-ой и 5-ой минутах жизни и концентрацией PDGF-BB в сыворотке крови недоношенных детей

выявлены прямые корреляционные связи умеренной силы (r=0,37; p<0,001 и r=0,38; p<0,001) (рисунок 44).

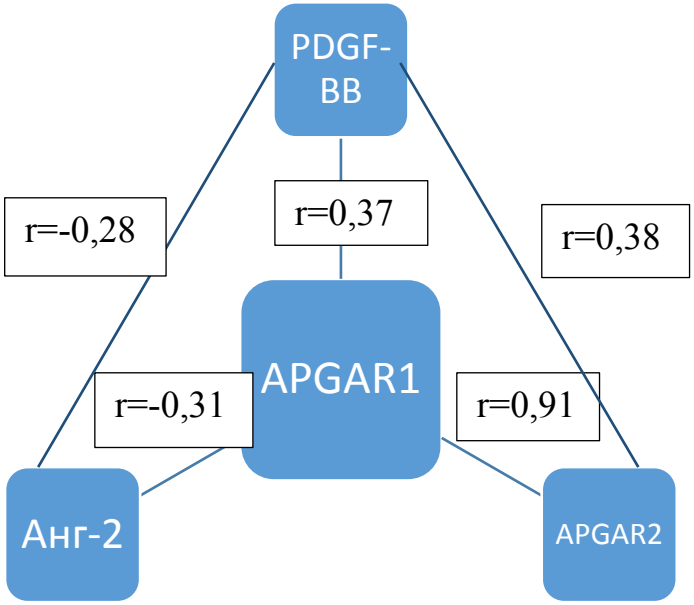


Рисунок 44. Взаимосвязи между концентрациями биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови недоношенных детей и оценками по шкале APGAR.

Таким образом, можно сделать вывод, что чем ниже оценка по шкале APGAR на 1-й минуте жизни, тем выше концентрация ангиопоэтина-2 в сыворотке крови недоношенных детей и чем ниже оценки по шкале APGAR на 1-й и 5-й минутах жизни, тем меньше концентрация PDGF-BB в сыворотке крови недоношенных детей.

Полученные данные подтверждают антиангиогенную функцию ангиопоэтина-2 и проангиогенную функцию тромбоцитарного фактора роста. Вероятно, их концентрация изменяется еще внутриутробно, результат чего мы видим в первые же оценки после рождения в виде низких оценок по шкале APGAR.

При проведении корреляционного анализа между концентрациями тромбоспондина-1, ангиопоэтина-1, VEGF-A, PDGF-BB и концентрацией

TGF-β в сыворотке крови пациентов были выявлены прямые взаимосвязи умеренной и заметной силы (p<0,005) (рисунок 45).

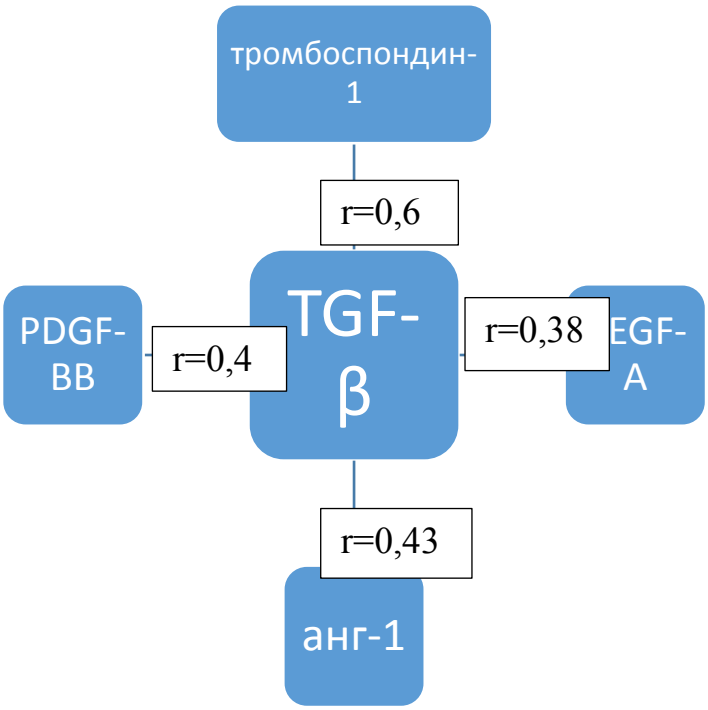


Рисунок 45. Взаимосвязи между концентрациями биомаркеров ангиогенеза.

Между концентрациями PDGF-BB, PECAM-1 и анг-1 выявлены прямые взаимосвязи умеренной и заметной силы (p<0,001) (рисунок 46).

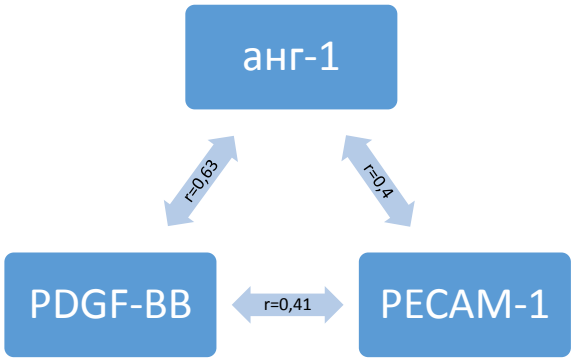


Рисунок 46. Взаимосвязи между концентрациями биомаркеров ангиогенеза.

Полученные взаимосвязи свидетельствуют о синергическом действии данных ангиогенных биомаркеров. Все изученные в работе биологические маркеры характеризуются разнонаправленными функциями и при взаимодействии они могут усиливать, либо наоборот ослабевать действия друг друга. В действительности изменения баланса хотя бы одного ангиогенного фактора достаточно для нарушения развития полноценного функционального микроциркуляторного русла легких.

4.5 Корреляционный анализ длительности респираторной поддержки и концентрации исследованных биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови пациентов

При проведении корреляционного анализа между длительностью респираторной поддержки и концентрацией исследованных в работе факторов ангиогенеза в сыворотке крови недоношенных детей были выявлены следующие взаимосвязи:

- Между концентрацией анг-1 в сыворотке крови недоношенных детей и длительностью проводимой традиционной ИВЛ выявлена обратная взаимосвязь умеренной силы ($r=-0,33$; $p<0,001$)
- Между концентрацией PDGF-BB в сыворотке крови недоношенных детей и длительностью проводимой ВЧ ИВЛ выявлена обратная взаимосвязь умеренной силы ($r=-0,31$; $p<0,001$)

Таким образом, выявленные корреляции показывают, что чем больше потребность в длительном проведении перечисленных методов респираторной поддержки, тем меньше концентрация таких ангиогенных факторов как ангиопоэтин-1 и тромбоцитарный фактор роста-ВВ в сыворотке крови недоношенных детей, что также подтверждает их проангиогенную роль.

При оценке взаимосвязей между частотой развития ВЖК и клинико-анамнестическими параметрами пациентов были выявлены обратные взаимосвязи умеренной силы между гестационным возрастом, массой тела

при рождении, а также концентрацией PECAM-1 в сыворотке крови и частотой развития ВЖК ($p<0,001$); между длительностью кислородозависимости и частотой развития ВЖК выявлена прямая взаимосвязь умеренной силы ($p<0,005$) (рисунок 47).

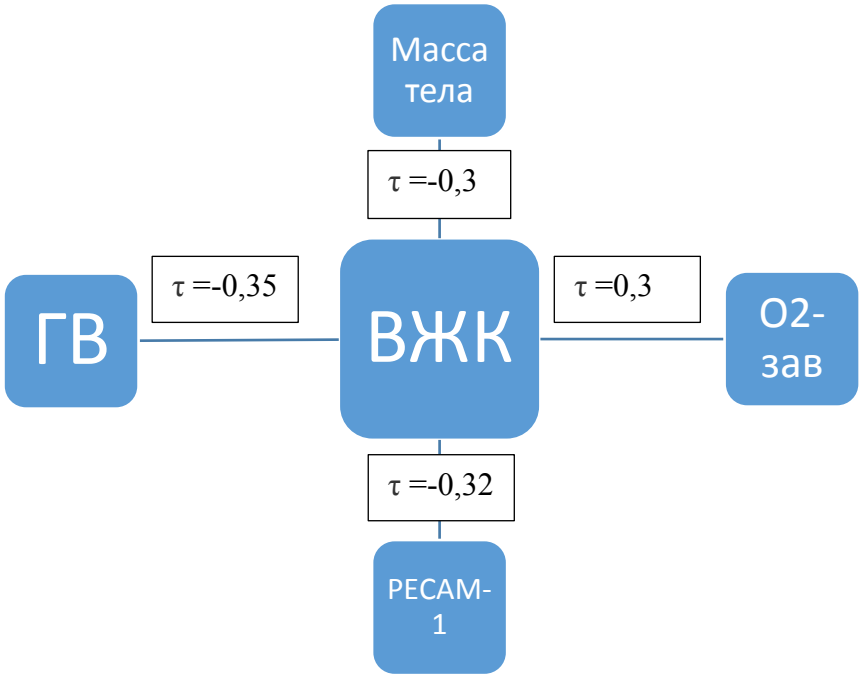


Рисунок 47. Взаимосвязи между частотой встречаемости ВЖК, изученными клинико-анамнестическими параметрами пациентов и исследованными факторами ангиогенеза.

Наиболее частое развитие ВЖК отмечается у глубоко недоношенных детей с низким гестационным возрастом и массой тела при рождении, длительным проведением респираторной терапии, а также низким уровнем PECAM-1 в сыворотке крови [129, 229].

При оценке взаимосвязи между частотой введения препаратов сурфактанта и клинико-анамнестическими параметрами были выявлены обратные взаимосвязи умеренной и заметной силы между гестационным возрастом, массой тела при рождении, оценками по шкале APGAR, концентрацией PDGF-BB в сыворотке крови и частотой введения препаратов сурфактанта недоношенным новорожденным ($p<0,001$) (рисунок 48).

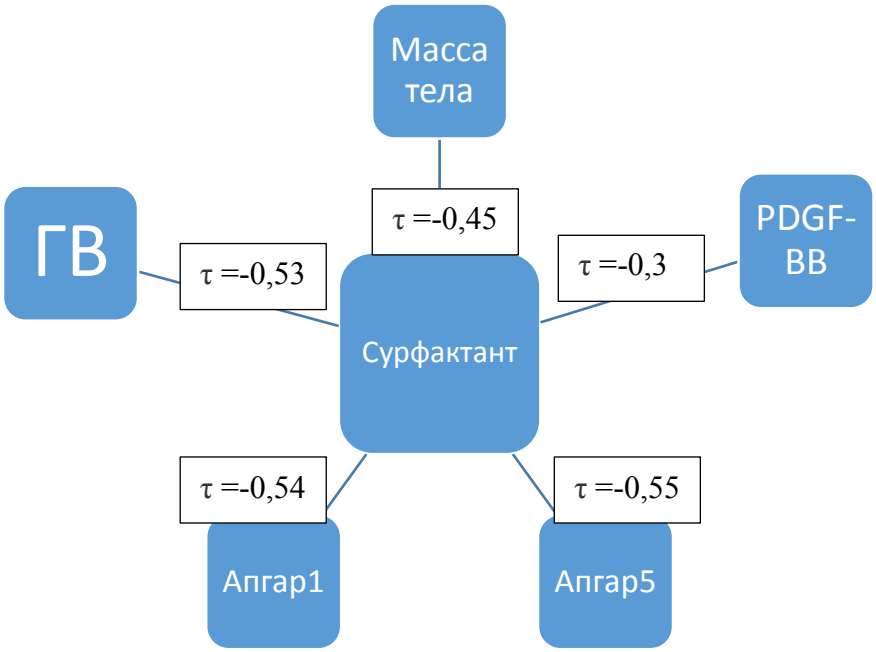


Рисунок 48. Взаимосвязи между частотой встречаемости ретинопатии недоношенных, изученными клинико-анамнестическими факторами риска развития бронхолегочной дисплазии и исследованными биомаркерами ангиогенеза.

В более частом введении препаратов сурфактанта нуждались глубоко недоношенные дети с малыми весовыми показателями при рождении, с низкими оценками по шкале APGAR, а также с пониженным уровнем тромбоцитарного фактора роста-BB в сыворотке крови. Выявленная обратная корреляционная связь между частотой введения сурфактанта недоношенным детям и тромбоцитарным фактором роста также подтверждает его проангиогенное участие в развитии легочной ткани в период эмбрионального развития [126].

4.6 Обсуждение результатов:

Несмотря на значительные современные достижения в изучении диагностики, патогенеза и лечении бронхолегочной дисплазии, ее распространенность среди недоношенных детей и ассоциированная с ней смертность остаются высокими на протяжении длительного времени. В

большей степени это связано с тем, что благодаря успехам неонатальной реанимации увеличилась выживаемость. Младенцы с тяжелой формой БЛД также предрасположены к множеству осложнений, требующих междисциплинарного подхода, который начинается на этапе госпитализации и продолжается после выписки. Учитывая социальную значимость ввиду высокой вероятности инвалидизации и развития осложнений, ухудшающих качество жизни, стратификацию риска развития бронхолегочной дисплазии для недоношенных новорожденных необходимо проводить на максимально раннем этапе сразу после рождения ребенка. Это важно с точки зрения тактики дальнейшего ведения пациента[98].

В последние десятилетия изменился научный подход к изучению проблем бронхолегочной дисплазии. Многочисленные факторы риска формирования данного заболевания, такие как повреждающее действие механической вентиляции легких, использование высоких концентраций кислорода, мужской пол и антропометрические данные исследованы неоднократно [215]. Поэтому в настоящее время вектор научных исследований повернут в сторону изучения глубоких механизмов нарушения альвеологенеза. При этом нарушение альвеологенеза неразрывно связано с измененными процессами ангиогенеза сосудов легких, потому как для обеспечения эффективного газообмена (альвеоло-капиллярного сообщения) необходима полноценно сформированная капиллярная сеть [215].

К моменту возможной постановки диагноза бронхолегочная дисплазия, у пациента уже формируется фиброз легочной ткани. Именно поэтому так важно определять прогноз развития данной патологии как можно раньше после рождения ребенка, когда еще возможно проведение профилактических мероприятий и подбора таргетной тактики, чтобы предупредить ее развитие.

По результатам проведенной научно-исследовательской работы удалось определить 6 наиболее значимых биомаркеров ангиогенеза, которые показали статистическую значимость при использовании для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. К ним относятся: ангиопоэтин-1, ангиопоэтин-2, тромбоцитарный фактор роста ВВ, молекула клеточной адгезии тромбоцитов/эндотелия, а также факторы роста эндотелия сосудов A и D. Для некоторых ангиогенных факторов также были выявлены диагностические концентрации в сыворотке крови, позволяющие подтверждать или опровергать заболевание у пациентов старше 28 с.ж. К ним относятся: ангиопоэтин-1, ангиопоэтин-2, тромбоцитарный фактор роста ВВ, также фактор роста эндотелия сосудов A. Определенные в исследовании концентрации биомаркеров ангиогенеза позволяют включить их в разработанную математическую модель прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с РДС.

По результатам проведенного анализа можно отметить, что такие факторы, как ангиопоэтин-1, факторы роста эндотелия сосудов A и D, обладают проангиогенным действием, способствующим развитию микроциркуляторного русла не только в легких, но и во всем организме [152].

В настоящее время доказано, что увеличение концентрации VEGF-A в легких у младенцев предполагает одну из ведущих ролей этого фактора роста как часть физиологии развития легких недоношенных детей [152]. При этом, VEGF-D в первую очередь участвует в процессах ангиогенеза, лимфангиогенеза и стимулирует рост клеток эндотелия [173]. Ангиопоэтин-1, в свою очередь, является одним из наиболее изучаемых маркеров формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. Он опосредованно влияет на развитие, созревание и стабилизацию сосудистой стенки [242].

PDGF-BB 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]. PECAM-1 способствует сохранению целостности сосудов и восстановлению их стенки в результате травматизации. У недоношенных детей, при формировании БЛД доказано снижение количества молекул PECAM-1 на фоне уменьшения количества капилляров и мелких легочных артерий [129]. Следовательно, выявленное по результатам работы значимое повышение концентрации PDGF-BB и PECAM-1 у пациентов без бронхолегочной дисплазии подтверждают их **про**ангиогенную роль в физиологическом развитии легких.

Доказано, что при снижении фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), ангиопоэтин-2, вызывает дестабилизацию эндотелия и способствует регрессу уже сформированных кровеносных сосудов. Помимо этого он усиливает проницаемость сосудов и вызывает апоптоз эндотелиальных клеток [201]. Также он играет значимую роль в патогенезе окислительного повреждения, гибели эпителиальных клеток и развитии воспаления [79]. Полученное статистически значимое повышение концентрации ангиопоэтина-2 в группе пациентов с БЛД подтверждает его антиангиогенную (нарушающую развитие микроциркуляторного русла) роль в формировании бронхолегочной патологии.

Повышение уровня VEGF D в сыворотке пациентов после неонатального периода можно объяснить происходящими процессами нарушения ангиогенеза под действием агрессивных эндогенных и экзогенных факторов на этапе РДС новорожденных. При этом, несмотря на некоторые различия в вычисленных медианах и межквартильных интервалах, статистически значимой разницы между показателями детей с

РДС и детей, сформировавших БЛД выявлено не было. Полученные данные подтверждают **про**ангиогенную роль VEGF-D, наряду с VEGF-A, в развитии микрососудистого русла легких [152, 173].

Тромбоспондин-1, трансформирующий фактор роста β, интерлейкин-8 и фактор роста фибробластов по результатам нашей работы не доказали своей значимости в процессах ангиогенеза и формировании бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. Мнения о роли данных биомаркеров по данным мировой литературы остаются достаточно противоречивыми[99, 176, 185], что требует дальнейших исследовательских работ с целью изучения их роли в патогенезе развития БЛД.

Несмотря на отсутствие статистической разницы, в нашем исследовании отмечается тенденция к повышению тромбоспондина-1 у пациентов группы РДС – то есть в период наибольшего повреждающего воздействия (ИВЛ) на легочную ткань. Данная динамика указывает на раннюю патогенетическую роль тромбоспондина-1 в ремоделировании сосудов легких при развитии БЛД.

По данным нашего исследования отмечается тенденция к тому, что у пациентов с наибольшим неблагоприятным воздействием на легочную ткань (с острым респираторным дистресс-синдромом или БЛД) концентрация в сыворотке крови TGF-β1 несколько выше, что может указывать на его антиангиогенную роль при формировании бронхолегочной дисплазии [263].

В нашей работе наиболее высокие показатели концентрации интерлейкина-8 в сыворотке крови пациентов были определены в группе детей с РДС в активной стадии, что, вероятно, является показателем активированного каскада цитокиновых реакций на повреждение тканей легких на фоне проведения респираторной терапии, а также как ответ на инфекционно-воспалительную реакцию внутриутробного и постнатального инфицирования [94].

В нашей работе статистически значимой разницы концентрации фактора роста соединительной ткани между исследуемыми группами выявлено не было. Вероятнее всего, это связано с большой вариабельностью показателей в исследуемых группах, а также с тем, что мы определяли концентрации данного биомаркера в сыворотке крови недоношенных детей, а в большинстве зарубежных работ были исследованы другие ткани: эпителиальные клетки бронхов или аутопсийная ткань легких [44].

Учитывая выявленное в ранее проведенных зарубежных экспериментальных работах на новорожденных крысятах повышение экспрессии фактора роста соединительной ткани в легких, опосредованное длительной гипероксией [59, 90], мы разделили пациентов, сформировавших бронхолегочную дисплазию на 2 подгруппы по длительности кислородозависимости: 1) пациенты с кислородозависимостью <65 дней; 2) пациенты с кислородозависимостью >65 дней. При проведении статистического анализа были получены данные, указывающие на значимое превышение концентрации CTGF в сыворотке крови у недоношенных детей, нуждавшихся в респираторной терапии 65 дней и более по сравнению с пациентами, нуждавшимися в респираторной терапии менее 65 дней ($p<0,05$).

Процесс формирования фиброза наступает несколько позже неонатального периода под действием продолжающейся гипероксии. Вероятно, концентрация фактора роста соединительной ткани нарастает в более поздние сроки и приводит к уменьшению адекватной поверхности легочной ткани, способной осуществлять адекватный газообмен. Таким образом, доказана связь между гипероксией на фоне более продолжительной респираторной терапии и концентрацией CTGF [44, 262]
.

В проведенной работе не удалось оценить роль фактора роста фибробластов в формировании бронхолегочной дисплазии, ввиду

чрезвычайно низких его концентраций в сыворотке крови недоношенных детей. Вероятно, дальнейшее изучение концентрации данного маркера в более старшем возрасте будут более информативными и помогут в понимании его патофизиологической роли в формировании бронхолегочной дисплазии.

4.7 Заключение

Проведенный анализ результатов подтвердил ранее полученные закономерности и роль некоторых из перечисленных биомаркеров, описанные Селиверстовой А.А., Давыдовой И.В., Фисенко А.П. с соавт [37].

Полученные нами результаты дают важную информацию о патогенетических механизмах повреждения легких у недоношенных новорожденных и оказались достаточно информативны для прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии. Согласно тенденциям мировой литературы, все больше и больше внимания уделяется не только диагностической информативности определения биомаркеров ангиогенеза, но и возможности применения некоторых из этих факторов в качестве таргетной терапии при различных заболеваниях, в том числе у недоношенных детей, что определяет перспективность проведения дальнейших исследований в данной области.

ГЛАВА 5. НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С БЛД И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МАСЛА СЦТ

Раздел написан в соответствии с материалами, опубликованными в собственной статье: «Влияние оптимизации питания недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией с использованием жирового модуля СЦТ на их нутритивный статус», Басаргина М.А., Фисенко А.П., Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Илларионова М.С., Пинаева-Слыш Е.Л., Харитонова Н.А.При выхаживании и лечении недоношенных детей с БЛД, остаются вопросы, связанные с адекватным их обеспечением пищевыми веществами при различных способах кормления. Необходимость ограничения объема вводимой жидкости в связи с высоким риском гиперволемии малого круга кровообращения, нередко приводит к развитию недостаточности питания [204].

Недостаточность питания – это дисбаланс между потребностью в пищевых веществах и их потреблением, приводящий к совокупному дефициту энергии, белка или микронутриентов, который может негативно повлиять на рост, развитие ребенка и иметь другие существенные последствия [45].

Для пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением БЛД характерна прямая корреляционная связь между показателями нутритивного статуса, функционированием легких и психомоторным развитием [6, 39]. Поэтому сбалансированное поступление белков, жиров и углеводов, а также дополнительная дотация микроэлементов, витаминов (A, D, C) являются жизненно необходимыми [174].

Как известно, выздоровление детей с БЛД и отлучение их от дополнительной подачи кислорода возможно только по мере роста и развития легочной ткани на фоне адекватной прибавки массы и длины тела [165]. Так, на первом году жизни существует взаимосвязь между

функциональными показателями легких и увеличением длины тела. Эти показатели могут ухудшаться у детей с тяжелым течением заболевания и белково-энергетическим дефицитом вследствие формирования фиксированной обструкции мелких дыхательных путей, развивающейся на фоне нарушения поздней стадии альвеоляризации и непропорционального роста воздухоносных путей и паренхимы легких [28].

Таким образом, особенностью питания детей с БЛД является повышение нутритивной ценности рациона, необходимой для компенсации метаболических затрат [26]. При этом целевые значения калорийности рациона питания могут достигать 150–160 ккал/кг/сут, что на 15-25 % превышает потребности недоношенных детей, не сформировавших БЛД [204].

На сегодняшний день вопрос дотации белка (с использованием обогатителей грудного молока, специализированных смесей для недоношенных детей) достаточно широко освящен, как в отечественной, так и в мировой литературе, но возможность дополнительного введения жирового компонента питания требует дальнейшего изучения [204, 214].

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 - мы исследовали эффективность добавления в рацион питания масла - 100% среднецепочечных триглицеридов (СЦТ), разрешенного к использованию у детей с рождения.

5.1 Клиническая характеристика пациентов:

Обследовано 75 недоношенных детей с БЛД. Все дети были разделены на 2 группы:

Основную (n=49) составили дети, находившиеся на различных видах вскармливания: нативным материнским молоком с обогатителем грудного молока (ОГМ), смешанном или искусственном вскармливании с

использованием специализированных продуктов для недоношенных детей. В обогащенное грудное молоко или специализированную смесь дополнительно вносили жировой модуль, представленный 100% среднецепочечными триглицеридами (СЦТ).

Вторую группу - контрольную (n=26) составили дети, находившиеся на тех же видах вскармливания, но без обогащения их рациона СЦТ.

Возраст включения в исследование был сопоставим в обеих группах и составил в основной группе 51,45±22,32 дней жизни, в группе сравнения 47,69±26,86 дней жизни (p=0,505).

Срок гестации детей из основной группы составил 27,31±1,90 недель, группа сравнения - 29,05±2,59 недель (p=0,035). По гендерному признаку значимых различий не было найдено: в основной группе было 57,1% мальчиков (28 человек), 42,9% девочек (21 человек), в группе сравнения 46,2% мальчиков (12 человек) и 53,8% девочек (14 человек).

Все пациенты, вошедшие в исследование, страдали БЛД различной степени тяжести: в основной группе бронхолегочной дисплазией легкой степени тяжести болели 21 ребенок (42,9%), средней тяжести – 26 пациентов (53,1%), тяжелое течение было у 2 детей (4%)), в группе сравнения дети разделились по тяжести течения следующим образом: легкое течение – 18 пациентов (69,2%), средней тяжести – 8 пациентов (30,8%), детей с тяжелым течением БЛД в группе сравнения не было. Различия между группами были значимыми по тяжести БЛД, p<0,001.

Кислородозависимость в двух группах статистически значимо отличалась: в основной группе она составила 80,02±57,70 дней и в группе сравнения 55,67±27,65 (p=0,039).

5.2 Диетологическая характеристика исследуемых групп

При достаточной лактации у матери новорожденные дети находились на вскармливании грудным молоком с добавлением

обогатителя (ОГМ). Недостаточное количество материнского молока или его отсутствии служили показаниями к назначению формулы для недоношенных детей (2,6г белка/3,8г жиров/8,3 г углеводов/79 ккал/100 мл) в необходимом объеме.

Используемый жировой модуль (Kanso oil) – 100% СЦТ – содержал в 1 мл 8,19 ккал. СЦТ вводили, начиная 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. СЦТ легко усваиваются недоношенными детьми, поскольку не требуют предварительной эмульгации жирными кислотами и воздействия липазы [268]. 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 калорийность 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 [12, 124, 207].

5.3 Характеристика антропометрических показателей пациентов:

Антропометрические данные при рождении и трижды в динамике оценивались с помощью международных стандартов роста INTERGROWTH-21st: рассчитывались индексы Z-scores (индексы стандартного отклонения) массы тела (МТ), длины тела (ДТ) к ПКВ.

Антропометрические данные при рождении детей были сопоставимы в двух группах. Масса тела новорожденных основной группы составила 945,06±241,51 грамм, в группе сравнения - 1160,46±518,23 грамм (p=0,261).

Длина тела также была сопоставима в двух группах и составила 33,57±4,42 см и 35,31±5,74 см, соответственно (p=0,538).

Перед началом, через 1 месяц и через 4 месяца от начала исследования произведена антропометрия с расчетом Z-scores к гестационному возрасту (ГВ) при рождении и постконцептуальному возрасту (ПКВ) с помощью программы Intergrowth-21st.

Показатель Z-score массы тела к ГВ при рождении составил в основной группе -0,14±1,28, в группе сравнения 0,03±1,79 (p=0,868). Значение Z-score длины к ГВ при рождении составило в основной группе -0,65±1,53, в группе сравнения -1,19±1,48 (p=0,167). Таким образом, массо-ростовые показатели при рождении были сопоставимы в обеих группах недоношенных детей с БЛД.

5.4 Лабораторные исследования

Перед началом, через 1 месяц и через 4 месяца от начала исследования было определено количественное содержание биохимических показателей, характеризующих обмен белка и жира (таблица 10).

5.5 Инструментальные исследования

Изучение состава тела (показатели жировой и безжировой массы) проводили на анализаторе PEA POD, LMi, USA методом воздушной плетизмографии. Обследование проводилось дважды: через 1 месяц от начала исследования (**peapod 1**) и через 4 месяца от начала исследования (**peapod 2**).

5.6 Результаты исследования.

В нашей работе основную значимость имел прирост калорийности питания в основной группе за счет повышения содержание в рационе жиров (таблица 58).

Таблица 58. Содержание основных пищевых веществ и калорийность рационов питания детей основной группы (n=49).

	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

В группе сравнения содержание основных пищевых веществ и калорийность рациона питания в динамике не имело статистически значимых различий (таблица 59).

Таблица 59. Содержание основных пищевых веществ и калорийность рационов питания детей группы сравнения (n=26).

	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

Из приведенных таблиц (таблица 58 и 59) видно, что в основной группе статистически значимо наблюдалось повышение уровня жиров (г/кг/сут) ($p<0,001$) и калорийности питания (ккал/кг/сут) ($p<0,001$).

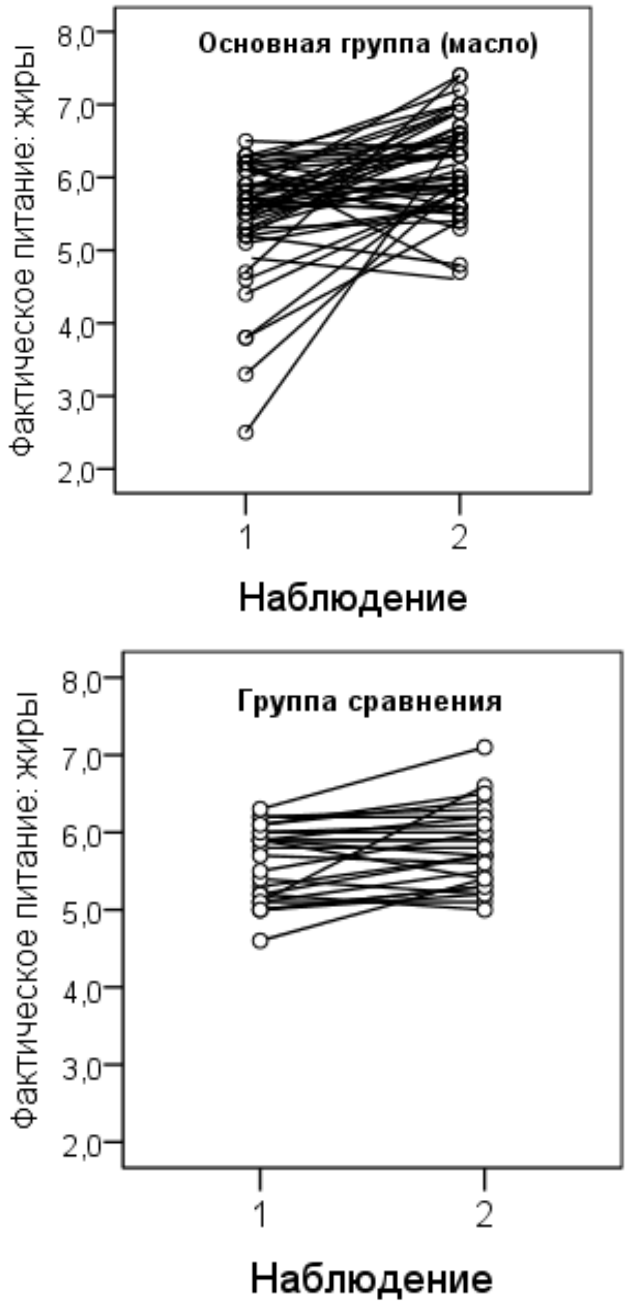


Рис. 49. Скаттерограмма прироста уровня жиров (г/кг/сут) (1 - начало исследования, 2 - через 1 месяц от начала исследования).

Более наглядно прирост содержания жира (г/кг/сут) в динамике в рационах детей основной группы показан на рисунке 49, что, безусловно, повлекло за собой повышение калорийности и обеспечение дополнительной энергией детей, получавших питание, обогащенное маслом на основе СЦТ.

При оценке динамики массо-ростовых показателей были получены следующие данные (таблица 60):

Таблица 60. Динамика показателей Z-scores массы тела к гестационному и постконцептуальному возрастам.

Z-scores массы тела к ГВ и ПКВ	Группа сравнения, n=26	Основная группа (масло), 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**	

Примечание. * 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).

Статистически значимый прирост Z-score массы тела к ПКВ (p = 0,016) был в основной группе по сравнению с группой сравнения при изучении показателей, полученных при первом исследовании воздушной плетизмографии, сделанным через месяц от начала исследования (peapod 1) и вторым (peapod 2), проведенным через 4 месяца от начала исследования (таблица 3).

Также, при оценке показателей внутри основной группы можно увидеть статистически значимые (p = 0,001) различия в показателях Z-score массы тела к ГВ при рождении (-0,14±1,28) и Z-score массы тела к ПКВ в начале исследования (-1,34±1,38) в виде нарастания дефицита массы и, наоборот, прирост значения Z-score массы тела к ПКВ в основной группе детей, получавших СЦТ в питание через 1 месяц и через 4 месяца после начала исследования (p = 0,015). В группе сравнения отмечено также статистически значимые (p = 0,001) различия Z-score массы тела к ГВ при рождении (0,03±1,79) и Z-score массы тела к ПКВ в начале исследования (-1,23±1,43) в нарастания дефицита массы тела после рождения.

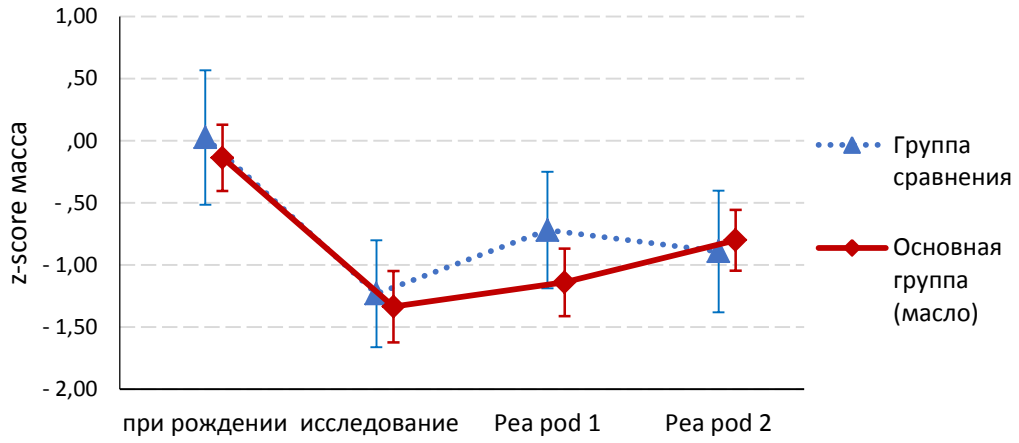


Рис. 50. Гистограмма динамики показателей Z-scores массы тела к ГВ и ПКВ в основной группе и в группе сравнения в процессе исследования.

На рисунке 50 видно, что 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.

В основной группе отмечено достоверное снижение Z-score длины тела к ГВ (с момента рождения) -0,65±1,48 к Z-score длины тела к ПКВ (к

началу исследования) -1,40±1,88 (p=0,036) в дальнейшем сохраняется тенденция к снижению показателей через месяц от начала исследования к моменту проведения первого исследования воздушной плетизмографии -1,50±1,87 (p=0,412) с последующей тенденцией к нарастанию через 4 месяца от начала исследования, что видно по динамике показателей Z-score длины тела к ПКВ на peapod 2 (p=0,089 по парному критерию Вилкоксона и p=0,075 по парному критерию Стьюдента).

В группе сравнения статистически значимых изменений Z-score длины тела к ГВ и ПКВ не было. Однако прослеживается тенденция к снижению этого показателя в процессе исследования.

Динамика показателей Z-scores длины тела к ГВ и ПКВ представлена в таблице 61.

Таблица 61. Динамика показателей Z-scores массы тела к гестационному и постконцептуальному возрастам.

Z-scores длины тела к ГВ и ПВ	Группа сравнения n=26	Основная группа (масло) 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	

Примечание. * 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).

Полученные данные показывают, что за время между проведением peapod 1 и 2 произошли разнонаправленные изменения у детей. В группе сравнения показатель Z-score длины тела к ГВ и ПКВ снижался на всем протяжении исследования, а в основной группе — наоборот повышался к моменту проведения peapod 2 (дельта – положительная), p=0,013.

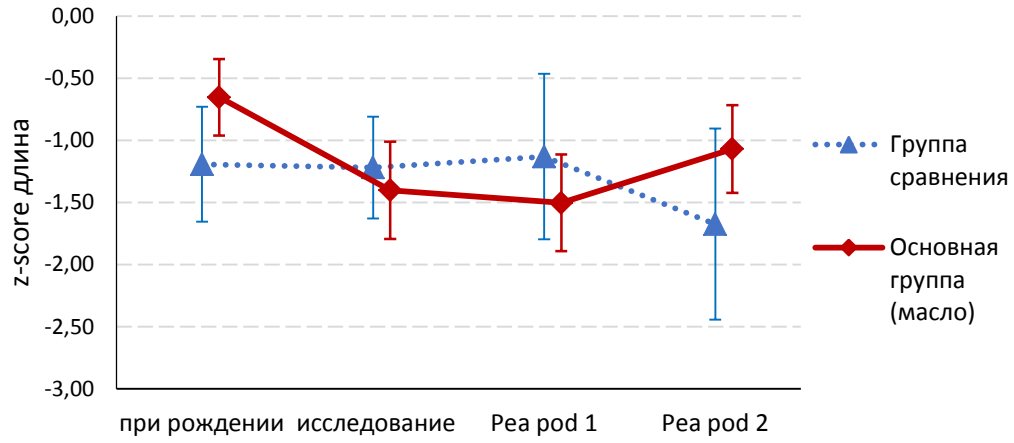


Рис. 51. Гистограмма динамики показателей Z-scores длины тела к ГВ и ПКВ в основной группе и в группе сравнения в процессе исследования.

На рисунке 51 можно отметить, что Z-score длины тела с момента рождения до начала исследования снизилась в обеих группах. Далее, в течение 1 месяца с момента начала исследования отмечается продолжающееся снижение показателей уровня Z-scores длины тела к ПКВ в основной группе, а в группе сравнения значимых изменений не происходило. И за интервал от 1 месяца до 4 месяцев от начала исследования (период между исследованиями peapod 1 и 2) видна тенденция к повышению Z-score длины тела к ПКВ в основной группе (p=0,089) и, наоборот, тенденция к ухудшению данного показателя в группе сравнения.

Методом воздушной плетизмографии изучены: состав тела – жировая и безжировая масса, а также остаточная емкость легких.

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). Причем тенденции прироста жировой и безжировой массы тела сопоставимы между группами: прирост жировой массы составил в основной группе 427,02±259,36 грамм, в группе сравнения - 307,82±267,00 грамм (p=0,237), увеличение безжировой массы тела составило соответственно 1202,22±843,03 грамм и 961,65±716,20 грамм (p=0,382) (таблица 62).

Таблица 62. Состав тела: жировая и безжировая масса (граммы).

Состав тела, г	Группа сравнения M±SD n=26	Основная группа (масло) M±SD 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.

Такая же тенденция установлена и в динамике процентного содержании жировой массы тела в основной группе и в группе сравнения.

В таблице 62 представлены данные, в которых прослеживается, что и в одной и другой группе дети также статистически значимо набрали и жировую массу тела в процентном содержании внутри группы (основная группа p=0,004, группа сравнения p=0,030). Причем увеличение доли жировой массы тела было сопоставимо: прирост жировой массы в основной группе 4,01±4,33 % по сравнению с детьми из группы сравнения 2,57±3,56 % (p=0,269), что привело к некоторой убыли безжировой массы тела в обеих группах.

Таблица 62. Состав тела: жировая и безжировая масса (%).

Состав тела, %	Группа сравнения M±SD n=26	Основная группа (масло) M±SD n=49	P
Жир. масса, % (3)	17,11±5,39	16,20±4,72	0,777
Жир. масса, % (4)	19,68±5,33	20,21±3,40	0,396
Прирост жир. масса, %	2,57±3,56	4,01±4,33	0,269
p	0,030	0,004	
Безжир. масса, %(3)	82,89±5,39	83,80±4,72	0,777
Безжир. масса, %(4)	80,28±5,29	79,79±3,40	0,396
Прирост безжир. масса, %	-2,62±3,54	-4,01±4,33	0,328
p	0,026	0,004	

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

Таким образом, дети обеих групп статистически значимо увеличивали жировую и безжировую массу тела в абсолютном выражении и в процентном содержании жировой массы. Важно отметить, что к окончанию исследования, доли жировой массы тела (%) у детей обеих групп практически сравнялись.

Определение остаточной емкости легких (TGV) методом воздушной плетизмографии позволило установить достоверное повышение объема газа в легких у детей обеих групп (таблица 63).

Таблица 63. Динамика TGV - объем, мл.

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

Анализ взаимосвязей безжировой массы в граммах (peapod 1) с антропометрическими данными.

При проведении корреляционного анализа **безжировой массы** (peapod 1) **в основной группе с антропометрическими данными** были выявлены прямые взаимосвязи умеренной и заметной силы между безжировой массой (peapod 1, г) и массой тела при рождении (г) (r=0,35; p=0,02), а также антропометрическими параметрами на момент исследования: массой (г) (r=0,42; p=0,005), длиной тела (см) (r=0,54; p<0,001), окружностью головы (см) (r=0,38; p=0,013; рисунок 53).

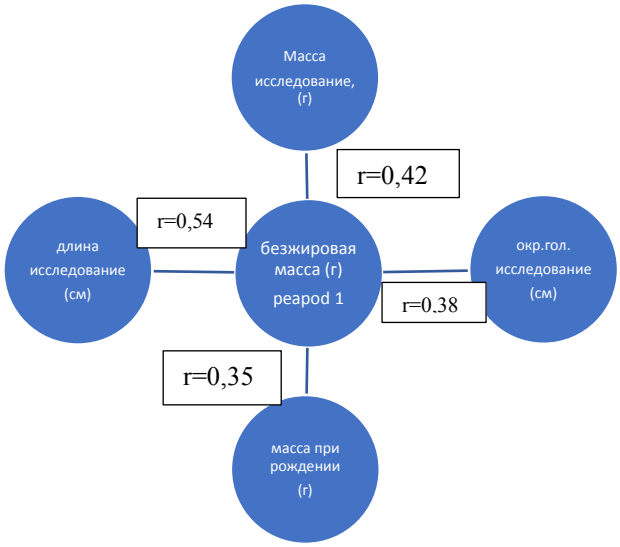


Рисунок 53. Взаимосвязи безжировой массы (грамм) при первичном обследовании peapod 1 с антропометрическими данными в основной группе.

При проведении корреляционного анализа **безжировой массы (peapod 1) в группе сравнения с антропометрическими данными** (рисунок 54) были выявлены прямые взаимосвязи заметной, высокой и очень высокой силы между безжировой массой (г) и массой тела (г) (r=0,53; p=0,006) и длиной тела (см) (r=0,48; p=0,014) при рождении, а также антропометрическими параметрами на момент исследования: массой (г) (r=0,81; p<0,001), длиной тела (см) (r=0,95; p<0,001), окружностью головы (см) (r=0,68; p<0,001; рисунок 54).

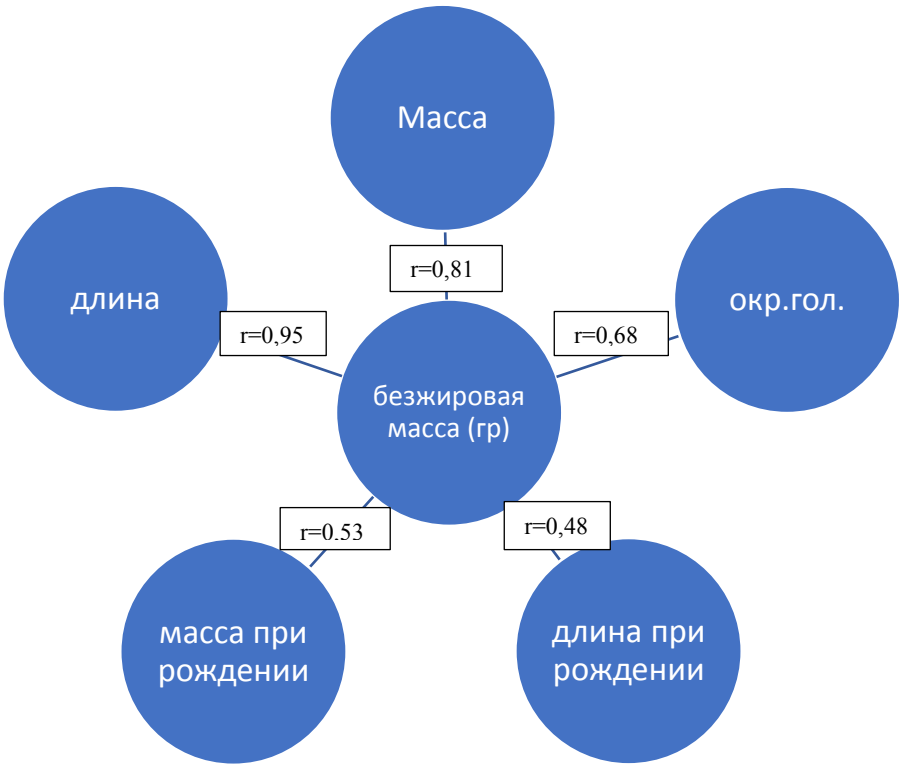


Рисунок 54. Взаимосвязи безжировой массы (грамм) при первичном обследовании peapod 1 с антропометрическими данными в группе сравнения.

То есть, чем больше масса тела при рождении, а также все антропометрические параметры на момент исследования (масса, длина, окружность головы), тем больше количество выявленной безжировой массы при первичном обследовании на аппарате peapod. В большей степени это видно у детей группы сравнения, чем в основной группе, что, вероятно, связано с большей массой тела при рождении детей группы

сравнения, более легким течением бронхолегочной дисплазии и более коротким периодом кислородозависимости.

Между безжировой массой (г) (peapod 1) и приростом Z-score длины (peapod 1 – peapod 2) выявлена прямая взаимосвязь умеренной силы (r=0,46; p=0,002) (рисунок 55).

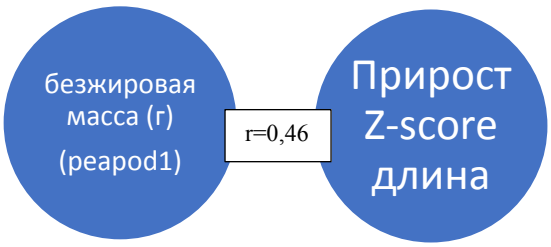


Рисунок 55. Взаимосвязи безжировой массы в граммах (peapod1) с приростом Z-score (peapod 1 – peapod 2) в основной группе.

То есть, чем больше безжировая масса (г) при первичном обследовании на аппарате peapod, тем больше отмечался прирост Z-score длины тела между peapod 1 и peapod 2.

Анализ взаимосвязей безжировой массы в граммах (peapod 2) с антропометрическими данными

При проведении корреляционного анализа между **приростом безжировой массы** (peapod 1 – peapod 2, г) у пациентов **основной группы** и параметрами тела, определенными при повторном обследовании были выявлены прямые взаимосвязи высокой и очень высокой силы между приростом безжировой массы (peapod 1 – peapod 2, г) и жировой массой (гр) (r=0,82; p<0,001), общей массой (г) (r=0,9; p<0,001), длиной тела (см) (r=0,7; p=0,005), объемом легких (л) (r=0,93; p<0,001; рисунок 56).



Рисунок 56. Взаимосвязи прироста безжировой массы (peapod 1 – peapod 2, г) с параметрами тела, определенными при повторном обследовании на аппарате peapod *в основной группе*.

То есть, чем больше антропометрические параметры тела, анализированные при повторном исследовании на аппарате peapod, тем больше отмечается прирост безжировой массы в граммах.

При проведении корреляционного анализа между **приростом безжировой массы** (peapod 1 – peapod 2, г) у пациентов **группы сравнения** и параметрами тела, определенными при повторном обследовании были выявлены прямые взаимосвязи умеренной и заметной силы между приростом безжировой массы (peapod 1 – peapod 2, г), общей массой (г) (r=0,46; p=0,019), длиной тела (см) (r=0,47; p=0,016), объемом легких (л) (r=0,44; p=0,033; рисунок 57)

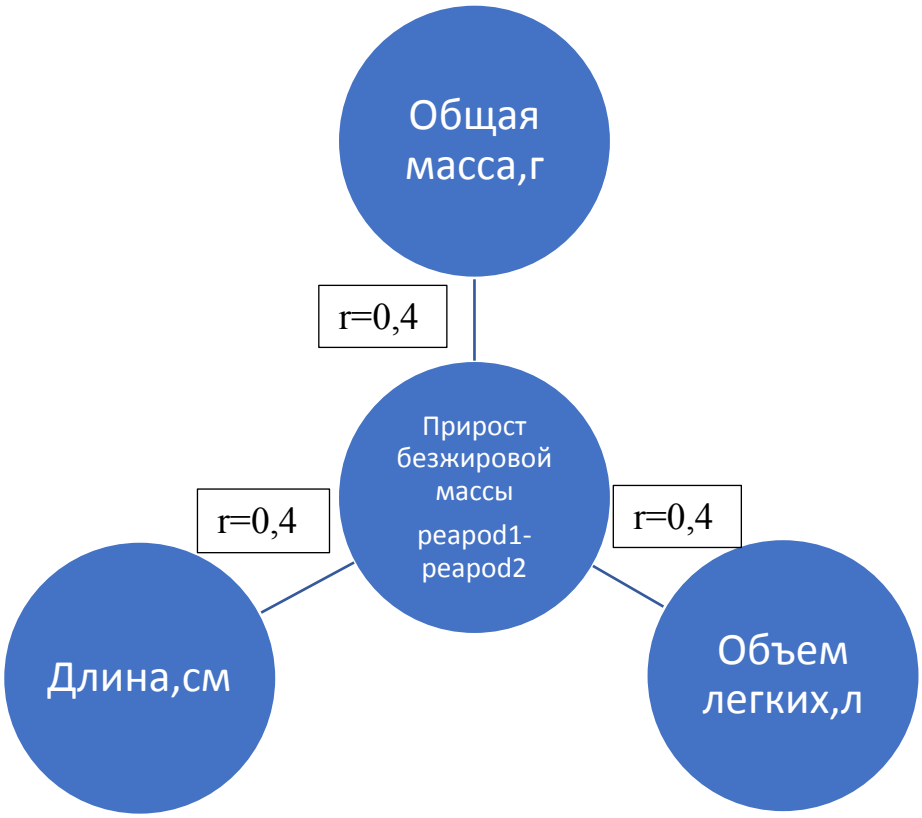


Рисунок 57. Взаимосвязи прироста безжировой массы (peapod 1 – peapod 2, гр) с параметрами тела, определенными при повторном обследовании на аппарате peapod в *группе сравнения*.

В отличии от основной группы в данном корреляционном анализе не получена взаимосвязь с жировой массой и все корреляции значимо меньшей силы. Также отмечается прирост безжировой массы в граммах (peapod 1 – peapod 2, гр) в прямой зависимости от прироста параметров тела, анализированных при повторном исследовании, но в меньшей степени, чем у пациентов основной группы.

Анализ взаимосвязей жировой массы в граммах (peapod 1) с антропометрическими данными и постконцептуальным возрастом.

При проведении корреляционного анализа **жировой массы** (peapod 1) в **основной группе** с антропометрическими данными и ПКВ были выявлены прямые взаимосвязи умеренной силы между **жировой массой** (г) и ПКВ (r=0,32; p=0,036), а также антропометрическими параметрами на момент исследования: массой тела (г) (r=0,31; p=0,043), длиной тела (см)

(r=0,38; p=0,013) и длительностью кислородозависимости (дни) (r=0,37; p=0,018) (рисунок 58)

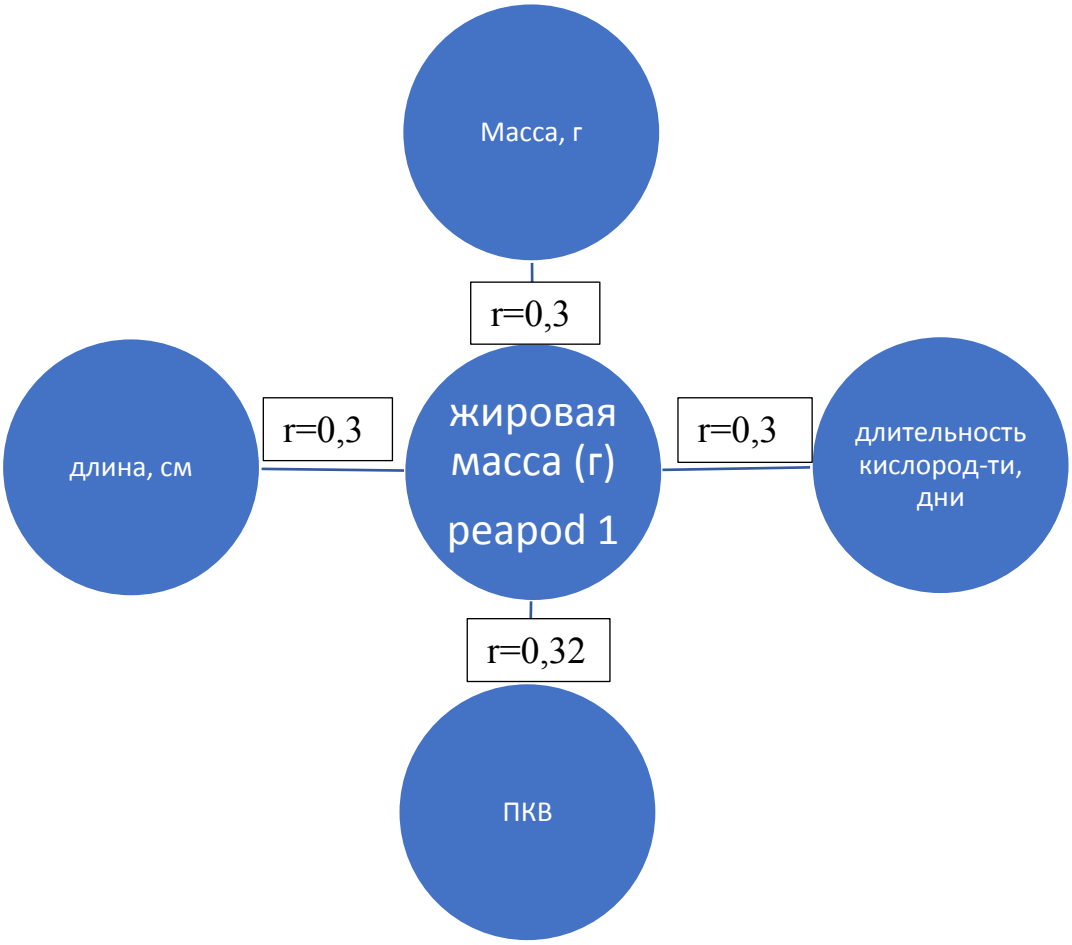


Рисунок 58. Взаимосвязи жировой массы в граммах (peapod 1) с антропометрическими данными в *основной группе*.

То есть чем больше ПКВ на момент исследования, антропометрические параметры (масса, длина), а также длительность кислородозависимости, тем больше количество выявленной жировой массы при первичном обследовании на аппарате peapod (peapod 1).

При проведении корреляционного анализа **жировой массы** (peapod 1) в **группе сравнения** с антропометрическими данными и ПКВ были выявлены прямые взаимосвязи заметной и высокой силы между **жировой массой** (г) и ПКВ (r=0,82; p<0,001), а также антропометрическими параметрами на момент исследования: массой тела (г) (r=0,66; p<0,001), длиной тела (см) (r=0,74; p<0,001), окружностью головы (см) (r=0,67; p<0,001; рисунок 59).

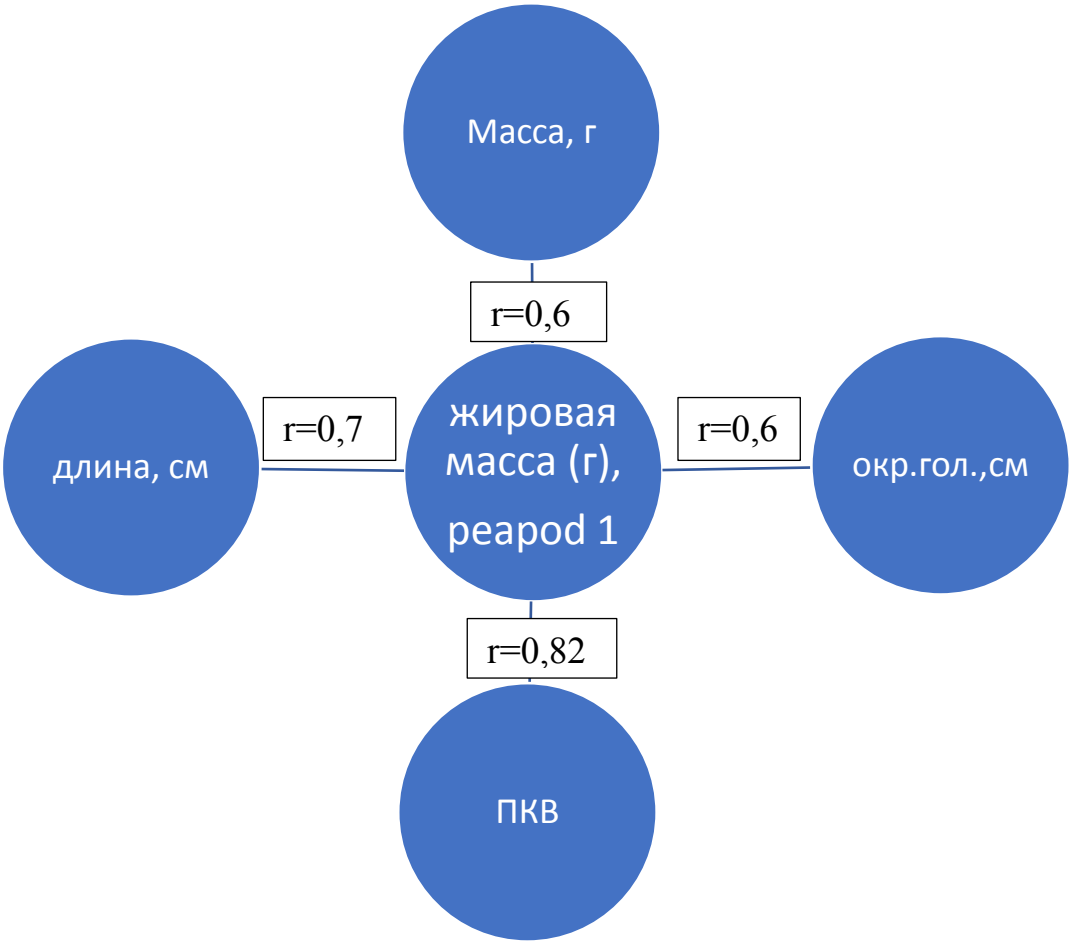


Рисунок 59. Взаимосвязи жировой массы в граммах (peapod 1) с антропометрическими данными в *группе сравнения*.

То есть чем больше ПКВ, а также все антропометрические параметры на момент исследования (масса, длина, окружность головы), тем больше количество выявленной жировой массы при первичном обследовании на аппарате peapod.

Анализ взаимосвязей жировой массы в граммах (peapod 2) с антропометрическими данными.

При проведении корреляционного анализа между **приростом жировой массы** тела (peapod 1-peapod 2, гр) у пациентов **основной группы** и параметрами тела, определенными при повторном обследовании, были выявлены прямые взаимосвязи заметной и высокой силы между приростом жировой массы (peapod 1-peapod 2, г) и безжировой массой (г) ($r=0,82$; $p<0,001$), общей массой тела (г) ($r=0,82$; $p<0,001$), длиной тела (см) ($r=0,55$; $p=0,004$), объемом легких (л) ($r=0,82$; $p<0,001$; рисунок 60)

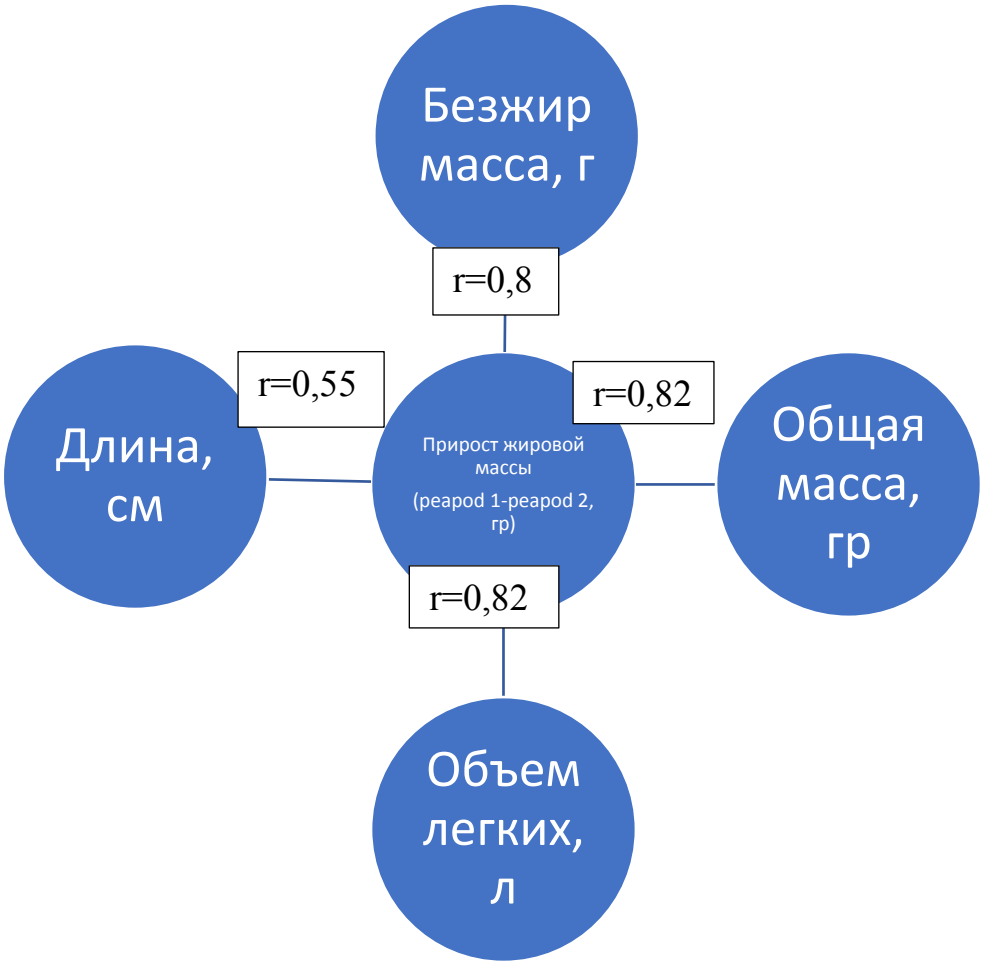


Рисунок 60. Взаимосвязи прироста жировой массы (peapod 1-peapod 2, г) с параметрами тела, определенными при повторном обследовании в *основной группе.*

При проведении корреляционного анализа прироста **жировой массы** (peapod 1-peapod 2, г) в **группе сравнения** с антропометрическими данными, определенными при повторном обследовании, были выявлены прямые взаимосвязи заметной и высокой силы между приростом **жировой массой** (peapod 1-peapod 2, г) и ПКВ (r=0,58; p=0,002), а также антропометрическими параметрами на момент исследования: массой тела (г) (r=0,69; p<0,001), длиной тела (см) (r=0,54; p=0,004), окружностью головы (см) (r=0,7; p<0,001; рисунок 61).

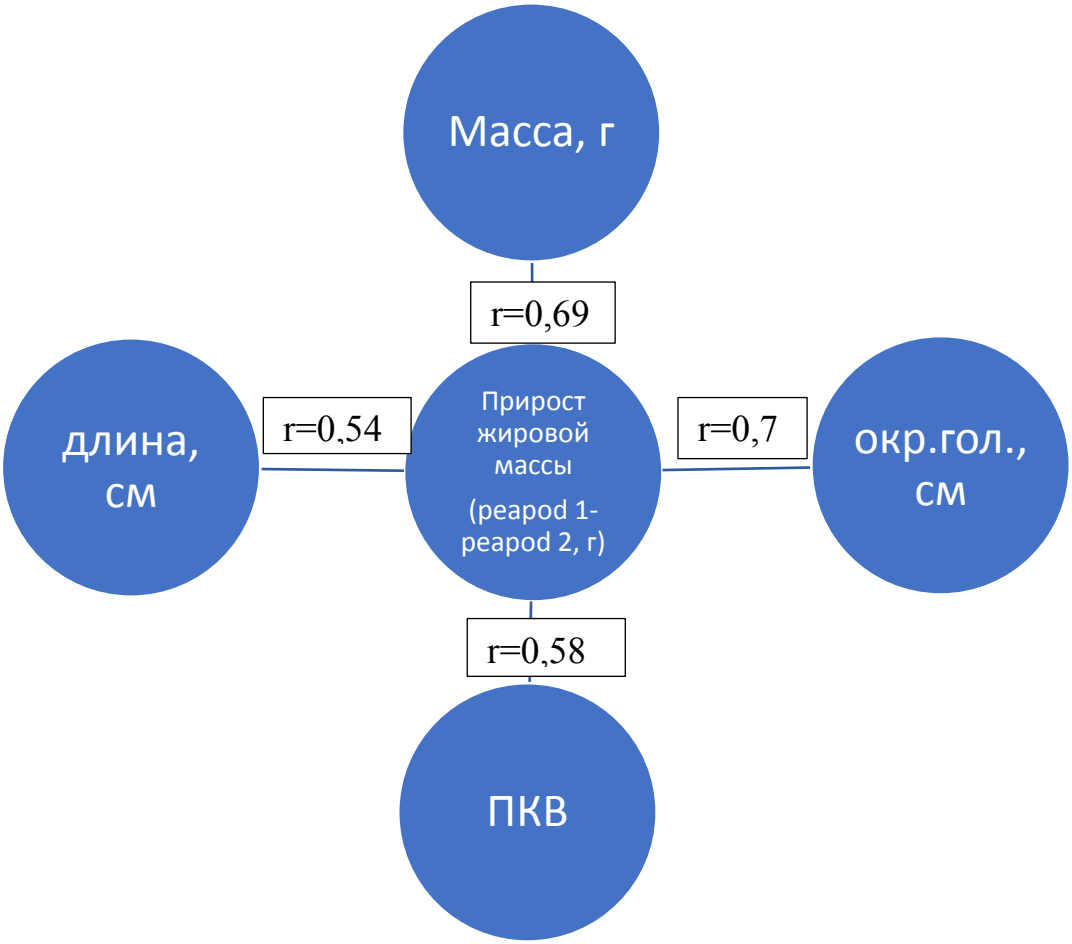


Рисунок 61. Взаимосвязи прироста жировой массы (peapod 1-peapod 2, г) с параметрами тела, определенными при повторном обследовании в группе сравнения.

То есть чем больше ПКВ, а также все антропометрические параметры на момент исследования (масса, длина, окружность головы), тем больше прирост жировой массы (peapod 1-peapod 2, г).

Для поиска предикторов для итоговых показателей Z-scores массы и длины тела к ПКВ были построены множественные линейные регрессии.

Прогнозирование прироста Z-score массы тела к ПКВ через 4 месяца от начала исследования (модель 1; таблица 64) позволило установить, что Z-score массы тела к ПКВ после обогащения питания СЦТ (peapod 2) определяется показателем Z-score массы тела к ПКВ при первом исследовании через 1 месяц после обогащения питания СЦТ (peapod 1) и

наличием СЦТ в питании. Согласно данной модели - введение СЦТ в питание улучшает значение Z-score массы тела к ПКВ на 0,55 через 4 месяца после начала обогащения питания. Наибольшее влияние на результирующий Z-score массы тела к ПКВ имеет его предыдущее значение (beta=0,9), введение СЦТ влияет в меньшей степени (beta=0,21), но также статистически значимо (p=0,045).

При изучении парных тестов при оценке динамики массо-ростовых показателей также было выявлено снижение Z-score массы тела к ПКВ у детей без обогащения питания СЦТ. Таким образом, одинаковый результат получен с использованием разных аналитических методов.

Модель 1: Прогнозирование прироста Z-score массы тела к ПКВ через 4 месяца от начала исследования.

Таблица 64. Прогнозирование Z-score массы тела к постконцептуальному возрасту

Зависимая переменная	R^2	F	Переменные в модели	b	SE b	beta	T	p	VIF
Z-score (4)	77%	42,6	Константа	-0,27	0,21		-1,28	0,212	
			Z-score (3)	0,86	0,09	0,90	9,23	<0,001	1,04
			СЦТ	0,55	0,26	0,21	2,11	0,045	1,04

Примечание. * константа – значение переменной отклика при нулевом значении всех независимых признаков; 3 - первое исследование peapod через 1 месяц после начала исследования; 4 - второе исследование peapod через 4 месяца после начала исследования.

Прогнозирование прироста Z-score длины тела к ПКВ через 4 месяца от начала исследования (модель 2; таблица 65) позволило установить, что в отсутствие обогащения питания СЦТ можно ожидать только ухудшения Z-

score длины тела к ПКВ (отрицательная константа), а введение СЦТ в питание обеспечивает повышение данного показателя, что отражается на показателе Z-score длины тела к ПКВ на peapod 2.

Модель 2. Прогнозирование прироста Z-score длины тела к ПКВ через 4 месяца от начала исследования.

Таблица 65. Прогнозирование Z-score длины тела к постконцептуальному возрасту

Зависимая переменная	R^2	F	Переменные в модели	b	SE b	beta	t	p	VIF
Z-score (4)	79%	29,9	Константа	-1,62	0,49		-3,28	0,003	
			Z-score (3)	0,86	0,10	0,85	9,04	<0,001	1,01
			СЦТ	0,90	0,41	0,21	2,21	0,037	1,02

Примечание. * константа – значение переменной отклика при нулевом значении всех независимых признаков; 3 - первое исследование peapod через 1 месяц после начала исследования; 4 - второе исследование peapod через 4 месяца после начала исследования).

Также, помимо анамнестических, клинических, диетологических, антропометрических и инструментальных методов оценки влияния обогащения питания СЦТ на динамику массо-ростовых показателей и изменение соотношения жировой и безжировой массы тела, нами были определено количественное содержание следующих биохимических показателей: белка, альбумина, мочевины, креатинина, щелочной фосфатазы, холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов перед началом, через 1 месяц и через 3 месяца от начала исследования с целью установить возможное влияние дополнительного использования жирового компонента на обмен белка и жира (таблица 66).

Таблица 66. Динамика биохимических показателей в процессе исследования.

Биохимические показатели		Группа сравнения	Основная группа	P
Общий белок	1	46,38±6,49	44,76±5,48	0,299
	2	45,37±5,35	43,72±6,80	0,346
	3	50,90±6,23	44,76±4,20	0,142
Альбумин	1	34,36±4,48	32,81±3,76	0,282
	2	32,86±3,53	31,50±3,94	0,419
	3	37,00±5,23	32,60±2,97	0,323
Щелочная фосфатаза	1	468,85±156,62	419,21±145,29	0,255
	2	496,38±143,91	424,00±166,88	0,123
	3	398,50±199,82	449,20±143,29	0,462
Холестерин	1	3,28±0,72	2,93±0,65	0,077
	2	3,02±0,50	2,68±0,50	0,143
	3	3,81±0,88	2,68±0,60	**0,027**
ЛПВП	1	1,25±0,24	1,32±0,43	0,950
	2	1,28±0,21	1,41±0,57	0,843
	3	1,16±0,30	1,33±0,13	0,561
ЛПНП	1	1,20±0,39	1,21±0,39	0,992
	2	1,17±0,34	1,08±0,36	0,428
	3	1,27±0,56	1,11±0,40	0,773
Триглицериды	1	0,82±0,41	0,86±0,36	0,643
	2	0,81±0,49	0,96±0,38	0,310
	3	0,85±0,19	0,62±0,05	0,127
Мочевина	1	2,94±1,75	3,04±1,96	1,000
	2	2,71±1,53	3,88±2,31	0,192
	3	3,90±2,05	2,38±1,26	0,386
Креатинин	1	32,23±13,00	30,61±9,88	0,979
	2	32,24±12,27	29,08±8,49	0,744
	3	35,25±16,21	25,60±7,80	0,213

Примечание. * 1 – перед началом исследования, 2 – через 1 месяц; 3 – через 3 месяца после начала обогащения питания СЦТ.

В таблице 10 отражены биохимические показатели венозной крови у пациентов основной группы и группы сравнения в начале исследования (перед началом введения СЦТ в рационы питания детей основной группы), а также результаты их динамического контроля. В обеих группах отмечается сопоставимое отсутствие каких-либо отклонений количественных значений биохимических показателей пациентов от нормы. Не выявлено статистических значимых отличий межгрупповых показателей и на фоне динамического контроля. Отмечено единственное статистически значимое отличие уровней холестерина в виде его снижения в основной группе через 3 месяца от начала исследования (p=0,027). Таким образом, введение в рацион питания 100% среднецепочечных триглицеридов в виде масла, как источника дополнительных калорий, не оказало влияния на изучаемые показатели жирового и белкового обмена пациентов основной группы.

5.7 Обсуждение результатов исследования.

При выхаживании недоношенных детей с БЛД необходимо учитывать существующее противоречие между их повышенными потребностями в нутриентах и энергии (150 - 160 ккал/кг/сут), обусловленными данным заболеванием, и необходимостью ограничения объема вводимой жидкости и, следовательно, объема питания (до 120-130 мл/кг/сут). Нередко увеличение объема вводимой жидкости приводит к ухудшению состояния ребенка в виде нарастания дыхательной недостаточности и кислородозависимости. В результате достижение рекомендуемой калорийности не представляется возможным [23, 107].

Наши более ранние исследования по изучению нутритивного статуса недоношенных детей с БЛД позволили установить развитие у них хронической недостаточности питания [39]. Учитывая повышенную потребность детей с данным заболеванием преимущественно в энергии, которая играет важную роль в формировании и функционирования легких,

представлялось целесообразным провести коррекцию рационов питания с дополнительным их обогащением СЦТ.

Нами разработан новый способ повышения пищевой ценности рационов детей с БЛД за счет ведения в их состав 100% СЦТ (Kanso oil) в виде масла и показана его хорошая переносимость. Данный подход позволил достоверно увеличить жировую составляющую и калорийность рационов без увеличения их объема.

В процессе исследования было изучено влияние жирового модуля – СЦТ в составе рационов питания недоношенных детей с БЛД на клинические и биохимические показатели, а также нутритивный статус обследованных пациентов.

Дети основной группы имели значимо меньший гестационный возраст при рождении, более тяжелые проявления БЛД с более продолжительной кислородозависимостью, чем дети группы сравнения.

К началу исследования было выявлено достоверное снижение антропометрических показателей, полученных при рождении - Z-score массы тела к ПКВ в обеих группах и Z-score длины тела к ПКВ в основной группе.

Обогащение рационов питания недоношенных детей основной группы СЦТ позволило достоверно увеличить (<0,001) содержание жира с 5,48±0,81 г/кг до 6,78±0,66 г/кг в сутки и калорийность с 112,41±10,34 ккал/кг до 122,19±9,36 ккал/кг в сутки.

В дальнейшем динамика массо-ростовых индексов была разнонаправленной. Z-score массы тела к ПКВ у детей основной группы на фоне использования СЦТ к окончанию исследования (через 4 мес.) достоверно увеличился (р 0,015), в то время как у детей группы сравнения после незначительного повышения отмечена его отрицательная динамика.

Индекс Z-score длины тела к ПКВ у детей основной группы к началу исследования значимо снижался (р 0,036), но в дальнейшем на фоне обогащенного питания происходило его повышение. У детей группы

сравнения выявлено снижение данного показателя к окончанию исследования.

Таким образам, установлено положительное влияние включения СЦТ в рационы питания детей с БЛД на динамику массо-ростовых показателей.

Для оценки нутритивного статуса важным представляется изучение не только антропометрических данных, но и состава тела – количества жировой и безжировой массы и их соотношения.

Анализ абсолютного количества (г) жировой и безжировой массы тела позволил установить, что в процессе исследования дети обеих групп достоверно увеличили оба показателя в граммах ($p<0,001$). Важно отметить, что на фоне дополнительного включения СЦТ в рацион питания, у детей основной группы был выше прирост безжировой массы тела, который составил 1202,22±843,03 г по сравнению с 961,65±716,20 г, выявленными у детей в группе сравнения. Полученные данные согласуются с результатами, установленными Belfort M. с соавт, 2020, свидетельствующими о положительном влиянии более высокого содержания жиров в рационе питания недоношенных детей на увеличение не только жировой, но и безжировой массы тела [75].

Процентное содержании жировой массы также значимо увеличивалось как в основной группе, так и в группе сравнения. При первом исследовании доля жировой массы была несколько ниже у детей основной группы. В дальнейшем прирост жировой массы у детей основной группы составил 4,01±4,33 % и был близок к таковому в группе сравнения 2,57±3,56 % ($p=0,269$). В результате к окончанию исследования доля жировой массы у детей обеих групп была одинаковой – около 20 % (20,21±3,40 и 19,68±5,33 соответственно). Полученные результаты не превышают значений, полученных исследователями у доношенных детей к 5-месячному возрасту и составляющих 25,47–23,25% [85].

Использованием метода воздушной плетизмографии позволило также оценить остаточную емкость легких. Отмечено статистически значимое увеличение объема легких (объема газа в грудной полости, мл) в обеих группах. Следовательно, можно высказать предположение о том, что обогащение питания СЦТ недоношенных детей основной группы, с более тяжелыми проявлениями БЛД и продолжительной кислородозависимостью, может оказать положительное влияние на формирование легочной ткани.

Важно отметить, что дополнительное введение СЦТ в рационы питания детей, родившихся преждевременно, не оказало негативного влияния на уровень биохимических показателей, характеризующих жировой и белковый обмен.

Таким образом, увеличение жировой составляющей и энергетической ценности рациона, представляющее особую важность для детей с БЛД, 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 [28, 223].

В дальнейшем был проведен поиск предикторов для показателей Z-scores массы и длины тела к ПКВ, полученных при проведении заключительного обследования детей обеих групп. С этой целью были построены модели с анализом множественных линейных регрессий.

Прогнозирование прироста Z-score массы тела к ПКВ позволило установить, что на данный показатель основное влияние оказывает его исходный уровень (beta=0,9) и обогащение рационов питания СЦТ (beta=0,21), что также статистически значимо (p=0,045). Результаты моделирования подтвердили данные, полученные при оценке динамики массо-ростовых показателей, продемонстрировавшие повышение Z-score массы тела к ПКВ в группе детей, получающих СЦТ.

Модель прогнозирования прироста показателя Z-score длины тела к ПКВ показала, что он также зависит от добавления СЦТ к питанию недоношенных детей с БЛД и продемонстрировала отрицательную динамику Z-score длины тела к ПКВ у детей без обогащения рационов данным компонентом.

5.8 Заключение

Таким образом, комплексный подход к изучению нутритивного статуса недоношенных детей с БЛД в динамике, заключавшийся в оценке клинических данных, антропометрических показателей и их индексов, результатов биохимических и инструментальных методов исследования, позволил установить значимое положительное влияние включения жирового модуля в виде СЦТ в рационы питания. Его эффективность продемонстрирована при использовании, как при обогащении материнского молока, так и специализированных смесей для недоношенных детей. Повышение содержания жира в рационах и их калорийности даже на фоне ограниченного объема питания у детей с БЛД, обеспечило положительную динамику антропометрических показателей, увеличение количества тощей массы без избыточного накопления жировой составляющей и увеличение объема легких. Данный подход является важным шагом к дальнейшей оптимизации системы выхаживания недоношенных детей с БЛД.

ГЛАВА 6. ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ СЕМЬИ РЕБЕНКА РАННЕГО ВОЗРАСТА С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Усилия современных ученых и практиков направлены на разработку немедикаментозных методов восстановительной терапии, которые позволяют снизить фармакологическую нагрузку, и стимулировать работу адаптационных и компенсаторных механизмов [18, 29, 48].

Социальная ситуация развития – это единственное и неповторимое, специфическое для данного возраста отношение между ребенком и средой. Она определяет весь образ его жизни, социальное бытие, особенности его сознания [13].

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.

Сегодня восстановительное лечение детей с перинатальной патологией начинается с первых минут жизни. Это обусловлено тем, что дети с перинатальной патологией с рождения отличаются снижением адаптационных механизмов, незрелостью и повреждением органов и систем, в силу чего имеют особые образовательные потребности, нуждаются в специальной организации среды, способствующей стабилизации здоровья, активизации и развитию доступных форм взаимодействия со взрослыми, а также в комплексной медико-психолого-педагогической реабилитации.

Методы комплексной реабилитации, или абилитации, на различных этапах оказания помощи ребенку применяются в строгой логической последовательности. Они могут быть разделены на медикаментозные (лекарственная терапия, оперативное вмешательство и др.) и немедикаментозные (физическая реабилитация, физиотерапия и др.) [21].

Одним из немедикаментозных методов восстановительной терапии является психолого-педагогическая помощь ребенку и семье при различных формах медицинского вмешательства. Психолого-педагогическая (коррекционная) помощь детям раннего возраста с перинатальной патологией и их близким (ухаживающим взрослым) является составной частью комплексной реабилитации и осуществляется с целью создания в семье соответствующих состоянию физического и психического здоровья условий воспитания и обучения, комфортной развивающей среды для реализации индивидуального психологического потенциала малыша и социализации. Психолого-педагогические технологии используются на всех этапах медицинской деятельности: диагностическом, лечебном, профилактическом, реабилитационном, просветительском. При такой организации педиатрического обслуживания детского населения педагог-дефектолог или специальный психолог становится равноправным участником лечебного процесса [20].

Оценка психического развития по выбранным методикам у 159 детей основной группы проводилась в первые три месяца жизни (60-150 дней) при стабилизации неврологического и соматического состояния по разрешению лечащего врача, а также в контрольных возрастах: 6, 12, 24, 36 месяцев по скорректированному возрасту. Оценка психического развития 76 детей группы сравнения проводилась в возрасте старше 12 месяцев. Психолого-педагогическое обследование осуществлялось в утреннее время в течение 5-10 минут с детьми до 6 месяцев, 10-15 минут с детьми 6-12 месяцев, 15-20 минут с детьми старше 12 месяцев. Оно включало в себя создание экспериментальной ситуации обучающего взаимодействия специалиста с ребенком, наблюдение за свободной самостоятельной активностью ребенка и процессом общения взрослого с ним, анкетирование и беседу с родителями.

Состояние психического развития (ПР) определялось в соответствии обобщенного коэффициента (числового значения) развития основных

психологических сфер (моторной, социальной, познавательной и речевой). Степень соответствия или несоответствия числового показателя нервно-психического развития ребенка возрастному нормативу являлась основанием для распределения в группы развития. Сопоставление психолого-педагогических и клинических показателей позволило обнаружить и статистически подтвердить связь между клиническими и социальными факторами.

Анализ данных первичного психолого-педагогического обследования, которое реализовывалось в присутствии матери, показал, что в возрасте 60-90 дней все дети имели сходство психофизиологических ответов при воздействии сенсорных стимулов и изменении положения тела в пространстве, соответствующее показателям возрастного норматива для 10 дней жизни, т.е. отставание показателей психического развития от возрастного норматива составляло 1-2 эпикризных срока (э.с., равный 1 месяцу) согласно скорректированному возрасту. Нервно-психическое развитие можно было охарактеризовать как незрелость безусловно-рефлекторных ответов. Так, дети демонстрировали сторожевую реакцию на свет и звуковой сигнал высокой интенсивности. При поглаживании, изменении позы, взятии на руки у них появлялись гримасы новорожденных, возникало слабое «покряхтывание», плач истощающийся, тихий, прерывистый. В покое тонус лицевых мышц был снижен, кормление осуществлялось через зонд, т. к. сосательные рефлексы отличались слабостью и быстро угасали. В силу незрелости психологических ответов и общей ослабленности детей было принято решение оказывать щадящее воздействие на основные анализаторы стимулами средней интенсивности во время общения матери с ребенком непосредственно до и сразу после кормления в минуты пассивного бодрствования для повышения степени зрелости безусловно-рефлекторных способов реагирования.

Иные результаты были получены в ходе анализа данных психолого-педагогического обследования детей в возрасте 90–150 дней. Согласно степени зрелости психологических ответов, дети были распределены в две группы: группа - с *устойчивыми условно-рефлекторными реакциями* и отставанием показателей психического развития от возрастного норматива 3 эпикризных срока с учетом скорректированного возраста (105 младенцев), группа - с *устойчивыми безусловно-рефлекторными реакциями* при воздействии сенсорных стимулов, когда отставание показателей психического развития от возрастного норматива составляло 4 и более эпикризных срока. с учетом скорректированного возраста (54 младенцев).

У 105 детей наблюдались *устойчивые условно-рефлекторные реакции*, как в ходе психолого-педагогического обследования, так и в кратковременный период бодрствования. Дети реагировали изменением двигательной активности на внезапное воздействие сенсорных стимулов и изменение обстановки в период бодрствования, сообщать о своих потребностях с помощью изменения силы и интонации плача. Непродолжительная двигательная и психическая активность сменялась полной пассивностью, повышением мышечного тонуса у одних или его снижению у других. Во время кормления можно было зафиксировать нарушение иннервации тонуса в лицевой мускулатуре. В силу этого сосальные движения быстро истощались, а само кормление реализовывалось долго и было сопряжено с рядом трудностей.

Устойчивые безусловно-рефлекторные реакции у 54 детей проявлялись следующим образом. В процессе кратковременного пассивного бодрствования отмечаются непроизвольная двигательная активность, некоторые мимические гримасы новорожденных, нарастающий общий мышечный тонус при выполнении движений. Младенцы плачем или кряхтением сообщали взрослому о голоде, дискомфорте, с постепенным увеличением силы плача без изменения

интонации. Реагировали на смену позы затормаживанием двигательной активности, прекращением плача, кратковременно удерживали голову. При предъявлении крупного контрастного предмета в поле зрения наблюдалось зрительное сосредоточение, а на невидимый источник звука, предъявленный в непосредственной близости от уха, изменение мимики и снижение двигательной активности. В положении на животе, когда взрослый размещал их в этой позе, малыши приподнимали голову и удерживали в течение нескольких секунд. Тактильный контакт руки с предметом вызывал изолированные движения пальцев рук, раскрытие кулачка. Во время бодрствования можно было наблюдать поисковую активность и движения тела в виде поворота на бок и обратно с целью обнаружения сенсорных стимулов, случайного захвата и ощупывания рукой пеленки, расположенного в непосредственной близости предмета.

Таким образом, в возрасте 5–6 месяцев психолого-педагогическое обследование позволяет выявить вариант и темп психического развития. Установлено, что в первом полугодии психическое развитие реализуется по одному из двух вариантов: с отставанием психического развития от возрастного норматива и значительным отставанием психического развития от возрастного норматива. Вариант психического развития определяется тяжестью перинатальной патологии [22].

При *отставании* психического развития несоответствие между актуальным психологическим возрастом и онтогенетическим нормативом достигает 2 психологических периодов [31].

При значительном отставании психического развития актуальный психологический возраст не совпадает с онтогенетическим нормативов на 4 и более психологических периода [31].

Независимо от степени тяжести перенесенного перинатального поражения ЦНС и его последствий, все дети с перинатальной патологией в раннем возрасте нуждаются в тщательном уходе и социальной защите из-за ограничения жизнедеятельности, которое обусловлено нарушением работы

жизненно важных функций и систем организма и требует создания специальных условий для адаптации ребенка в новых условиях окружающей среды, владения телом и передвижения в пространстве, осуществления социальных контактов, приобретения навыков и знаний. Л.С. Выготский говорил: «Ребенок, развитие которого осложнено наличием дефекта (биологического фактора), не есть просто менее развитой, чем его нормальные сверстники, но *иначе* развитой. Специфичность органической и психологической структуры, тип развития и личности отличают аномального ребенка от нормального» [14].

Реализовать потенциальные возможности развития ребенка можно, организовав специальным образом процесс воспитания и обучения. Для положительного влияния на психическое развитие детей с перинатальной патологией в программу комплексной медицинской реабилитации были включены психолого-педагогические технологии в виде коррекционно-развивающего обучения детей и психологической поддержки родителей [21].

Содержание и длительность психолого-педагогической помощи определяется на основе комплексного анализа анамнестических данных, результатов первичного психолого-педагогического обследования, лабораторных и аппаратных методов исследования, социальной ситуации развития: педагогической компетентности родителей и их эмоционального состояния. Необходимая для развития психических возможностей ребенка с перинатальной патологией психолого-педагогическая информация обобщается педагогом-дефектологом в индивидуальной программе обучения и воспитания, которая содержит конкретные упражнения и задания по формированию умений и навыков в следующих линиях психического развития: сенсорной, физической, социальной и речевой, а также создание в период бодрствования оптимальной сенсорной развивающей атмосферы. Индивидуальная программа воспитания и обучения ребенка с перинатальной патологией, разработанная педагогом-

дефектологом, согласовывается и утверждается лечащим врачом заранее. На основании полученной от педагога-дефектолога информации лечащий врач определяет и рационально включает коррекционно-педагогические занятия в план комплексной реабилитации. Педагогический процесс начинает осуществляться в ходе лечения ребенка в условиях стационара, а после выписки продолжается в учреждениях здравоохранения или образования, например в отделениях восстановительного лечения при детских поликлиниках или центрах раннего вмешательства при дошкольных образовательных учреждениях. Специальное обучение детей раннего возраста осуществляется в форме индивидуального коррекционно-педагогического занятия, которое проводится в присутствии и при активном участии матери. Специальные развивающие (обучающие) занятия с детьми раннего возраста с перинатальной патологией проводятся только в утреннее время: в промежутке между 10- и 12-часовыми кормлениями или между 12- и 14-часовыми кормлениями, 2–3 раза в неделю, т.е. от 5 до 10 занятий на протяжении одного реабилитационного курса. В случае если состояние здоровья ребенка стабильное и восстановительные мероприятия можно осуществлять в амбулаторно-поликлинических условиях, коррекционно-педагогические занятия проводятся сериями по 3–10 занятий в месяц. В остальное время родители самостоятельно занимаются с детьми в течение дня дома согласно утвержденному режиму педагогической нагрузки и содержанию программы. В промежутках между занятиями родители имеют возможность получить дополнительные консультации педагога-дефектолога и психолога в любое удобное для них время.

В ходе комплексного целенаправленного лечебно-педагогического воздействия осуществляются систематический мониторинг и контроль динамики психического развития ребенка, оценка эффективности программы воспитания и лечения [20].

Сведения о состоянии и динамике психического развития ребенка, эффективности коррекционно-педагогического воздействия, изменениях в социальной жизни семьи педагог-дефектолог сообщает лечащему врачу и другим специалистам путем регулярных записей в истории болезни ребенка в виде психолого-педагогического заключения, характеристики на ребенка и рекомендаций.

В ходе комплексного целенаправленного лечебно-педагогического воздействия осуществлялся систематический мониторинг и контроль динамики психического развития ребенка, оценка эффективности программы воспитания и лечения.

В возрасте 13–15 месяцев было проведено контрольное психолого-педагогическое обследование с целью оценки состояния и динамики психического развития детей основной группы (105 - с устойчивыми условно-рефлекторными реакциями и 54 – с устойчивыми безусловно-рефлекторными реакциями) и сравнительного анализа полученных данных. Анализ психолого-педагогических данных показал, что психическое развитие детей реализовывалось по одному из двух вариантов: с отставанием психического развития и значительным отставанием психического развития. Установлено, что состав детей в группах не изменился, а степень отставания психического развития от показателей возрастного норматива у детей в каждой группе увеличилась.

Так, группа «отставание психического развития» в основной группе включала в себя 105 детей, у которых совокупный показатель психического развития в основных линиях соответствовал возрастному нормативу 8-9 месяцам, т.е. с учетом скорректированного возраста отставание составило 3 э.с. и увеличилось на 1 э.с. Ситуацию можно объяснить тем, что на освоение более сложных психологических достижений второго полугодия в виде навыка ходьбы, предметных действий и речи детям со среднетяжелым поражением ЦНС требуется больше времени, чем на психологические достижения первого полугодия жизни. Так, дети группы

отставание быстро адаптировались в новой обстановке и начинали самостоятельно изучать окружающее пространство с помощью ползания. Находили опору, вставали и переступали у нее и тянулись за интересующим их предметом. Завладев игрушкой, самостоятельно принимали позу сидя и выполняли с предметом специфические манипуляции. Целенаправленной интерес к действию с игрушкой быстро истощался, они привлекали внимание взрослого отдельными звуками, слогами и цепочкой слогов с изменением интонации с учетом ситуации, но без обозначения речью, как самого предмета, так и действия с ним.

Группа «значительное отставание психического развития», как и при первичном психолого-педагогическом обследовании состояла из 54 детей с тяжелыми последствиями перинатального поражения ЦНС. У них совокупный показатель психического развития в основных линиях соответствовал возрастному нормативу 6–7 месяцев, т.е. с учетом скорректированного возраста отставание составило 4-5 э.с. и увеличилось на 1-2 э.с. Бодрствование детей данной группы проходило активно. Потребность в новых впечатлениях проявлялась в рассматривании окружающего пространства, остановке взгляда на ярких предметах интерьера. Лежа в кроватке, дети поднимали вверх свои руки и изучали их, захватывали игрушку, находящуюся рядом (сбоку, перед ними, за головой), действовали с ней по-разному. Появление нового взрослого в поле зрения ребенка вызывало сначала сосредоточение и дифференцированные эмоции при виде незнакомого или близкого взрослого. На обращение взрослого речь ласковой интонации у детей изменялась мимика, они быстро меняли положение, разворачивались лицом к говорящему, переворачивались на живот, взглядом и интонацией звуков сообщали о желании общения. Из положения на животе вставали на четвереньки, совершали раскачивание корпусом, пытались дотянуться до игрушки, производили одну-две попытки для перемещения тела вперед по типу ползания, но теряли контроль за своим положением и опускались на живот, пытались из позы

на четвереньках и лежа на спине принять сидячее положение. Могли принимать пищу полусидя. При виде игрушки направляли к ней руку, выполняли захват с учетом формы и размера, с помощью простых манипуляций извлекали звук. В процессе общения и действий с предметами певуче гулили, речь не обладала коммуникативной направленностью, а отражала эмоциональное состояние детей.

В течение года дети с данным вариантом психического развития осваивали психологические достижения первого полугодия и были готовы к овладению навыком ползания, социальными средствами коммуникации и способами познания окружающей среды.

Иные результаты были получены в ходе психолого-педагогического обследования детей группы сравнения. Их психическое развитие также реализовывалось по двум вариантам: *значительное отставание*, сопоставимое по динамике с тем, что наблюдалось у детей основной группы и *тяжелое отставание*, которое характеризовалось минимальной динамикой психического развития и не было обнаружено у детей основной группы. Вариант психического развития *значительное отставание* имел место у 47 детей, как со среднетяжелой, так и 29 детей с тяжелой перинатальной патологией. Вариант *тяжелое отставание* имело место только у 3 детей с сочетанной перинатальной патологией. Важен следующий факт: в основной группе дети 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 данному варианту не реализовывалось, что можно рассматривать как показатель эффективности комплексной медицинской реабилитации. Нами также проведено сравнение состояния психического развития 9 детей группы сравнения, которые были получены в возрасте одного года и в возрасте двух лет. Анализ динамики психического развития в течение двух лет показал, что она была минимальной: степень отставания

увеличилась до 6–8 э.с. с учетом скорректированного возраста. Наряду с увеличением степени отставания психического развития от возрастного норматива у детей наблюдались разные патологические формы поведения, которые с возрастом приобретали устойчивость и сложную структуру, а также проявлялись более часто. Большинство детей 2 (67%) с тяжелым отставанием совокупного показателя психического развития от возрастного норматива на третьем году жизни начали осваивать навык ходьбы у опоры. При этом 1 (33%) ребенок с данным вариантом психического развития продолжали активно пользоваться ползанием и совершать простые манипуляции с предметом, не пользовались звуками речи с целью коммуникации, лишь отдельными социальными жестами.

Психическое развитие детей, которые к трем годам не овладели ползанием, условно, ориентируясь только на показатель методики, можно было сравнить с тем, что наблюдается у детей в норме в возрасте 4–5 месяцев. При этом психологические достижения возраста отличались своеобразием и имели патологические проявления: кратковременность, смена социальной активности пассивностью или возбуждением, страх или негативизм к некоторым сенсорным стимулам. У детей во время бодрствования двигательная активность возникала только при внешней стимуляции взрослым, сами они могли длительное время оставаться пассивными, разглядывая пространство и игрушки, расположенные перед ними. Появление взрослого в поле зрения вызывало радость, улыбку, певучие звуки гуления в виде гортанных звуков, активизацию движений в виде поворотов со спины на живот. В данном положении дети могли находиться длительно, сохраняя опору на ладони, переходя на опору на предплечья для выполнения движений руками: соединения, ощупывания, захвата и манипулирования игрушкой. Зрительный контроль за движениями руки был сформирован, манипулирует предметом, контролирует движения руки и пальцев зрением. Результативная манипуляция и звук вызывают улыбку и повторные попытки достижения

положительного результата. Целенаправленная двигательная активности приводит к повышению тонус мышц руки или общего тонуса. Если игрушка располагалась на небольшом удалении, то дети с помощью поворотов вокруг своей оси за счет движений рук и отталкивания ногами, приближались к ней и захватывали. В случае появления нового звукового раздражителя, потери интереса и возникновения усталости, дети самостоятельно возвращались в положение на спине или принимали удобную позу (на боку, лежа на животе). Необходимо заметить, что при истощении и усталости дети переставали реагировать на внешнее воздействие, взгляд становился блуждающим и бессмысленным, а поведение характеризовалось полной пассивностью. О желании социального взаимодействия и дискомфорте дети сообщали изменением поведения, интонацией голоса и плача.

По результатам сопоставление клинических и психолого-педагогических данных комплексного обследования было установлено следующее:

- на раннем этапе реабилитации безусловно-рефлекторные ответы у недоношенных детей либо не регистрируются, либо отличаются крайней незрелостью, что обусловлено тяжестью неврологического состояния, в связи с чем методы и содержание комплексной реабилитации определяются исходя из клинических данных;
- распределение детей в группы развития и разработка индивидуальной программы воспитания и обучения становится возможным в конце первого полугодия жизни при стабилизации неврологического состояния у большинства недоношенных детей;
- психическое развитие недоношенных детей зависит от тяжести перинатальной патологии, доступности и регулярности применения инновационных методов комплексной реабилитации;
- в условиях комплексной реабилитации при высокой комплектности родителей психическое развитие недоношенных детей реализуется по

одному из двух вариантов: отставание у детей со среднетяжелой перинатальной патологией и значительное отставание у детей с сочетанной перинатальной патологией; в условиях традиционной модели оказания медицинской помощи у детей с сочетанной перинатальной патологией отмечается минимальная динамика психического развития;

- сведения о психическом развитии недоношенных детей необходимы лечащему врачу для оценки их реабилитационного потенциала и разработки персонифицированной программы комплексной реабилитации, с оптимальным сочетанием методов и расчетом объемов медицинских и немедицинских технологий.

Зависимость психического развития детей от социальных условий воспитания стало основанием для оценки психологического состояния, педагогической компетентности и компетентности родителей. Предполагалось, что наличие этих данных будет содействовать организации психолого-педагогическое сопровождение близких с целью их активного включения в процесс реабилитации, а также правильному выполнения восстановительных мероприятий по нормализации состояния здоровья ребенка в процессе воспитания в семье [10].

Как известно, при поступлении ребенка в реанимацию или на второй этап выхаживания помимо неблагоприятного физического состояния малыша матери сталкиваются с целым рядом социально-психологических трудностей, таких как переживания, связанные с неясностью будущего, резкими изменениями ближайших жизненных планов, тревожными ожиданиями диагноза и тактики лечения. Кроме того, сама ситуация госпитализации требует от родителя конструктивного поведения - соблюдение норм и правил межличностного взаимодействия, адаптации к ситуации длительной госпитализации и точного выполнения рекомендаций врача. Однако тяжелое эмоциональное состояние родителя, пессимистичный прогноз будущего нередко препятствует полноценному сотрудничеству со специалистами, что негативно сказывается на качестве

ухода и социальной ситуации развития малыша и, в целом, на его реабилитационном потенциале [10].

Психологическое обследование и оценка (комплаентности[1]) родителей детей основной группы и группы сравнения проводились с разной периодичностью. Мониторинг психологического состояния и комплаентности родителей детей основной группы – 120 чел. (из 159 чел., 75%), реализовывался в начале, середине и конце раннего возраста (6, 12 и 24 мес.). Диагностическое психологическое обследование родителей детей группы сравнения – 65 чел. (из 76 чел., 86%) осуществлялось однократно в конце раннего возраста (24 мес.). Условием психологического обследования родителей являлось их письменное добровольное согласие. В силу неопределённости состояния здоровья ребенка и прогноза будущего, тяжелого эмоционального состояния родителей большинство не были психологически настроены на консультацию психолога. Разъяснение лечащим врачом причины включения психолого-педагогической помощи в процесс реабилитации ребенка и необходимости психологического обследования помогало родителям осознать суть данного вида помощи и согласиться на диалог с психологом.

Оценка психологического состояния осуществлялась путем анализа данных наблюдения и неструктурированной беседы. Психологическая информация, полученная с помощью двух методов, анализировалась по следующим параметрам: фон настроения, темп речи, мимика, общение, деятельность, сохранность витальных функций (сон и аппетит). Результаты наблюдения и беседы сопоставлялись с данными о социальной ситуации или условий жизни, полученными в ходе изучения медицинской документации и данных анкетирования. Изучение степени приверженности материей соблюдению рекомендаций специалистов осуществлялось с

1 Комплаентность ─ точное и осознанное выполнение врачебных рекомендаций в целях стабилизации состояния ребенка и наиболее полной реабилитации значимо коррелирует с достижением долгосрочных целей лечения)

помощью опросника «Шкала комплаентности Мориски-Грин» [179]. Вопросы анкеты включали в себя такие аспекты как: регулярность и полнота выполнения гигиенических требований по уходу за ребенком, соблюдение графика приема фармакологических препаратов, применение приемов развивающего общения, соблюдение режима социальных ограничений. Достаточным был обозначен уровень комплаентности (0–2 баллов), когда родители выполняли все медицинские рекомендации, важные и необходимые для стабилизации физического состояния ребенка с БЛД. При среднем уровне (3–5 баллов) качество выполненных медицинских рекомендаций, необходимых и достаточных для стабилизации физического состояния ребенка, было неполным, т. е. имели место некоторые нарушения режима лечения, и как следствие нестабильные, либо недостижение целевых результатов лечения. Низкий уровень комплаентности (6–8 баллов) свидетельствовал о регулярных коррективах, нарушении и отказе от выполнения части или всех медицинских рекомендаций, в результате чего не удавалось достичь ожидаемых результатов лечения.

Изучение психологического состояния матерей детей основной группы в 6 мес. показало, что большинство из них находятся в неблагоприятном (15%) и неустойчивом (75%) психологическом состоянии. Об этом свидетельствовали жалобы на слезливость, нарушения сна и аппетита, мыслительную заторможенность, на ощущение отсутствия сил, чувство тоски, либо, наоборот, чрезмерная активность, суетливость, многоречивость, нереалистично оптимистичное восприятие ситуации.

В беседе многие родители отмечали переживания, связанные с острой тревогой и страхом за ребенка, чувством утраты контроля над ситуацией, беспомощности и потерянности.

У 50% матерей переживания усугублялись физическим истощением (на фоне восстановления организма после родов, грудного вскармливания), невозможностью своевременно отслеживать собственное физическое

состояние (чувство голода, потребность в сне и др.) и базовые психологические потребности (в эмоциональной поддержке, досуге, привычной деятельности).

Лишь 10% близких взрослых находились в относительно стабильном психологическом состоянии и были способны к полноценному уходу за ребенком. Как правило, это матери с наличием жизненного либо профессионального опыта преодоления подобных стрессовых ситуаций. Связи между психологическим состоянием родителей и психофизическим состоянием младенцев выявлено не было.

Преобладание родителей со средними и низкими показателями комплаентности (43 и 44%, соответственно), в целом, можно объяснить тяжелым психологическим состоянием матерей в сочетании с отсутствием опыта ухода и взаимодействия с больным малышом.

В силу переживания состояния острого стресса многие матери были не готовы сконцентрироваться на общении с медицинскими работниками и другими родителями детей в палате, взаимодействии с собственным ребенком. Большинство взрослых в силу неблагоприятного психологического состояния, недостаточного объема знаний не могли в полной мере ответить на базовые вопросы о тактике и схеме лечения ребенка, выполняли рекомендации специалистов крайне избирательно, не систематично, либо вовсе избегали их самостоятельного выполнения из-за необоснованного страха навредить малышу, что существенно затрудняло достижение сотрудничества и даже становилось источником осложнений. Дополнительным источником затруднений выступала пассивная позиция в общении с медицинским персоналом: низкая готовность задавать вопросы, связанные с процессом лечения, уходом за ребенком, а также необходимость делиться своими наблюдениями со специалистами об изменениях в состоянии ребенка. Высокий уровень приверженности лечению был зарегистрирован у 13% матерей, находящихся в относительно стабильном и устойчивом психологическом состоянии, уже имеющих опыт

ухода за младенцами с нарушениями здоровья и пребывания на длительном лечении в стационаре. Согласно нашим наблюдениям, матерям требовалось меньше времени на адаптацию к условиям госпитализации и режиму лечения. Они проявляли инициативу в общении с медицинским персоналом (задавали вопросы по уходу и режиму лечения, запрашивали помощь), были внимательны к изменениям психофизического состояния малыша и при возникновении опасений незамедлительно сообщали о них лечащему врачу. Несмотря на стрессовый характер ситуации, находили в себе ресурсы переключаться на досуговую или трудовую деятельность [10].

Сопоставление результатов наблюдения психологического состояния матерей и приверженности лечению показало тесную связь между этими двумя факторами и возможность условного объединения родителей в две группы: родителей с выраженными трудностями адаптации к ситуации болезни ребенка (неустойчивым/неблагоприятным психологическим состоянием и недостаточной комплаентностью лечению) и с ситуативными трудностями адаптации (в относительно устойчивом психологическом состоянии и достаточной комплаентностью).

Психологическое состояние родителей определяет объем и содержание психологической помощи. Центральной задачей психологической помощи на данном этапе реабилитации является оказание неотложной психологической помощи матерям в неблагоприятном и неустойчивом психологическом состоянии (подавленном или возбужденном состоянии). Эта помощь направлена на нормализацию физического состояния родителя (упорядочивание режима сна, питания) и снижение амплитуды эмоциональных переживаний за счет эмоционального отреагирования в безопасных и комфортных для него условиях, укрепления имеющихся внутриличностных ресурсов и конструктивных механизмов преодоления стресса. В связи с повышенным эмоциональным напряжением родителей, все рекомендации врача и

педагога раннего возраста (педагога-дефектолога) непосредственно демонстрируются медицинскими работниками родителям до полного их усвоения, а пошаговый алгоритм действий дублируется специалистами в виде памяток и наглядных схем.

Индивидуальные встречи продолжительностью от 10 до 30 минут проводятся семейным психологом 3—5 раз в неделю в палате. Затем матерям предлагается продолжить занятия в мини-группах в отведенном для встреч кабинете отделения. Это позволяет предупредить развитие социальных страхов из-за рождения малыша с особенностями здоровья, склонности к социальной изоляции и получить необходимый опыт взаимопомощи и слова поддержки от родителей в похожей жизненной ситуации. После выписки из стационара матери, как правило, нуждаются в пролонгированной помощи семейного психолога (от 5 до 15 встреч в течение года), которую получают в дистанционном формате (индивидуально, в группе), либо на очном амбулаторно-поликлиническом приеме.

Для матерей в относительно стабильном психологическом состоянии индивидуальные и групповые встречи с психологом были направлены на укрепление доверия и готовности активного сотрудничества с командой специалистов (педиатров, педагогов для детей раннего возраста, физиотерапевтом, специалистов ЛФК), формирование привычки выполнять рекомендации врача, повышение личностного и внутрисемейного функционирования за счет создания оптимальных условий для удовлетворения потребностей каждого члена семьи. Близких ребенка учили процедурам ухода и эмоционально-развивающему взаимодействию с ослабленным ребенком, включению реабилитационных мероприятий в общий жизненный ритм семьи.

С родителями в неблагоприятном психологическом состоянии проводится индивидуальная работа по стабилизации психологического состояния и профилактики дистресса за счет создания условий для

эмоционального отреагирования и вербализации негативных переживаний (при условии готовности и желании матери), укреплению внутриличностных ресурсов и чувства контроля над ситуацией, помощи в построении ближайших планов.

Для осуществления преемственности в реализации педагогического процесса, в промежутках между курсами занятий с педагогом раннего возраста родителям предоставляется индивидуальная программа развития ребенка с подробным изложением режима педагогической нагрузки и содержания, порядка организации занятий в домашних условиях. В целях динамического наблюдения за ходом развития ребенка и дополнительного обучения педагогическим технологиям для родителей предусмотрены дополнительные консультации педагогом–дефектологом (5-20 встреч) очно, либо в дистанционном формате.

Психологическое обследование матерей детей основной группы в 12 мес. и 24 мес. жизни показало, что относительно стабильное психологическое состояние (по сравнению с обследованием в 6 мес. жизни детей) встречается у них чаще – 60 - 63% случаев, оно стабильно и, в целом, сопоставимо (12 и 24 мес.).

У родителей наблюдались реалистичное восприятие ситуации, вера в собственные родительские возможности, что проявлялось устойчивым психологическим состоянием с преимущественно положительным фоном настроения. Гораздо реже встречались жалобы на нарушение сна, слезливость и хроническую усталость. Матери были способны самостоятельно отслеживать и удовлетворять свои физические и психологические потребности. В качестве актуальных переживаний выступали страхи и опасения за отдаленное будущее ребенка, вопросы оптимизации внутрисемейного функционирования, получения социальной поддержки, возможностей самореализации в условиях постоянного пребывания с малышом. Согласно нашим наблюдениям, матери гораздо охотнее шли на контакт со специалистами (педиатром, психологом,

педагогом-дефектологом) и другими взрослыми в палате, проявляли собственную инициативу в отношении реабилитации ребенка – задавали вопросы, делились успехами и неудачами в процессе выполнения рекомендаций. Одной из значимых причин улучшения психологического состояния близких взрослых являлись ощутимые для них улучшение физического состояния малышей и психологические достижения (например, ползание, ходьба). При ухудшении психологического состояния на фоне обострения болезни ребенка, либо в ситуациях, не связанных с процессом лечения, матери самостоятельно обращались за эмоциональной поддержкой к близким, либо к семейным психологам, старались переключиться на ресурсную деятельность (арт-терапию, физическую активность), понимая ценность собственного психологического благополучия для воспитания ребенка. Полученным позитивным опытом преодоления кризисных состояний многие родители активно делились с матерями, находящимися на первом этапе выхаживания, что безусловно, становилось эмоциональной поддержкой каждому родителю.

Причем, наблюдается статистически значимая связь между психологическим состоянием близкого взрослого и психофизическим состоянием ребенка ($p<0.01$; $\chi 2 = 18.516$) (таблица 67).

В неустойчивом и неблагоприятном психологическом состоянии – 37-40 % находились чаще мамы детей с более тяжелой патологией ЦНС группы «значительное отставание психического развития». Ухудшение психофизического состояния ребенка или длительное отсутствие положительной динамики в психическом развитии (по сравнению с другими детьми из группы «отставание психического развития») при значительных усилиях взрослого нередко становятся источником возникновения сильных эмоциональных переживаний, связанных разочарованием в лечении и потерей надежды на улучшение ситуации.

Таблица 67. Психологическое состояние матерей детей с различными вариантами отставания психического развития

Психологическое состояние матерей	Дети основной группы		Всего диад мать-ребенок
	«отставание психического развития» N=75 чел.	«значительное отставание психического развития» N=45 чел.	N=120 чел./100%
относительно благоприятное	66/55%	5/4%	71/59%
неустойчивое и неблагоприятное психологическое	9/8%	40/33%	49/41%

Матери часто находятся в подавленном эмоциональном состоянии, склонны к фиксации на поиске причин сложившейся ситуации, нередко чувстве вины, с нежеланием и пессимизмом рассуждают о будущем. Тяготятся обсуждать волнующие темы, связанные с психическими достижениями ребенка, как со специалистами, так и другими родителями, стесняются отвечать на вопросы окружающих об особенностях внешности и поведения ребенка. Все это вызывает риск закрепления неблагоприятного психологического состояния и возникновения устойчивых трудностей во взаимодействии со специалистами. Нередко матери по-прежнему испытывают трудности в организации режима дня и нуждаются во внешнем контроле, сфокусированы на потребностях ребенка в ущерб собственным. Склонны подвергать сомнению назначения врача, рекомендации педагога-дефектолога из-за отсутствия видимого эффекта. Однако они готовы к сотрудничеству со специалистами и, как правило, продолжают придерживаться врачебных рекомендаций. Согласно данным наблюдения матерей в 12 и 24 месяцев жизни детей усугубление переживаний наблюдается к концу раннего возраста, когда у близкого взрослого на фоне нарастания психофизического истощения запускается

процесс активного осознания значительного несоответствия траектории психосоциального развития ребенка нормативному, что требует дополнительного внимания специалистов.

Анализ психологического обследования родителей детей группы «отставание развития» в период с 6 мес. до 12 мес./24 мес., в целом, показал улучшение их психологического состояния. Количество родителей в относительно благоприятном психологическом состоянии увеличивается с 10% до 60–63%, что говорит об эффективности своевременной психологической поддержки взрослых.

Положительная динамика изменения показателей комплаентности родителей детей группы «отставание развития» в 6, 12 и 24 мес. жизни также свидетельствует о статистически значимой положительной тенденции ($p<0.01$; $\chi2 = 21.075$) (рисунок 62). В частности, наблюдается сокращение количества родителей с низким уровнем комплаентности с 43 до 16%, что может свидетельствовать о наличии у подавляющего большинства родителей, прошедших психолого-педагогическую реабилитацию, необходимых медико-психолого-педагогических компетенций для сотрудничества со специалистами и соблюдения рекомендаций.

Благодаря своевременному включению родителей в психологическое сопровождение, к 12 и 24 мес. удается постепенно стабилизировать их психологическое состояние, адаптироваться к ситуации воспитания ребенка с особенностями развития, сформировать готовность к сотрудничеству и достаточную комплаентность лечению.

Вместе с тем, даже после нескольких курсов реабилитации у некоторых родителей в силу различных причин (в т. ч. тяжелой жизненной ситуации, отсутствии поддержки) наблюдается неблагоприятное, либо неустойчивое состояние, низкий уровень комплаентности, что говорит о потребности близких в дополнительном пролонгированном психолого-педагогическом сопровождении и повышенном контроле специалистами за

качеством выполнения врачебных назначений. При выраженных личностных нарушениях матери важно предоставлять ей информацию о возможностях социальной поддержки, привлекать и мотивировать других родственников к лечению и уходу за больным ребенком. В отдельных случаях пренебрежения медицинскими рекомендациями следует обращаться в соответствующие социальные органы для решения вопроса о возможности выполнения родителями своих функций.

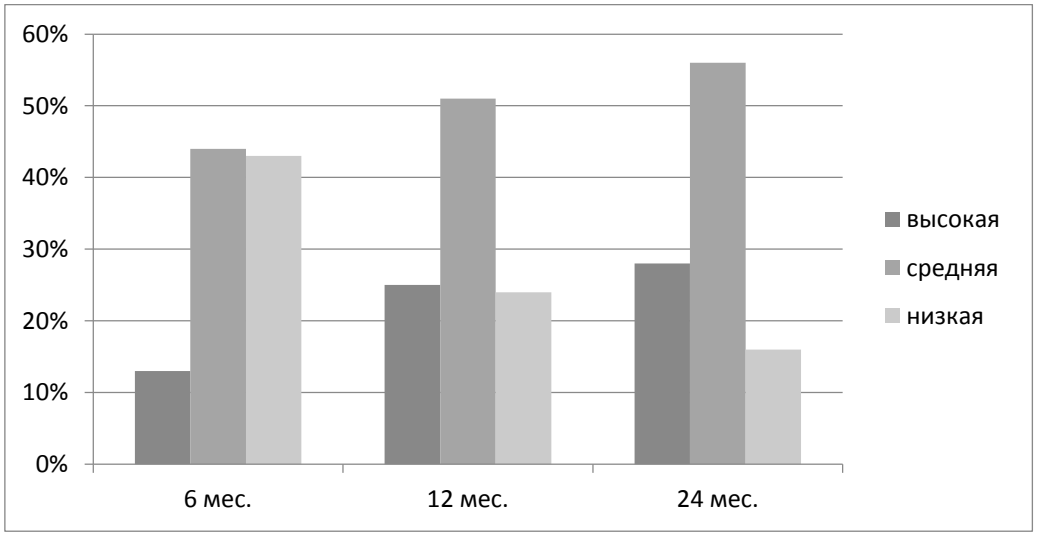


Рис. 62. Динамика показателей комплаентности родителей детей основной группы в 6, 12 и 24 мес.

Изучение психологического состояния родителей детей группы сравнения показало, что около 75% родителей (против 40% родителей из основной группы) находятся в неустойчивом и неблагоприятном психологическом состоянии (таблица 73).

Во многом, это обусловлено как более тяжелым психофизическим состоянием детей (по сравнению с основной группой), так и отсутствием необходимых медико-психолого-педагогических компетенций по адаптации к ситуации воспитания недоношенного малыша и соблюдению рекомендаций.

У взрослых наблюдаются жалобы на хроническое нарушение режима сна и аппетита, перманентную усталость, устойчивые эмоциональные

отклонения (сниженный фон настроения, апатия, чрезмерная тревога, частые смены настроения). Родители склонны замыкаться в себе, нередко стесняются, что воспитывают ребенка-инвалида, их социальные контакты ограничены близкими. Жалуются на навязчивые переживания за жизнь и здоровье ребенка, трудности общения с близкими, выражают надежду на чудесное исцеление ребенка.

В беседе прослеживается недостаток понимания физических и психологических потребностей ребенка, склонность к организации социальных условий жизни без учета психофизических возможностей. Кроме того, родители не удовлетворены качеством взаимодействия со специалистами, склонны к избирательному выполнению назначений, стихийному поиску помощи в интернете и у специалистов нетрадиционной медицины.

Однако, в этой группе оказались и матери с относительно благоприятным психологическим состоянием (25%), что было обусловлено, в первую очередь, активной жизненной позицией взрослого и развитыми механизмами преодоления стрессовых ситуаций. В единичных случаях - недооценкой тяжести состояния ребенка в силу психологической незрелости.

В целом, динамическое наблюдение психологического состояния родителей недоношенных детей в 6, 12 и 24 мес. показало, что они являются социально уязви мой категорией граждан (особенно родителей детей группы «значительное отставание психического развития») и нуждаются в систематическом адресном психологическом сопровождении на всех этапах реабилитации ребенка.

Сравнительный анализ показателей комплаентности родителей детей первой и второй групп показал значимые различия (таблица 68). Количество матерей с высокой и средней комплаентностью значимо выше в 1 группе, чем во второй ($p<0.01$; $\chi 2 = 17.515$).

Таблица 68. Результаты анкетирования родителей с помощью опросника «Шкала комплаентности Мориски-Грин»

	Кол-во	Комплаентность (кол-во, %)		
		Высокая	Средняя	низкая
Родители детей основной группы, N=120 чел.	120	28%	56%	16%
Родители детей группы сравнения, N=65 чел.	65	13%	45%	42%

Таким образом, нами подтвержден тот факт, что готовность к сотрудничеству и комплаентность - социально обусловленные феномены, они формируются в процессе систематического сотрудничества специалистов медицинского и психолого-педагогического профилей с родителями в ходе реализации лечебного процесса и реабилитации.

Большинство матерей в отделении патологии новорожденных (на втором этапе выхаживания) имеют неблагоприятное либо неустойчивое психологическое состояние и нуждаются в неотложной психологической помощи.

Стрессовый характер ситуации рождения недоношенного малыша и необходимость специальных знаний и компетенций по его уходу и воспитанию обуславливают необходимость психолого-педагогического сопровождения родителей, начиная с первого этапа выхаживания.

Психологическое состояние матерей во многом определяется тяжестью психофизического состояния ребенка.

Диагностика психоэмоционального состояния матерей на разных этапах лечения и реабилитации недоношенного ребенка позволяет охарактеризовать их психологическое состояние и оказать дифференцированную психологическую помощь.

Ранняя психологическая поддержка оптимизирует процесс адаптации матери к ситуации пребывания с недоношенным ребенком в стационаре; предупреждает возможное нарастание психоэмоциональных трудностей и помогает женщине более полноценно реализоваться в роли матери.

Достаточный уровень комплаентности позволяет родителям, находясь в неблагоприятном/неустойчивом состоянии, конструктивно взаимодействовать со специалистами - обращаться за помощью и поддержкой, тем самым более результативно справляться со своими обязанностями.

Оптимизация социальной ситуации развития и достаточная готовность родителей недоношенного ребенка к соблюдению рекомендаций специалистов за счет систематически оказываемой им комплексной поддержки положительно влияет на психическое развитие недоношенных детей, предупреждая постепенное замедление темпа психического развития и увеличение степени отставания психического развития детей от показателей возрастного норматива. Последовательное совершенствование психического развития недоношенных детей со среднетяжелой и сочетанной перинатальной патологией, активное ответственное участие родителей в процессе реабилитации являются социальными эффектами предложенного инновационного подхода (таблица 69,72).

Таблица 69. Медико-социальная характеристика детей основной группы

Группы детей по психическому развитию	**Срок гестации**			**Степень тяжести БЛД, %**	
	<28 недель, %	**≥28 недель, %**	**Среднее значение, σ**	**1–2 ст.**	**3 ст.**
отставание, N=105 чел.	13	87	30±2,34	58	42
значительное отставание, N=54 чел.	100	0	25,6±2,1	60	40

Таблица 70. Состояние психического развития недоношенных детей

Группы детей по психическому развитию		Степень отставания (кол-во эпикризных сроков, 1 э.с.= 1 мес.),%								
		3-6 мес.	6- 12 мес.		12-13 мес.			24 мес		
		1-2 э.с.	2-3 э.с.	3-4 э.с.	3 -4 э.с.	4-5 э.с.	5-6 э.с.	4-5 э.с.	5-6э.с.	6-8 мес.
Основная группа	Отставание, N=105 чел.	-	66		66			—	—	—
	Значительное отставание, N=54 чел.			34		34		—	—	—
Группа сравнения	Значительное отставание, N=73	—	—	—		96			96	
	Тяжелое отставание, N=3 чел.	—	—	—			4			4

Таблица 71. Клинические данные детей со значительным отставанием психического развития в основной группе и группе сравнения

	Срок гестации			Степень тяжести БЛД, %	
	< 28 недель, %	≥28 недель, %	Среднее значение, σ	1–2 ст.	3 ст.
основная группа, N=54 чел.	100	0	25,6±2,1	60	40
группа сравнения, N=73 чел.	40	60	25,54±2,58	42	58

Таблица 72. Медико-социальная характеристика детей группы сравнения

Группы детей по психическому развитию	**Срок гестации**			**Степень тяжести БЛД,%**	
	< 28 недель,%	**≥28 недель,%**	**Среднее значение,σ**	**1-2 ст.**	**3 ст.**
значительное отставание, N=73 чел.	40	60	25,54±2,58	42	58
тяжелое отставание, N=3 чел.	**66**	**34**	**26,2± 1,69**	**67**	**33**

Таблица 73. Психологические особенности родителей детей основной группы и группы сравнения на 12 мес. жизни

	Психологическое состояние,%		**Комплаентность,%**	
Родители	Относительно благоприятное	Неустойчивое, неблагоприятное	Удовлетворительная (высокая и средняя)	Неудовлетворительная (низкая)
Основная группа, N=120 чел.	60	40	84	16
Группа сравнения, N=65 чел.	25	75	58	42

ГЛАВА 7. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РАЗВИТИЯ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ НА ОСНОВЕ ВЫЯВЛЕННЫХ ЗНАЧИМЫХ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И БИОМАРКЕРОВ АНГИОГЕНЕЗА.

В настоящее время в поле зрения неонатологов и пульмонологов остается 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, адекватной нутритивной поддержки. И, с другой стороны, не все недоношенные дети, имеющие серьезные факторы риска развития БЛД, формируют данное заболевание. В связи со сложностью прогнозирования развития БЛД в клинико-лабораторной практике нами были смоделированы две прогностические модели для определения вероятности формирования бронхолегочной дисплазии: - в зависимости от значимых клинико-анамнестических факторов (первая модель), - в зависимости от концентраций маркеров ангиогенеза в сыворотке крови (вторая модель).

Моделирование индивидуального прогноза формирования заболевания основывается на оценке и анализе обширной информации и выявлении прогностических параметров, именуемых предикторами. Они могут вносить самостоятельный вклад в прогнозирование развития заболевания или иметь потенцирующий эффект. Последний наблюдается при комбинированном применении предикторов, когда один усиливает влияние другого.

Синергизм увеличения прогностической ценности ранее выбранных и статистически значимых клинико-анамнестических предикторов проанализирован в различных сочетаниях с помощью ROC-анализа (табл.74).

При изучении различных комбинаций 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 74: ROC анализ клинико-анамнестических предикторов и их зависимости друг от друга

Клинико-анамнестические предикторы	Площадь под кривой (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**

При создании прогностических моделей использовалась пара исходов: формирование/не формирование бронхолегочной дисплазии. Построение прогностических моделей вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода бинарной логистической регрессии. Использование метода предполагает построение логистической регрессионной модели, её оценку и проведение классификационного анализа. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служит коэффициент R^2 Найджелкерка.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

7.1 Модель прогнозирования формирования БЛД в зависимости от значимых клинико-анамнестических предикторов:

Значимые клинико-анамнестические факторы:

гестационного возраста (ГВ), массы тела при рождении (грамм), длительности ИВЛ (дни), длительности CPAP (дни) методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 154.

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

$z = 13{,}706 - 0{,}394*X_{ГВ} - 0{,}002*X_{Масса\ рожд,\ гр} + 0{,}151*X_{ИВЛ,\ дни} + 0{,}252*X_{CPAP,\ дни}$

где P – вероятность БЛД, $X_{ГВ}$ – ГВ, $X_{Масса\ рожд,\ гр}$ – масса тела при рождении (грамм), $X_{ИВЛ,\ дни}$ – ИВЛ (дни), $X_{CPAP,\ дни}$ – CPAP (дни).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0{,}001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 79,5% наблюдаемой дисперсии группы.

Оценка шансов формирования БЛД:

- шансы формирования БЛД уменьшались в 1,48 раз при увеличении гестационного возраста на 1 неделю.
- шансы формирования БЛД уменьшались в 1,002 раза при увеличении массы тела при рождении на 1 грамм.
- шансы формирования БЛД увеличивались в 1,16 раз при увеличении длительности ИВЛ на 1 день.
- шансы БЛД увеличивались в 1,29 раз при увеличении длительности неинвазивной вентиляции легких (CPAP) на 1 день (таблица 75; рисунок 63).

Таблица 75: Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления БЛД

Предикторы	ОШ; ДИ 95%	P
Гестационный возраст (недели)	0,674; 0,465 – 0,978	0,038*
Масса тела при рождении (граммы)	0,998; 0,996 – 0,999	0,049*
ИВЛ (дни)	1,163; 1,001 – 1,351	0,048*
CPAP (дни)	1,286; 1,034 – 1,600	0,024*

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

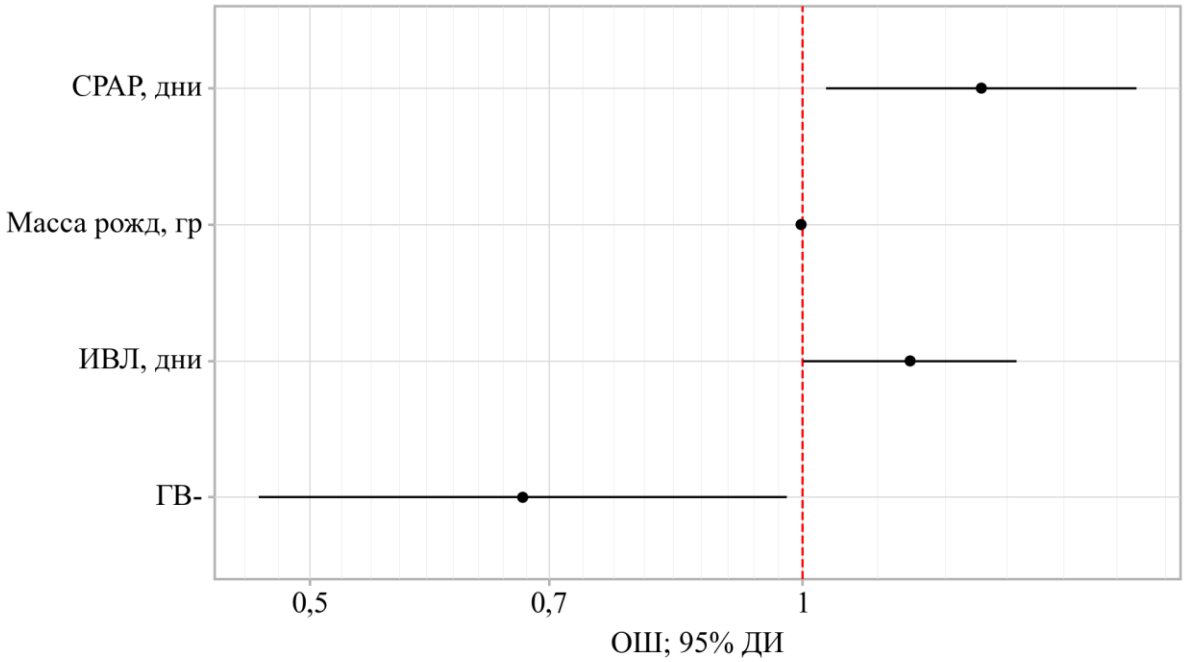


Рисунок 63: Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов группы

При оценке зависимости вероятности формирования БЛД от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 64).

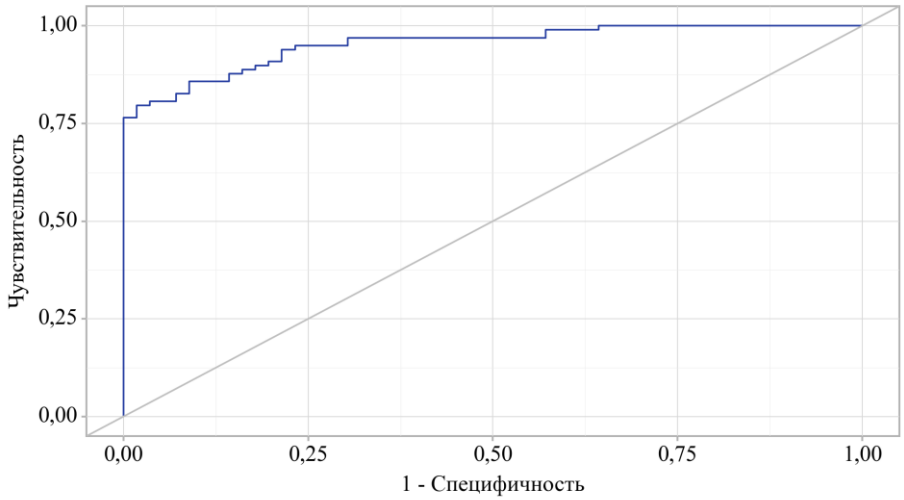


Рисунок 64: ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности формирования БЛД от значения логистической функции P

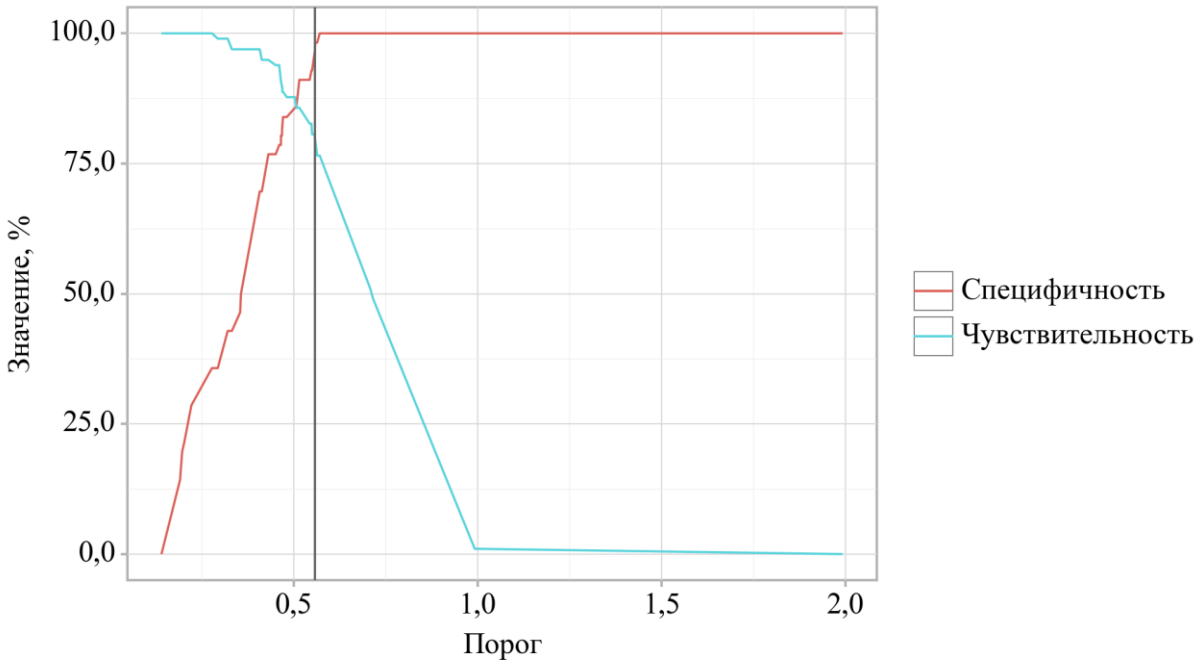


Рисунок 65: Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила 0,953 ± 0,016 с 95% ДИ: 0,921 – 0,985. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$) (рисунок 65).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило **0,559.** БЛД прогнозировалось при значении логистической функции P

выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 79,6% и 98,2%, соответственно.

7.2 Модель прогнозирования формирования БЛД в зависимости от концентраций маркеров ангиогенеза в сыворотке крови:

VEGF-A, пг/мл, ANGPT2, пг/мл, ANGPT1, пг/мл, PDGF-BB, пг/мл, PECAM-1, пг/мл методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 69.

Синергизм увеличения прогностической ценности ранее выбранных и статистически значимых биомаркеров ангиогенеза, как предикторов проанализирован в различных сочетаниях с помощью ROC-анализа (табл.76).

Таблица 76: ROC-анализ статистически значимых биомаркеров ангиогенеза как предикторов и их зависимости друг от друга.

Биомаркеры ангиогенеза	Площадь под кривой (AUC)	SD	p	95% ДИ	
ANGPT2, пг/мл	0,698	0,067	0,008	0,566	0,829
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 + 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**

При анализе в различных комбинациях наблюдается увеличение прогностического эффекта при взаимодействии нескольких биомаркеров ангиогенеза. Наибольшее повышение значения площади под кривой (AUC) получено при одновременном использовании всех предикторов - 0,957 ± 0,025 с 95% ДИ: 0,909 – 0,999 ($p<0,001$).

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

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

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

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0{,}001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 79,4% наблюдаемой дисперсии группы.

Оценка шансов формирования БЛД:

- шансы формирования БЛД уменьшались при увеличении концентрации маркеров в сыворотке крови на 1 пг/мл: VEGF-A - в 1,01 раза, ANGPT1 - в 1,00026 раза, PDGF-BB - в 1,0003 раза, PECAM-1 - в 1,0004 раза.
- шансы формирования БЛД увеличивались в 1,001 раза при увеличении ANGPT2 на 1 пг/мл (таблица 77; рисунок 66).

Таблица 77: Характеристики связи предикторов модели с вероятностью формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

Предикторы	ОШ; ДИ 95%	P
VEGF-A, пг/мл	0,990; 0,981 – 0,999	0,037*
ANGPT2, пг/мл	1,001; 1,0001 – 1,0009	0,011*
ANGPT1, пг/мл	1,00026; 0,9995 – 0,9999	0,040*
PDGF-BB, пг/мл	1,0003; 0,9994 – 0,9999	0,038*
PECAM-1, пг/мл	1,0004; 0,9992 – 0,9999	0,048*

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0{,}05$)

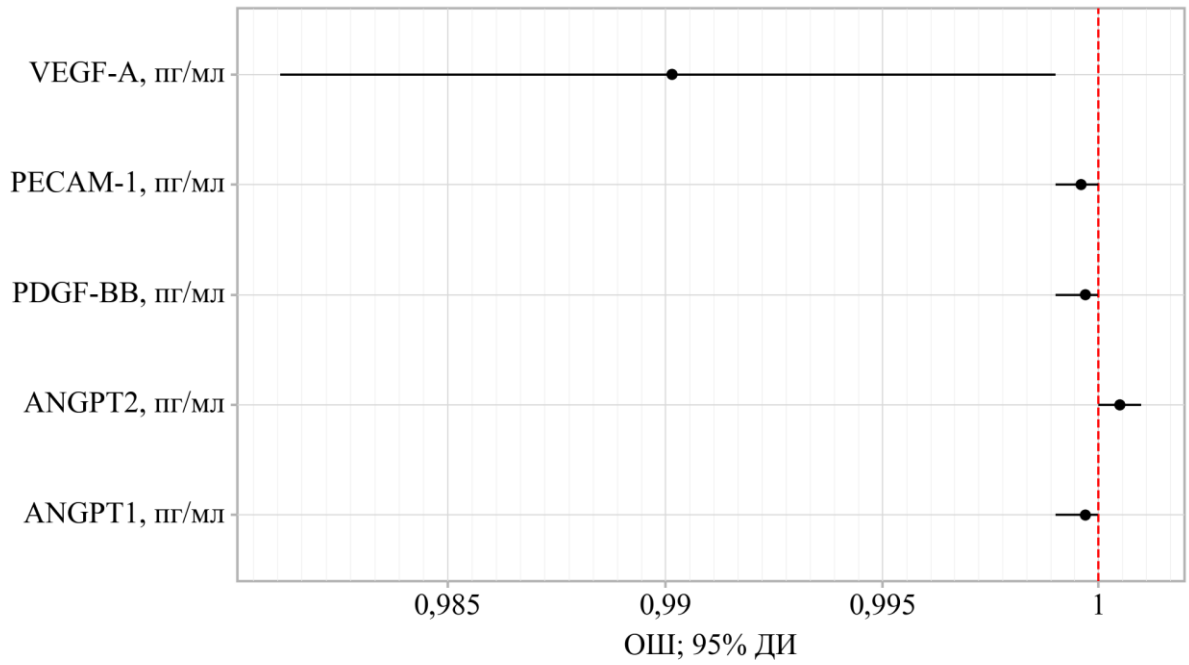


Рисунок 66: Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых биомаркеров

При оценке зависимости вероятности БЛД от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рисунок 67).

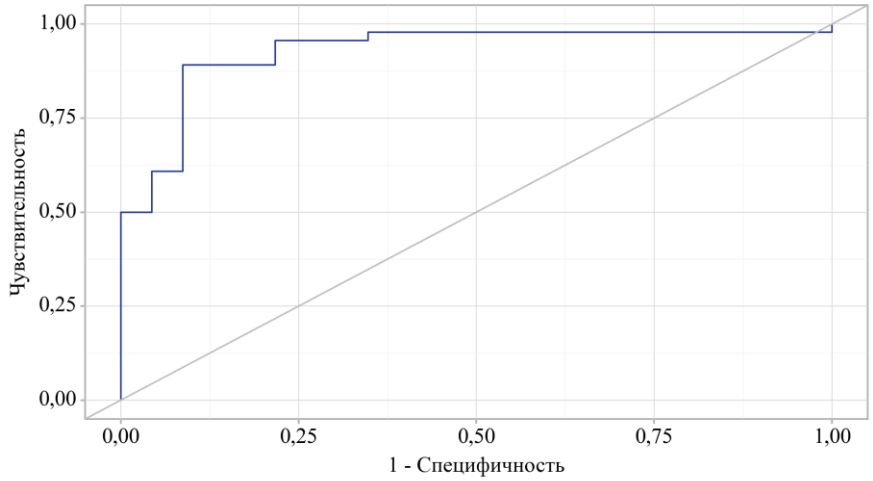


Рисунок 67: ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности группы от значения логистической функции P

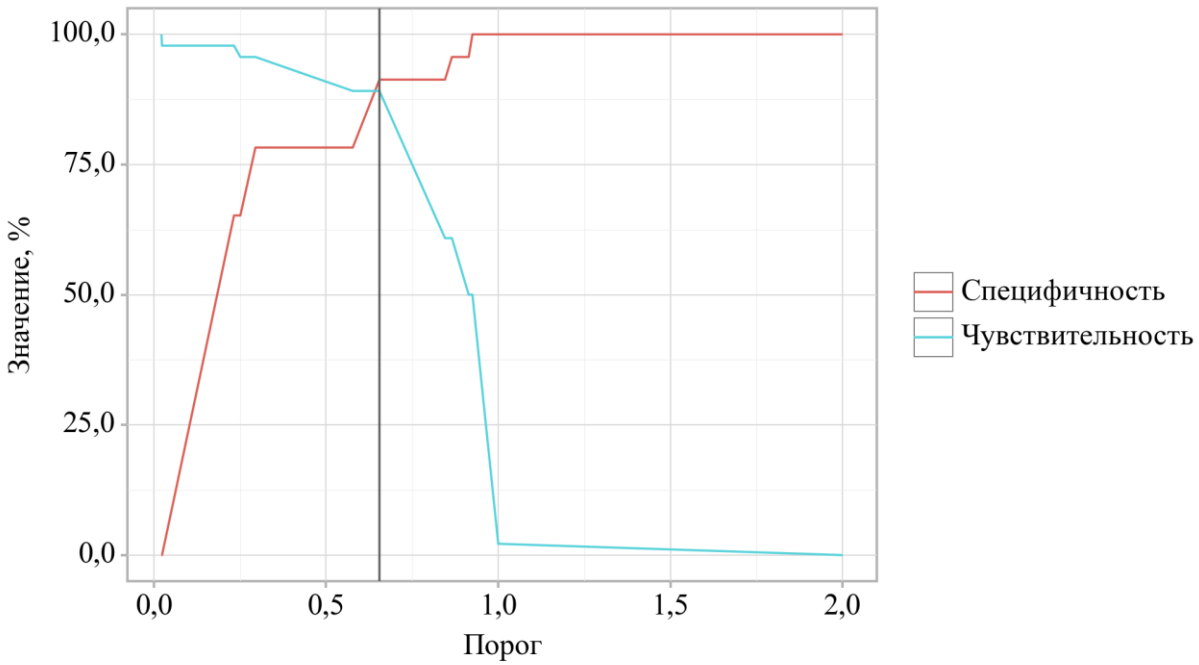


Рисунок 68: Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

Площадь под ROC-кривой составила 0,927 ± 0,031 с 95% ДИ: 0,867 – 0,987. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$) (рисунок 68).

Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило **0,655.** БЛД прогнозировалось при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 89,1% и 91,3%, соответственно.

Для оценки качества математической модели вычисляется коэффициент детерминации Найджелкерка (R2). Для приемлемых моделей предполагается, что коэффициент детерминации должен быть хотя бы не менее 50% (в этом случае коэффициент множественной корреляции превышает по модулю 70%). Модели с коэффициентом детерминации выше 75% считаются достаточно хорошими (коэффициент корреляции превышает 90%).

По нашим данным коэффициент апроксимации квадрата Найджелкерка модели объясняют 79,5% и 79,4% (клинико-анамнестические предикторы и концентрация маркеров ангиогенеза соответственно) наблюдаемой дисперсии результата. Данные значения точности прогноза являются достаточно хорошими и поэтому для прогнозирования формирования бронхолегочной дисплазии возможно использование полученных моделей.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.1.7 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

7.3 Апробация предикторов и прогностической модели.

Клинический пример №1.

Ребенок С., 8 дней. Мать - 33 года; от 2 беременности, 2 преждевременных родов (1 беременность – срочные роды, без особенностей). Течение беременности: 1 триместр – без особенностей; 2 триместр – истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН). Течение родов: самопроизвольные роды в головном предлежании на сроке гестации 33 недели в связи с преждевременным разрывом плодных оболочек. Масса тела при рождении: 1920 г. Оценка по шкале APGAR 7/8 баллов. Состояние после рождения было расценено как тяжелое. В связи с дыхательной недостаточностью, в родильном зале начата неинвазивная искусственная вентиляция лёгких через назальную маску. Пациент был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых для дальнейшего обследования и лечения. В связи с ухудшением состояния и нарастанием симптомов дыхательной недостаточности, был переведен на аппаратную ИВЛ (проводилась 5 дней), далее на CPAP (3 дня). Для прогнозирования возможности формирования бронхолегочной дисплазии у данного пациента были использованы разработанные в исследовании прогностические модели развития БЛД.

При оценке клинико-анамнестических характеристик было получено:

В соответствии с формулой $z = 13,706 – 0,394*X_{ГВ} – 0,002*X_{Масса\ рожд,\ гр} + 0,151*X_{ИВЛ,\ дни} + 0,252*X_{CPAP,\ дни}$

$z = 13,706 – 0,394*33 – 0,002*1920 + 0,151*5 + 0,252*3$=**-1,625;**

в соответствии с формулой $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$: p=**16,45%.**

То есть по клинико-анамнестическим данным, пациент имеет низкий риск развития бронхолегочной дисплазии.

Пациенту было проведено определение концентрации наиболее значимых биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. По результатам обследования получено: концентрация ANGPT-2 = 7676 пг/мл; ANGPT-1 = 19227 пг/мл; VEGF-A= 128 пг/мл; PDGF-BB = 9941 пг/мл; PECAM-1 = 7626 пг/мл.

При оценке риска развития БЛД в зависимости от концентрации перечисленных биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови было получено:

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

$z = 7,359 - 0,01*128 + 0,00052*7676 - 0,00026*19227 - 0,0003*9941 - 0,000404*7626$ = **-1,002**

в соответствии с формулой $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$: P=**26,8%.**

То есть по лабораторным данным, пациент также имеет низкий риск развития бронхолегочной дисплазии.

Полученные в соответствии с разработанными прогностическими моделями результаты позволяют предполагать **низкий риск** развития БЛД у данного новорожденного.

В возрасте 9 суток жизни, учитывая регресс симптомов дыхательной недостаточности, респираторная терапия данному пациенту была завершена, соответственно бронхолегочная дисплазия не сформировалась.

Клинический пример №2.

Ребенок Ф., 10 дней. От матери - 38 лет, страдающей привычным невынашиванием (в анамнезе: 5 самопроизвольных выкидышей на ранних сроках, 1 медицинский аборт в 21 неделю, одна неразвивающаяся беременность на раннем сроке); от 8 беременности, 1 преждевременных родов. Течение беременности: 1 триместр – бактериальный тонзиллит (антибактериальная терапия); 2 триместр – абсцедирующий фурункул (хирургическое лечение), угроза прерывания беременности; 3 триместр - ИЦН, угроза преждевременных родов. Течение родов: преждевременные оперативные роды в головном предлежании на сроке гестации 31 неделю, 6 дней в связи с внутриутробной гипоксией плода. Масса тела при рождении: 1800 г. Оценка по шкале APGAR 6/7 баллов. Состояние после рождения было расценено как тяжелое. В связи с дыхательной недостаточностью, в родильном зале начата аппаратная ИВЛ. Пациент был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых для дальнейшего обследования и лечения, продолжена ИВЛ (4 дня), далее переведен на CPAP (3 дня), затем на дотацию увлажненного кислорода через лицевую маску. Для прогнозирования возможности формирования бронхолегочной дисплазии у данного новорожденного были использованы разработанные в исследовании прогностические модели развития БЛД.

При оценке клинико-анамнестических характеристик было получено:

В соответствии с формулой $z = 13{,}706 – 0{,}394*X_{ГВ} – 0{,}002*X_{Масса\ рожд,\ гр} + 0{,}151*X_{ИВЛ,\ дни} + 0{,}252*X_{CPAP,\ дни}$:

$z = 13{,}706 – 0{,}394*31{,}6 – 0{,}002*1800 + 0{,}151*4 + 0{,}252*3=$**-0,98;**

в соответствии с формулой $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$: P=**27,2%.**

То есть по клинико-анамнестическим данным, пациент имеет низкий риск развития бронхолегочной дисплазии.

Пациенту было проведено определение концентрации наиболее значимых биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. По результатам обследования получено:

концентрация ANGPT-2 = 5645 пг/мл; ANGPT-1 = 15072 пг/мл; VEGF-A= 287 пг/мл; PDGF-BB = 9450 пг/мл; PECAM-1 = 5201 пг/мл.

При оценке риска развития БЛД в зависимости от концентрации перечисленных биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови было получено:

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

$z = 7{,}359 - 0{,}01*287 + 0{,}00052*5645 - 0{,}00026*15072 - 0{,}0003*9450 - 0{,}000404*5201 =$ **-1,43**

в соответствии с формулой $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$: P=**19,24**%.

То есть по лабораторным данным, пациент также имеет низкий риск развития бронхолегочной дисплазии.

Полученные в соответствии с разработанными прогностическими моделями результаты позволяют предполагать низкий риск развития БЛД у данного ребенка.

В возрасте 9 суток жизни, учитывая регресс симптомов дыхательной недостаточности, респираторная терапия данному пациенту была завершена, соответственно бронхолегочная дисплазия не сформировалась.

Клинический пример №3.

Ребенок Ф., 15 дней. Мать - 25 лет; от 2 беременности, 1 преждевременных родов (1 беременность закончилась самопроизвольным выкидышем на раннем сроке). Течение беременности: 1 триместр – артериальная гипертензия (медикаментозная терапия); 2 триместр – кольпит, по данным УЗИ: фето-плацентарная недостаточность. Течение родов: оперативные роды на сроке гестации 28 недель в связи с декомпенсацией фето - плацентарной недостаточности. Масса тела при рождении: 970 г. Оценка по шкале APGAR 6/7 баллов. Состояние после

рождения было расценено как тяжелое. В связи с дыхательной недостаточностью, в родильном зале начата аппаратная ИВЛ. Пациент был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых для дальнейшего обследования и лечения, где 3 дня проводилась ИВЛ, далее переведен на неинвазивную искусственную вентиляцию легких методом CPAP (7 дней), и затем на дотацию увлажненного кислорода через назальные канюли (2 дня), и лицевую маску.

Для прогнозирования возможности развития бронхолегочной дисплазии у данного пациента были использованы разработанные в исследовании прогностические модели развития БЛД.

При оценке клинико-анамнестических характеристик было получено:

В соответствии с формулой $z = 13{,}706 – 0{,}394*X_{ГВ} – 0{,}002*X_{Масса\ рожд,\ гр} + 0{,}151*X_{ИВЛ,\ дни} + 0{,}252*X_{CPAP,\ дни}$:

$z = 13{,}706 – 0{,}394*30 – 0{,}002*970 + 0{,}151*3 + 0{,}252*7$=**2,163;**

в соответствии с формулой $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$: P=**89,69%.**

То есть по клинико-анамнестическим данным, новорожденный имеет высокий риск развития бронхолегочной дисплазии.

Пациенту было проведено определение концентрации наиболее значимых биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. По результатам обследования получено: концентрация ANGPT-2 = 9163 пг/мл; ANGPT-1 = 9871 пг/мл; VEGF-A= 245 пг/мл; PDGF-BB = 8910 пг/мл; PECAM-1 = 8426 пг/мл.

При оценке риска развития БЛД в зависимости от концентрации перечисленных биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови было получено:

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

$z = 7{,}359 - 0{,}01*245 + 0{,}00052*9163 - 0{,}00026*9871 - 0{,}0003*8910 - 0{,}000404*8426$ = **1,026**

в соответствии с формулой $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$: P=**73,61%.**

То есть по лабораторным данным, пациент также имеет высокий риск развития бронхолегочной дисплазии.

Полученные в соответствии с разработанными прогностическими моделями результаты позволяют предполагать высокий риск развития БЛД у данного новорожденного.

В возрасте 28 суток жизни, учитывая сохраняющуюся зависимость от дополнительной оксигенации, был выставлен диагноз: Бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде, **легкое течение**. С 1 месяца 6 дней в дотации увлажненного кислорода не нуждался.

Клинический пример №4.

Ребенок М., 10 дней. Мать - 36 лет; от 4 беременности, 3 преждевременных родов (в анамнезе 2 срочных родов, 1 медицинский аборт). Течение беременности: 1 триместр –угроза прерывания беременности; 2 триместр – угроза прерывания беременности, ОРЗ. Течение родов: оперативные роды на сроке гестации 26,5 недель в связи с разрывом плодных оболочек. Масса тела при рождении: 750 г. Оценка по шкале APGAR 4/5 баллов. Состояние после рождения было расценено как тяжелое. В связи с дыхательной недостаточностью, в родильном зале начата аппаратная ИВЛ. Пациент был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорождённых для дальнейшего обследования и лечения, продолжена ИВЛ (до момента обследования). Для прогнозирования возможности формирования бронхолегочной дисплазии у данного пациента были использованы разработанные в исследовании прогностические модели развития БЛД.

При оценке клинико-анамнестических характеристик было получено:

В соответствии с формулой $z = 13{,}706 – 0{,}394*X_{ГВ} – 0{,}002*X_{Масса\ рожд,\ гр} + 0{,}151*X_{ИВЛ,\ дни} + 0{,}252*X_{CPAP,\ дни}$:

$z = 13{,}706 – 0{,}394*26{,}5 – 0{,}002*750 + 0{,}151*10 + 0{,}252*0$=**3,275;**

в соответствии с формулой $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$: P=**96,35%.**

То есть по клинико-анамнестическим данным, пациент имеет очень высокий риск развития бронхолегочной дисплазии.

Пациенту было проведено определение концентрации наиболее значимых биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. По результатам обследования получено: концентрация ANGPT-2 = 12246 пг/мл; ANGPT-1 = 6833 пг/мл; VEGF-A= 78 пг/мл; PDGF-BB = 2762 пг/мл; PECAM-1 = 3683 пг/мл.

При оценке риска развития БЛД в зависимости от концентрации перечисленных биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови было получено:

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

$z = 7{,}359 - 0{,}01*78 + 0{,}00052*12246 - 0{,}00026*6833 - 0{,}0003*2762 - 0{,}000404*3683 =$ **8,85**

в соответствии с формулой $P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$: P=**99,99%.**

То есть по лабораторным данным, пациент также очень имеет высокий риск развития бронхолегочной дисплазии.

Полученные в соответствии с разработанными прогностическими моделями результаты позволяют предполагать высокий риск развития БЛД у данного новорожденного.

Потребность в проведении аппаратной ИВЛ у пациента сохранялась до 25 дней жизни. Далее он был переведен на неинвазивную вентиляцию легких методом CPAP (5 дней), затем на дотацию увлажненного кислорода через назальные канюли/лицевую маску (28 дней). В возрасте 28 суток жизни, учитывая сохраняющуюся зависимость от дополнительной оксигенации, был выставлен диагноз: Бронхолегочная дисплазия, возникшая в перинатальном периоде, **тяжелое течение**. У данного

пациента кислородозависимость купировалась практически в 2 месяца (59 дней).

Полученные результаты доказывают практическую значимость разработанных в исследовании прогностических моделей развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с РДС.

7.4 Обсуждение

В настоящее время разработка предикторных моделей для пациентов с бронхолегочной дисплазией является перспективным методом, позволяющим обеспечить персонифицированный подход к данной категории больных. Они могут быть использованы в качестве вспомогательного инструмента оценки как вероятности развития заболевания, так и его исхода в последующем. Для их построения учитываются различные факторы. Кроме того, оценка может быть проведена как в первые сутки жизни, так и в более поздние сроки. Наиболее часто анализируется состояние ребенка со 2-го по 7-й день жизни [150]. В настоящее время разработка предикторных моделей для пациентов с бронхолегочной дисплазией является перспективным методом, позволяющим обеспечить персонифицированный подход к данной категории больных. Они могут быть использованы в качестве вспомогательного инструмента оценки как вероятности развития заболевания, так и его исхода в последующем. Для их построения учитываются различные факторы. Кроме того, оценка может быть проведена как в первые сутки жизни, так и в более поздние сроки. Наиболее часто анализируется состояние ребенка со 2-го по 7-й день жизни [150].

Некоторые существующие модели являются однофакторными. В частности, было установлено наличие корреляции между дополнительной дотацией кислорода и формированием БЛД. Повышенная потребность в

респираторной поддержке увеличивала вероятность развития рассматриваемой патологии (ОШ 1,7; 95% ДИ, 1,3–2,2; p <0,0001). Данная ассоциация была валидна с первого по четырнадцатый день жизни, а затем достигала значения плато [144]. Важным плюсом таких моделей является простота их использования в рутинной клинической практике, так как не все лечебные учреждения фактически способны провести определение многих изучаемых на современном этапе показателей [150]. Однако, учитывая гетерогенность природы БЛД, достоверность однофакторных моделей часто не достигает высоких значений. Некоторые существующие модели являются однофакторными. В частности, было установлено наличие корреляции между дополнительной дотацией кислорода и формированием БЛД. Повышенная потребность в респираторной поддержке увеличивала вероятность развития рассматриваемой патологии (ОШ 1,7; 95% ДИ, 1,3–2,2; p <0,0001). Данная ассоциация была валидна с первого по четырнадцатый день жизни, а затем достигала значения плато [144]. Важным плюсом таких моделей является простота их использования в рутинной клинической практике, так как не все лечебные учреждения фактически способны провести определение многих изучаемых на современном этапе показателей [150]. Однако, учитывая гетерогенность природы БЛД, достоверность однофакторных моделей часто не достигает высоких значений.

Большинство исследователей разрабатывает более сложные методы оценки. В Японии была проанализирована модель бинарной логистической регрессии с использованием различных факторов, учитывая гестационный возраст, показатели физического развития, пол и наличие легочной гипертензии. Данная модель наиболее эффективна при использовании в первые 6 часов жизни [266].Данная модель наиболее эффективна при использовании в первые 6 часов жизни [266]. В американской мультифакторной модели учитывали такие переменные, как гестационный возраст, масса тела при рождении, раса и этническая группа, пол,

различные виды респираторной поддержки. В ходе работы было установлено, что многие факторы имеют значимость в разные периоды жизни ребенка. Согласно полученным данным, наиболее важную роль на 1 и 3-е сутки играл гестационный возраст, а на 7, 14, 21 и 28-е – респираторная поддержка. Таким образом была подтверждена гетерогенность влияния факторов в зависимости от времени их оценки [154]. Разработанная в рамках текущего исследования прогностическая модель с учетом клинико-анамнестических характеристик учитывала такие показатели, как гестационный возраст, массу тела при рождении (грамм), длительность ИВЛ (дни) и CPAP. Эффективность её использования была подтверждена в исследуемой популяции. Более того, используемые параметры позволяют применять её в рамках рутинной клинической практике в любом отделении, занимающимся выхаживанием недоношенных детей.

Однако не только клинические и анамнестические факторы могут играть ключевую роль в прогнозе заболевания. В связи с этим активно разрабатываются прогностические модели с использование различных биомаркеров. К ним можно отнести KL-6. Этот гликопротеин секретируется клетками бронхиального эпителия и пневмоцитами 2 типа. Его концентрация коррелирует с вероятностью развития легочного фиброза. Повышение содержания KL-6 у недоношенных в первую неделю жизни ассоциировано с формированием БЛД. Тем не менее, данный биомаркер не коррелирует с последующей тяжестью заболевания [200]. Однако не только клинические и анамнестические факторы могут играть ключевую роль в прогнозе заболевания. В связи с этим активно разрабатываются прогностические модели с использование различных биомаркеров. К ним можно отнести KL-6. Этот гликопротеин секретируется клетками бронхиального эпителия и пневмоцитами 2 типа. Его концентрация коррелирует с вероятностью развития легочного фиброза. Повышение содержания KL-6 у недоношенных в первую неделю

жизни ассоциировано с формированием БЛД. Тем не менее, данный биомаркер не коррелирует с последующей тяжестью заболевания [200].

В целом, было проведено большое количество исследований, которые учитывали различные биомаркеры с многообещающими результатами. Однако нередко при изначальном наличии положительной корреляции с БЛД, их достоверность нивелировалась при учете клинических ко-факторов [199]. В разработанной в ходе текущей работы модели биохимические маркеры имели сопоставимую прогностическую значимость с клиническими факторами. Таким образом, она может быть использована как дополнительный инструмент оценки прогноза развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. В целом, было проведено большое количество исследований, которые учитывали различные биомаркеры с многообещающими результатами. Однако нередко при изначальном наличии положительной корреляции с БЛД, их достоверность нивелировалась при учете клинических ко-факторов [199]. В разработанной в ходе текущей работы модели биохимические маркеры имели сопоставимую прогностическую значимость с клиническими факторами. Таким образом, она может быть использована как дополнительный инструмент оценки прогноза развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

Важно, что на современном этапе разработка прогностических моделей не ограничивается краткосрочными прогнозами. Более того, актуальным является разработка предикторных инструментов, позволяющих оценить не только формирование БЛД, но также и дальнейшее состояние, в том числе, дыхательной системы у детей в более старшем возрасте. Это позволяет составить и внедрить планы более длительного диспансерного наблюдения. В частности, в США разработана прогностическая модель с учетом пренатальных факторов, гестационного возраста недоношенных, наличия ИВЛ и признаков поражения сосудов легких в раннем неонатальном периоде для последующей оценки риска

формирования различных заболеваний дыхательной системы у детей в 2 года [180]. Другим примером может являться испанская предикторная модель. Данный инструмент разработан для оценки риска инвалидизации недоношенных с БЛД, ретинопатией и различными неврологическими нарушениями в возрасте 7 лет [192]. Важно, что на современном этапе разработка прогностических моделей не ограничивается краткосрочными прогнозами. Более того, актуальным является разработка предикторных инструментов, позволяющих оценить не только формирование БЛД, но также и дальнейшее состояние, в том числе, дыхательной системы у детей в более старшем возрасте. Это позволяет составить и внедрить планы более длительного диспансерного наблюдения. В частности, в США разработана прогностическая модель с учетом пренатальных факторов, гестационного возраста недоношенных, наличия ИВЛ и признаков поражения сосудов легких в раннем неонатальном периоде для последующей оценки риска формирования различных заболеваний дыхательной системы у детей в 2 года [180]. Другим примером может являться испанская предикторная модель. Данный инструмент разработан для оценки риска инвалидизации недоношенных с БЛД, ретинопатией и различными неврологическими нарушениями в возрасте 7 лет [192].

Таким образом, разработанные предикторные модели в рамках текущего исследования являются точными и эффективными инструментами для оценки риска формирования БЛД у недоношенных детей. Их внедрение в рутинную клиническую практику повысит эффективность лечения новорожденных на этапе выхаживания.

7.5 Заключение

По мере совершенствования системы выхаживания недоношенных детей и значительного повышения показателей их выживаемости прогрессивно увеличивается заболеваемость бронхолегочной дисплазией у

рассматриваемой категории пациентов. Данный диагноз в последующем нередко ассоциирован с долгосрочными респираторными и неврологическими нарушениями. Регрессионные модели являются полезными инструментами в медицине для улучшения прогнозирования и характеристики конкретных состояний.

Различные варианты прогнозирования с использование логистической регрессии могут способствовать выявлению недоношенных новорожденных с наибольшим риском развития бронхолегочной дисплазии. Такой подход дополнительно позволит разработать таргетные профилактические стратегии, ориентированные на каждого конкретного ребенка. Созданные в рамках текущего исследования предикторные модели формирования БЛД, основанные на результатах клинических и биохимических параметров, обладают высокой степенью чувствительности и специфичности. В связи с этим, они могут быть рекомендованы для внедрения в рутинную клиническую практику в отделениях неонатологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на значительные современные достижения в диагностике и лечении, распространенность бронхолегочной дисплазии (БЛД) у недоношенных детей и ассоциированная с ней смертность остаются высокими на протяжении длительного времени [98]. Чаще всего степень тяжести заболевания коррелирует с гестационным возрастом ребенка. По данным скандинавских исследователей, частота тяжелой бронхолегочной дисплазии колеблется от 20 до 25% у младенцев, рожденных на сроке менее 27–28 недель [109, 110]. Однако если гестационный возраст в исследовании повысить до 32 недель, частота развития тяжелой БЛД составляет 16%, согласно результатам работы, проведенной в Национальном институте детского здоровья и развития человека. Эти данные справедливы для детей массой тела менее 1000 г [106]. Кроме этого установлено, что новорожденные мужского пола более склонны к развитию тяжелой бронхолегочной дисплазии и ИВЛ [8]. В целом, это мультифакторное заболевания, имеющее сложные патофизиологические особенности. Кроме того, младенцы с тяжелой формой БЛД также предрасположены к множеству осложнений, требующих междисциплинарного вмешательства, которое начинается на этапе госпитализации и продолжается после выписки [98]. Наиболее часто встречаются такие сопутствующие патологии, как открытый артериальный проток, сепсис, некротический энтероколит. Обычно они ассоциированы с развитием БЛД тяжелой степени [154]. В связи с этим, раннее прогнозирование, быстрый старт профилактических мероприятий и персонифицированный подход являются основой терапевтической помощи недоношенным детям с БЛД. Такая тактика позволит улучшить выживаемость пациентов и их прогноз [98].

Целью нашего исследования было разработать модель прогнозирования и новый комплексный подход к ведению детей с

бронхолегочной дисплазией на основании выявленных клинико-лабораторных и молекулярно-генетических предикторов ее формирования.

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

1. Определить значимые клинико-анамнестические факторы формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

2. Установить значимые генетические маркеры, ассоциированные с формированием 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 прогностическую модель 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.

Начальный этап исследования включал оценку общих характеристик вошедших в исследование детей. В работу было отобрано 309 пациентов: 233 недоношенных ребенка первого года жизни и 76 недоношенных старше 1 года, сформировавших бронхолегочную дисплазию, не получавших комплексную реабилитацию с целью оценки нервно-

психического развития. Всей группе пациентов был проведен анализ клинических и анамнестических параметров. Были оценены: гендерная принадлежность, гестационный возраст и масса тела при рождении, введение препаратов сурфактанта, оценки по шкале APGAR, 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. Дополнительно были изучены такие биохимические показатели, как общий белок, альбумин, мочевина, креатинин, щелочная фосфатаза, холестерин, липопротеины высокой плотности, липопротеины низкой плотности, триглицериды. Помимо этого, всем обследованным пациентам были проведены эхокардиографические исследования с целью диагностики легочной гипертензии.

Далее была проведена оценка антропометрических данных: массы и длины тела с расчетом Z-scores к гестационному и постконцептуальному возрасту и оценка рационов питания. Также детально изучен состава тела (показатели жировой и безжировой массы) и остаточной емкости легких с применением метода воздушной плетизмографии;

На этапе молекулярно-генетического исследования выделялось 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 и иммуноферментный анализ биомаркеров ангиогенеза в сыворотке пациентов;

Кроме того, проведена оценка нервно-психического развития по методикам Г.В Пантюхина, К.Л Печора, Э.Л Фрухт и «ЯСЛИ» С. Б.

Лазуренко. Оценка степени приверженности родителей рекомендациям специалистов использована с адаптацией теста 4 -item, Medication Adherence Report Scale.

В результате проведенной работы было установлено, что неблагоприятные факторы, связанные с течением беременности, непосредственно не ассоциированы с формирование БЛД. В связи с полученными данными можно сделать вывод о том, что вероятно они могут являться именно причиной преждевременных родов, а не развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

При дальнейшем анализе лабораторных показателей было получено, что уровень гемоглобина был статистически значимо ниже у пациентов с бронхолегочной дисплазией (Me=111,5 г/л), чем у пациентов с РДС (Me=136,0 г/л) и без БЛД (Me=136 г/л; $p<0,001$). Выявленные изменения подтверждают существенную роль ранней анемии в развитии изучаемой патологии. Ранняя анемия недоношенных детей приводит к более тяжелой гипоксии и еще больше нарушает эритропоэз. Это обуславливает большую потребность в респираторной терапии и, таким образом, влияет на формирование БЛД [188].

Кроме того, наиболее высокие уровни лейкоцитов выявлены у пациентов с респираторным дистресс-синдромом в активной стадии. Это связано с особенностями раннего неонатального периода и, возможно, с развитием воспалительных реакций на инфекционного процесса у недоношенных [189]. Аналогичные изменения были отмечены при сравнении абсолютных чисел нейтрофилов и моноцитов. Данная разница была статистически значима ($p<0,001$)). При сравнительном анализе уровня лимфоцитов и С-реактивного белка статистически значимой разницы между группами выявлено не было. Таким образом, искусственная вентиляция легких в данном случае может выполнять роль индуктора развивающейся системной воспалительной реакции. Маркером

этого процесса может являться активация клеточного звена иммунитета и фагоцитоза [189].

Далее было изучено влияние респираторной поддержки на развитие бронхолегочной дисплазии. Важно, что в группе детей с БЛД из 176 пациентов 91% (n=160), нуждались в проведении респираторной терапии с использованием традиционной ИВЛ, при этом половине потребовалась ВЧ ИВЛ (n=88). Неинвазивная ИВЛ методом CPAP также была необходима практически всем пациентам – (n=158; 90%). После проведения ИВЛ различными способами сохранялась зависимость от кислорода и необходимость в различных методах дополнительной дотации увлажненного кислорода у 97% новорожденных данной группы.

В группе детей без диагностированной БЛД, наоборот, практически все пациенты обошлись применением неинвазивной вентиляции легких (методом CPAP) – 84% (n=59). ИВЛ потребовалась лишь трети больных (n=25; 36%). Необходимость использования ВЧ ИВЛ отмечена у 6 пациентов указанной группы (9%) до 28 дней жизни. Важно, что практически половина детей этой группы вообще не нуждалась в инвазивной ИВЛ. Однако им требовалась дополнительная оксигенация через лицевую маску или назальные канюли (n=30; 43%). Для сравнения, в группе пациентов, сформировавших БЛД, было зарегистрировано только 14 таких пациентов (8%).

Таким образом, при сравнении продолжительности проведения различных видов респираторной поддержки между группами пациентов получены статистически значимые различия. Данная информация согласуется с общемировыми представлениями о важнейшей роли респираторной терапии в развитии БЛД.

При проведении полноэкзомного секвенирования недоношенных детей, рожденных до 37-й недели гестационного возраста, сформировавших БЛД было установлено 9 генетических вариантов, которые могли бы являться наиболее значимыми для формирования

изучаемой патологии. Четыре показатели продемонстрировали статистическую достоверность в ходе текущей работы.

В первую очередь, нуклеотидный вариант rs12489516 в гене CPA3 значимо чаще встречался у пациентов не сформировавших БЛД (p= 0,03). Таким образом, его можно отнести к протективным факторам, носители которых обладают пониженным риском развития бронхолегочной дисплазии. Шансы её формирования у пациентов с данным генетическим вариантом ниже в 4,7 раза (ОШ = 4.7 ДИ95% [1,05, 44,3]).

Кроме того, особое значение имел нуклеотидный вариант rs45488997 в гене CCN2. Его представленность была выше у пациентов, которым была диагностирована бронхолегочная дисплазия (p=0,023). Таким образом, данный нуклеотидный вариант относится к факторам повышенного риска формирования заболевания. Шансы развития бронхолегочной дисплазии у пациентов с выявленным генетическим вариантом выше в 1,5 раза (ОШ = 1,5, (ДИ95% [1,075, 5,184])). Более того, было установлено, что распространенность нуклеотидного варианта rs45488997 в гене CCN2 среди пациентов с бронхолегочной дисплазией также значимо выше по сравнению с общей российской популяцией (p=0,005). Ранее в экспериментальных моделях в ходе различных работ в разных странах мира также было подтверждено влияние CCN2 на формирование бронхолегочной дисплазии [222].

Также стоить отдельно отметить нуклеотидные варианты rs5744174 в гене TLR5 и rs2476601 в гене PTPN22. Они статистически значимо реже выявлялись у пациентов исследуемой группы по сравнению с общепопуляционными показателями (p=0,03 и p=0,003 соответственно), что требует их дальнейшего изучения.

Таким образом, молекулярно-генетическое исследование также является перспективным направлением в изучении механизмов формирования БЛД и прогнозировании развития заболевания.

В текущем исследовании методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови также были определены и сопоставлены между исследуемыми группами концентрации наиболее значимых для формирования БЛД биомаркеров ангиогенеза. К ним относятся Ангиопоэтин-1, Ангиопоэтин-2, Молекула адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток 1, Тромбоцитарный фактор роста ВВ, Фактор роста эндотелия сосудов А, Фактор роста эндотелия сосудов D, Тромбоспондин-1, Трансформирующий фактор роста бета, Интерлейкин-8, Фактор роста соединительной ткани, Фактор роста фибробластов 10. Все изученные в работе биологические маркеры характеризуются разнонаправленными функциями и при взаимодействии они могут усиливать, либо наоборот ослабевать действия друг друга.

По результатам проведенной научно-исследовательской работы удалось определить 6 наиболее значимых биомаркеров ангиогенеза, которые показали статистическую значимость при использовании для прогнозирования отсутствия развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. К ним относятся: ангиопоэтин-1, ангиопоэтин-2, тромбоцитарный фактор роста ВВ, молекула клеточной адгезии тромбоцитов/эндотелия, а также факторы роста эндотелия сосудов А и D. Для ангиопоэтина-1, ангиопоэтина-2, тромбоцитарного фактора роста ВВ и фактора роста эндотелия сосудов А были выявлены диагностические концентрации в сыворотке крови, позволяющие подтверждать или опровергать заболевание у пациентов старше 28 суток жизни.

Полученные клинические и биохимические данные позволили разработать математическую модель прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с РДС. При учете таких клинических параметров, как гестационный возраст, масса тела при рождении (грамм), длительности ИВЛ и CPAP (дни) было выявлено, что шансы формирования БЛД уменьшались в 1,48 раз при увеличении

гестационного возраста на 1 неделю и в 1,002 раза при увеличении массы тела при рождении на 1 грамм. В то же время шансы формирования БЛД увеличивались в 1,16 раз при увеличении длительности ИВЛ на 1 день и в 1,29 раз при увеличении длительности неинвазивной вентиляции легких (CPAP) на 1 день. Данная прогностическая модель является общедоступной и может быть легко интегрирована в рутинную клиническую практику.

При включении в прогностическую модель биомаркеров ангиогенеза также были получены значимые результаты. В частности, шансы формирования БЛД уменьшались при увеличении концентрации маркеров в сыворотке крови на 1 пг/мл: VEGF-A - в 1,01 раза, ANGPT1 - в 1,00026 раза, PDGF-BB - в 1,0003 раза, PECAM-1 - в 1,0004 раза. При увеличении ANGPT2 на 1 пг/мл шансы формирования БЛД, наоборот, увеличивались в 1,001 раза. Данные модели были апробированы в реальных клинических ситуациях и подтвердили свою предиктивную эффективность.

Помимо этапа прогнозирования заболевания также немаловажную роль играет нутритивная поддержка недоношенного новорожденного. Это оказывает положительное влияние не только на дыхательную функцию, но и на другие коморбидные патологии. В ходе проведенной работы рекомендован новый способ повышения пищевой ценности рационов детей с БЛД за счет ведения в их состав 100% СЦТ в виде масла. При выхаживании недоношенных детей с БЛД необходимо учитывать существующее противоречие между их повышенными потребностями в нутриентах и энергии и необходимостью ограничения объема вводимой жидкости, обусловленные основным заболеванием. Данный инновационный подход позволил достоверно увеличить жировую составляющую и калорийность рационов без увеличения его объема.

В частности, в ходе наблюдения была отмечена положительная динамика массо-ростовых индексов. Кроме того, процентное содержании жировой массы также значимо увеличивалось, однако оставалось в рамках

референсных значений. Таким образам, установлено положительное влияние включения СЦТ в рационы питания на физическое развитие детей с БЛД.

Дополнительное использованием метода воздушной плетизмографии для оценки остаточной емкости легких продемонстрировало статистически значимое увеличение их объема. Следовательно, можно высказать предположение о том, что обогащение питания СЦТ также может оказать положительное влияние и на формирование легочной ткани.

Важно отметить, что дополнительное введение СЦТ в рационы питания недоношенных детей, не оказало негативного влияния на уровень биохимических показателей, характеризующих жировой и белковый обмен в рамках проведенного исследования.

Важным этапом реабилитации детей с БЛД является психолого-педагогическая помощь. Она должна включать в себя не только ребенка, но и родителей. При изучении недоношенных детей в рамках текущего исследования нервно-психическое развитие можно было охарактеризовать как незрелость безусловно-рефлекторных ответов. Анализ психолого-педагогических данных в динамике продемонстрировал, что психическое развитие детей реализовывалось по одному из двух вариантов: с отставанием психического развития и значительным отставанием психического развития. В динамике степень отклонения от показателей возрастного норматива в каждой группе увеличилась.

Параллельно с психолого-педагогической оценкой недоношенных детей был проведен мониторинг психологического состояния и комплаентности родителей детей основной группы (n=120). Обследование было организовано в начале, середине и конце раннего возраста (6, 12 и 24 мес.).

Изучение психологического состояния матерей новорожденных основной группы в 6 месяцев продемонстрировало, что абсолютное большинство из них находятся в неблагоприятном (15%) и неустойчивом

(75%) психологическом состоянии. Чаще это было характерно для родителей детей с более тяжелой патологией ЦНС (до 40% случаев).

В то же время высокий уровень приверженности лечению был зарегистрирован только у 13% матерей, находящихся в относительно стабильном и устойчивом психологическом состоянии. По данным проведенного исследования этим женщинам требовалось меньше времени на адаптацию к условиям госпитализации и режиму лечения. Они проявляли инициативу в общении с медицинским персоналом по вопросам ухода и режиму лечения, а также, при необходимости, запрашивали помощь. Кроме того, эти женщины были внимательны к изменениям психофизического состояния малыша и при возникновении опасений незамедлительно сообщали о них лечащему врачу.

Кроме этого, наблюдалась статистически значимая связь между психологическим состоянием близкого взрослого и психофизическим состоянием недоношенного ребенка ($p<0.01$; $\chi 2 = 18.516$).

Таким образом, бронхолегочная дисплазия является комплексным заболеванием, требующим раннего начала лечебных и профилактических мероприятий. В тактике ведения такого ребенка необходимо учитывать не только клинические параметры и адекватное назначение лекарственной терапии и респираторной поддержки, но и данные прогностического подхода, ориентируясь на которые возможно выбрать наиболее подходящую стратегию для каждого конкретного пациента. Кроме этого, важную роль необходимо отвести адекватному питанию, что может способствовать стабилизации и положительной динамике не только основной патологии, но и коморбидных состояний. Более того, в настоящее время остаётся недооцененной важность психологической помощи и поддержки матерей для повышения комплаентности и приверженности к лечению детей.

Бронхолегочная дисплазия является одной из самый распространенных патологий в клинической практике врача-неонатолога. Почти 80% младенцев, родившихся на 22–24 неделе беременности, имеют данный диагноз. Среди детей, рожденных в более поздние сроки (на 28 неделе гестации), формируют БЛД только 20%. Также установлено, что у недоношенных детей с БЛД 95% имеют ОНМТ при рождении. К другим перинатальным факторам риска можно отнести задержку развития плода, мужской пол, наличие хориоамнионита. Кроме того, существуют расовые и этнические особенности. Также определенную роль играет фактор курения.

Несмотря на длительный период изучения вопросов формирования БЛД у недоношенных детей, в настоящее время сохраняется большое число нерешенных задач в тактике ведение данной категории пациентов. В первую очередь, ключевую роль играет этап прогнозирования данного заболевания у каждого конкретного недоношенного ребенка. Нередко в реально врачебной практике при изначально схожих клинический параметрах наблюдается диаметрально противоположный исход болезни. В связи с этим, очевидно, что оценка стандартных клинических показателей является недостаточной для формирования заключения о дальнейшей тактике ведения ребенка.

Учитывая мультифакториальность природы БЛД, важно также принимать во внимание молекулярно-генетические особенности пациента. К данным показателям можно отнести такие генетические маркеры, как CPA3 и CCN2. В рамках проведенной научной работы нуклеотидный вариант rs12489516 в гене CPA3 значимо чаще встречался у пациентов несформировавших БЛД (p= 0,03). Установлено, что шансы сформировать БЛД у пациентов с данным генетическим вариантом ниже в 4,7 раза (ОШ = 4.7 ДИ95% [1,05; 44,3]). В то же время нуклеотидный вариант rs45488997 в гене CCN2, наоборот, ассоциирован с повышенным риском развития бронхолегочной дисплазии. Более того, распространенность нуклеотидного

варианта rs45488997 в гене CCN2 также была достоверно выше среди пациентов с бронхолегочной дисплазией по сравнению с общей российской популяцией (p=0,005). Выделенные в настоящем исследовании нуклеотидные варианты в последующем могут быть использованы для разработки комплексной предикторной модели для определения недоношенных детей с повышенным риском формирования заболевания.

В будущем генетический профиль недоношенных новорожденных возможно будет соотносить с оценкой клинических показателей, а также данных лабораторного исследования для прогностической оценки развития БЛД и её тяжести в качестве стандарта оказания медицинской помощи. Это позволит пересмотреть не только профилактическую, но и лечебную тактику в отношении данной категории детей.

Кроме того, помимо оценки молекулярно-генетического профиля, в настоящее время активно проводятся научные исследования в области изучения глубоких механизмов нарушения альвеологенеза при формировании структуры легочной ткани у недоношенных. Основой для таких работ является тот факт, что нарушение этого процесса неразрывно связано с изменением этапов ангиогенеза сосудов легких, потому что для обеспечения эффективного газообмена необходима полноценно сформированная капиллярная сеть

По результатам проведенной научно-исследовательской работы было выделено 6 наиболее значимых биомаркеров ангиогенеза. Они продемонстрировали статистическую значимость при использовании для последующего прогнозирования формирования БЛД у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. К ним относятся: ангиопоэтин-1, ангиопоэтин-2, тромбоцитарный фактор роста ВВ, молекула клеточной адгезии тромбоцитов/эндотелия, а также факторы роста эндотелия сосудов A и D.

Для некоторых ангиогенных факторов, в частности ангиопоэтин-1, ангиопоэтин-2, тромбоцитарный фактор роста ВВ, также фактор роста

эндотелия сосудов А, также были выявлены диагностические концентрации в сыворотке крови, позволяющие подтверждать или опровергать заболевание у пациентов старше 28 суток жизни. Полученные данные позволили включить эти биомаркеры в разработанную математическую модель прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с РДС.

Таким образом, была разработана математическая прогностическая модель для оценки риска формирования БЛД у недоношенных детей. К значимым факторам были отнесены гестационный возраст, массы тела при рождении (грамм), длительность ИВЛ и CPAP (дни). Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$) и может быть интегрирована в рутинную клиническую практику любого отделения, оказывающего помощь недоношенным новорожденным, так как не требует дополнительного дорогостоящего оборудования для проведения расчётов.

Кроме того, дополнительно было определено увеличение прогностического эффекта при взаимодействии нескольких биомаркеров ангиогенеза. К ним относятся VEGF-A, пг/мл, ANGPT2, пг/мл, ANGPT1, PDGF-BB, пг/мл, PECAM-1, пг/мл. Полученная на основании этих данных прогностическая модель также являлась статистически значимой ($p < 0,001$) и может быть рекомендована для внедрения в специализированных стационарах.

Несмотря на важность этапа прогнозирования, немаловажную роль также играет выхаживание таких детей. Комплексный подход к изучению нутритивного статуса при развитии БЛД, заключавшийся в оценке клинических данных, антропометрических показателей и их индексов, результатов биохимических и инструментальных методов исследования, позволил установить значимое положительное влияние включения жирового модуля в виде СЦТ в рационы питания недоношенных новорожденных. Его эффективность продемонстрирована как при

обогащении материнского молока, так и специализированных смесей. Повышение содержания жира и общей калорийности рациона даже на фоне ограниченного объема питания у новорожденных с бронхолегочной дисплазией обеспечило не только положительную динамику антропометрических показателей и увеличение количества тощей массы без избыточного накопления жировой составляющей, но и увеличение объема легких. Данный подход является важным шагом к дальнейшей оптимизации этапа выхаживания данной группы пациентов.

Кроме того, значимым аспектом является психологическая поддержка родителей ребенка с БЛД. В ходе проведенного исследования подтвержден тот факт, что готовность к сотрудничеству и комплаентность формируются в процессе систематического сотрудничества специалистов медицинского и психолого-педагогического профилей с родителями в ходе реализации лечебного процесса и реабилитации. В частности, было установлено, что большинство матерей в отделении патологии новорожденных имеют неблагоприятное либо неустойчивое психологическое состояние и нуждаются в неотложной психологической помощи. Диагностика родителей на разных этапах лечения и реабилитации недоношенного ребенка позволила охарактеризовать их эмоциональное состояние и оказать дифференцированную помощь. Важно, что ранняя психологическая поддержка оптимизировала процесс адаптации матерей к ситуации пребывания с недоношенным ребенком в стационаре. Кроме того, это позволило предупредить возможное нарастание психоэмоциональных трудностей и помогало женщине более полноценно реализоваться в роли матери.

В итоге достаточный уровень комплаентности позволяет родителям, находясь в неблагоприятном/неустойчивом состоянии, конструктивно взаимодействовать со специалистами. В частности, они своевременно обращаются за помощью и поддержкой, тем самым более результативно справляются со своими обязанностями. Именно полноценная

вовлеченность родителей в процесс реабилитации способствовала более успешному её исходу.

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 ВВ 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-ВВ 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-ВВ, 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 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

ИФН-γ – интерферон-гамма

ЛГ – легочная гипертензия

НМТ – низкая масса тела

ОНМТ – очень низкая масса тела

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОФВ1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду

ОШ – отношение шансов

ПКВ – постконцептуальный возраст

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденных

РСВ – респираторно-синцитиальный вирус

ФПН – фетоплацентарная недостаточность

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

Ang (angiopoietin) – ангиопоэтин

Biphasic (Biphasic Positive Airway Pressure) – вентиляция с двухфазным 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

MHC (major histocompatibility complex) – главный комплекс гистосовместимости

MIF (macrophage migration inhibitory factor) – фактор, ингибирующий миграцию макрофагов

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

NIPPV (non-invasive positive pressure ventilation) – неинвазивная вентиляция

с положительным давлением

NOS (NO-synthase) – синтаза оксида азота

PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны

PEDF (pigment epithelium-derived factor) – фактор дифференцировки пигментного эпителия

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

Список литературы

1. Антонов А. Г., Бойцова Е. В., Володин Н. Н. и др. Проект протокола по диагностике, профилактике и лечению бронхолегочной дисплазии 2014. № 1. С. 161- 175.

2. Ариповский А. В., Титов В. Н. Физиология среднецепочечных жирных кислот. Физиология, особенности метаболизма и применение в клинике // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 6. С. 3–10.

3. Баранов А. А. [и др.]. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией // Педиатрическая фармакология. 2016. № 4 (13). С. 319–333.

4. Басаргина М. А. [и др.]. Ранняя диагностика бронхолегочной дисплазии: актуальный вектор научных исследований // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021. № 1. С. 90–99.

5. Бахметьева О. Б. [и др.]. Значение респираторной поддержки в формировании бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных детей с функционирующим артериальным протоком // Доктор.Ру. 2021. № 10 (20). С. 31–34.

6. Белоусова Т. В., Скворцова В. А. Методическое пособие для врачей педиатров. Диспансерное наблюдение на педиатрическом участке за детьми, родившимися недоношенными / Т. В. Белоусова, В. А. Скворцова, 2022. 22–24 с.

7. Беляшова М. А., Овсянников Д. Ю., Огородова Л. М. Молекулярно-генетические механизмы развития бронхолегочной дисплазии // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2015. № 3 (9). С. 50–68.

8. Бондарь В. А. Клинико-генетические особенности развития новой формы бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей 2022.

9. Бондарь В. А. [и др.]. Роль генетических предикторов в доклинической диагностике бронхолёгочной дисплазии // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2022. № 1. С. 5–9.

10. Буслаева А. С., Венгер А. Л., Лазуренко С. Б. Задачи психологической помощи тяжело больному ребенку и его родителям // Культурно-историческая психология. 2016. № 1 (12). С. 56–65.

11. Вайнштейн Н. П. [и др.]. Выбор нутритивной поддержки недоношенных детей на амбулаторном этапе 2012. № 6. С. 88–96.

12. Володин Н. Н., Дягтерев Д. Н., Албегова М. Б. Неонатология: национальное руководство / Н. Н. Володин, Д. Н. Дягтерев, М. Б. Албегова, 2-е изд., ГЭОТАР.Медиа, 2023. 253 с.

13. Выготский Л. С. Развитие высших психических функций / Л. С. Выготский, Москва: АПН РСФСР, 1960. 450 с.

14. Выготский Л. С. Основы дефектологии – Собр. соч. в 6-ти т. под редакцией Т.А. Власовой / Л. С. Выготский, Москва: Педагогика, 1983. 368 с.

15. Грошева Е. В., Рюмина И. И., Нароган М. В. Выбор энтерального продукта для вскармливания недоношенных детей 2014. № 2. С. 49–52.

16. Давыдова И. В. [и др.]. Профилактические стратегии на этапах формирования и течения бронхолегочной дисплазии 2014. № 2 (11). С. 34.

17. Дудина К. Р. [и др.]. Ассоциация полиморфизма генов белков сурфактанта у больных гриппом // Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology. 2015. № 6 (92). С. 71–77.

18. Красногорский Н. И. Высшая нервная деятельность ребенка / Н. И. Красногорский, Ленингр. отд-ние,: Ленинград: Медгиз., 1958. 320 с.

19. Лазуренко С. Б. Диагностика психологического возраста детей первых трех лет жизни. Методика «ЯСЛИ» / С. Б. Лазуренко, Москва: АдамантЪ, 2014. 272 с.

20. Лазуренко С. Б. Психическое развитие детей с нарушениями здоровья в раннем возрасте / С. Б. Лазуренко, Логомаг, 2015. 256 с.

21. Лазуренко С. Б. Ранняя психолого-педагогическая абилитация детей с ограниченными возможностями здоровья / С. Б. Лазуренко, Москва: Наука, 2022. 394 с.

22. Лазуренко С. Б., Павлова Н. Н. Организация психолого-педагогической помощи новорожденному ребенку с перинатальным поражением ЦНС в стационаре второго этапа выхаживания 2012. № 3. С. 49–57.

23. Межрегиональная ассоциация неонатологов Клинические рекомендации. Энтеральное вскармливание недоношенных детей. // 2015.

24. Меняйло М. В. [и др.]. Роль интерлейкина-8 в непосредственной регуляции функциональной активности Т-лимфоцитов // Медицинская иммунология. 2017. № 5 (19). С. 529–536.

25. Москаленко С. А., Шувалова Ю. А., Каминный А. И. Роль системы интерлейкина-6 в развитии атеросклероза // Атеросклероз и дислипидемии. 2020. № 39 (2). С. 5–11.

26. Овсянников Д. Ю. [и др.]. Бронхолегочная дисплазия / Д. Ю. Овсянников, Н. А. Геппе, А. Б. Малахов, Д. Н. Дегтярев, Москва:, 2020. 175 с.

27. Овсянников Д. Ю., Ахведиани С. Д. Нарушения питания и нутритивная поддержка у детей с бронхолегочной дисплазией 2016. № 1. С. 55–73.

28. Овсянников Д. Ю., Савва Н. Н., Жесткова М. А. Тяжелая бронхолегочная дисплазия: Медицинское сопровождение на дому / Д. Ю. Овсянников, Н. Н. Савва, М. А. Жесткова, Москва: «Проспект», 2020. 120 с.

29. Орбели Л. А. Об эволюционном принципе в физиологии / Л. А. Орбели, Избранные труды-е изд., Л.: Наука, 1969. 132 с.

30. Павлинова Е. Б., Сахипова Г. А. Бронхолегочная дисплазия у недоношенных детей: актуальность проблемы // Доктор.Ру. № 133 (4). С. 34–38.

31. Павлова Н. Н. Выявление особенностей психического развития у детей первого полугодия жизни с последствиями перинатального поражения ЦНС // Дефектология. 2019. № 1. С. 3–13.

32. Панина О. С. [и др.]. Роль фортификаторов грудного молока в постнатальном питании недоношенных детей // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2014. № 2 (4). С. 60–63.

33. Пожарищенская В. К. [и др.]. Клинико-анамнестические и молекулярно-генетические факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2019. № 6 (98). С. 78–85.

34. Рудько А. С. [и др.]. Влияние фактора роста эндотелия сосудов на ангиогенез и нейрогенез // Вестник офтальмологии. 2017. № 3 (133). С. 75.

35. Рюмина И. И. [и др.]. Использование международных стандартов роста для оценки физического развития новорожденных и недоношенных детей // Неонатология: новости, мнения, обучение. № 2 (11). С. 48–52.

36. Селиверстова А. А. [и др.]. Механизмы развития легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией // Доктор.Ру. 2022. № 7 (21). С. 6–11.

37. Селиверстова А. А. [и др.]. Биомаркеры нарушения ангиогенеза при формировании бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2023. № 2. С. 56–59.

38. Скворцова В. А. [и др.]. Вскармливание недоношенных детей // Доктор.Ру. 2009. № 1. С. 45–51.

39. Скворцова В. А. [и др.]. Особенности нутритивного статуса недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в первом полугодии жизни 2021. № 4 (100).

40. Смирнов И. Е. [и др.]. Маркеры фиброзирования при хронической бронхолегочной патологии у детей // Российский педиатрический журнал. 2015. № 1 (18). С. 14–20.

41. Стребелева Е. А. Дети-сироты: консультирование и диагностика развития / Е. А. Стребелева, Москва: Полиграф-сервис, 1998. 329 с.

42. Тийс Р. П., Осипова Л. П. Интерлейкин-6: его роль в организме, генетический полиморфизм и значение при некоторых заболеваниях (литературный обзор) // Медицинская генетика. 2022. № 1 (21). С. 14–27.

43. Тишко В. В. [и др.]. Роль молекул клеточной адгезии и антипролиферативного покрытия в развитии рестеноза коронарного стента // Атеросклероз и дислипидемии. 2021. № 1. С. 30–41.

44. Тополянская С. В. Фактор роста соединительной ткани в норме и патологии // Архивъ внутренней медицины. 2020. № 4 (54) (10). С. 254–261.

45. ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. / ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва:, 2019. 112 с.

46. Хиштилова П. Б., Сергиенко Д. Ф. Влияние полиморфизма rs721917 гена SFTPD на течение и исходы бронхолегочной дисплазии у детей // Фарматека. 2020. № 9. С. 63–67.

47. Шевченко О. П. [и др.]. Факторы роста эндотелия сосудов при отторжении трансплантированного сердца // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. № 2 (17). С. 23–29.

48. Щелованов Н. М. Развитие и воспитание ребенка от рождения до трех лет. / Н. М. Щелованов, Москва: Просвещение, 1969. 181 с.

49. Abbasi Z. [и др.]. Association of PTPN22 rs2476601 Polymorphism with Rheumatoid Arthritis and Celiac Disease in Khuzestan Province, Southwestern Iran // Iranian Biomedical Journal. 2017. № 1 (21). С. 61–66.

50. Abdel-Latif M. [и др.]. Терапия сурфактантом через тонкий катетер у недоношенных новорожденных с респираторным дистресс□синдромом или с риском его развития 2021. № 5 (5). С. CD011672.

51. Abdellatif M. A. K. [и др.]. Genetic and Biochemical Predictors of Neonatal Bronchopulmonary Dysplasia // Journal of Pediatric Genetics. 2022. № 3 (11). С. 173–178.

52. Adams J. C., Lawler J. The thrombospondins // The international journal of biochemistry & cell biology. 2004. № 6 (36). С. 961–968.

53. Adams J. C., Lawler J. The Thrombospondins // Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2011. № 10 (3). С. a009712.

54. Adzhubei I. A. [и др.]. A method and server for predicting damaging missense mutations // Nature Methods. 2010. № 4 (7). С. 248–249.

55. Agaimy A. [Sinonasal neoplasms: Update from the WHO 2022] // Pathologie (Heidelberg, Germany). 2023. № 4 (44). С. 233–239.

56. Aghai Z. H. [и др.]. Angiopoietin 2 concentrations in infants developing bronchopulmonary dysplasia: attenuation by dexamethasone // Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association. 2008. № 2 (28). С. 149–155.

57. Ahmad A. [и др.]. Benefits of pre-, pro- and Syn-biotics for lung angiogenesis in malnutritional rats exposed to intermittent hypoxia // American Journal of Translational Research. 2014. № 5 (6). С. 459–470.

58. Akula S. [и др.]. Analysis of the mast cell expressed carboxypeptidase A3 and its structural and evolutionary relationship to other vertebrate carboxypeptidases // Developmental & Comparative Immunology. 2022. (127). С. 104273.

59. Alapati D. [и др.]. Connective Tissue Growth Factor Antibody Therapy Attenuates Hyperoxia-Induced Lung Injury in Neonatal Rats // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 2011. № 6 (45). С. 1169–1177.

60. Alejandre-Alcázar M. A. [и др.]. Hyperoxia modulates TGF-beta/BMP signaling in a mouse model of bronchopulmonary dysplasia // American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology. 2007. № 2 (292). С. L537-549.

61. Allen J. [и др.]. Statement on the care of the child with chronic lung disease of infancy and childhood // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2003. № 3 (168). С. 356–396.

62. Alshaikh B. N. [и др.]. The Role of Dietary Fats in the Development and Prevention of Necrotizing Enterocolitis // Nutrients. 2022. № 1 (14). С. 145.

63. Álvarez-Fuente M. [и др.]. Preventing bronchopulmonary dysplasia: new tools for an old challenge // Pediatric Research. 2019. № 4 (85). С. 432–441.

64. Amatya S. [и др.]. Single Nucleotide Polymorphisms Interactions of the Surfactant Protein Genes Associated With Respiratory Distress Syndrome Susceptibility in Preterm Infants // Frontiers in Pediatrics. 2021. (9).

65. Ambalavanan N. [и др.]. Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure // Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association. 2008. № 6 (28). С. 420–426.

66. Armitage L. H., Wallet M. A., Mathews C. E. Influence of PTPN22 Allotypes on Innate and Adaptive Immune Function in Health and Disease // Frontiers in Immunology. 2021. (12).

67. Arora S. [и др.]. TLRs in pulmonary diseases // Life Sciences. 2019. (233). С. 116671.

68. Arsenault A. B. [и др.]. Dietary Supplementation with Medium-Chain Triglycerides Reduces Candida Gastrointestinal Colonization in Preterm Infants // The Pediatric infectious disease journal. 2019. № 2 (38). С. 164–168.

69. Arslanoglu S. [и др.]. Fortification of Human Milk for Preterm Infants: Update and Recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on Human Milk Fortification // Frontiers in Pediatrics. 2019. (7). С. 76.

70. Aschner J. L., Bancalari E. H., McEvoy C. T. Can We Prevent Bronchopulmonary Dysplasia? // The Journal of pediatrics. 2017. (189). С. 26–30.

71. Atiakshin D. [и др.]. Carboxypeptidase A3—A Key Component of the Protease Phenotype of Mast Cells // Cells. 2022. № 3 (11). С. 570.

72. Baier R. J., Loggins J., Kruger T. E. Interleukin-4 and 13 concentrations in infants at risk to develop Bronchopulmonary Dysplasia // BMC pediatrics. 2003. (3). С. 8.

73. Barbitoff Y. A. [и др.]. Expanding the Russian allele frequency reference via cross-laboratory data integration: insights from 7,452 exome samples // 2021.

74. Beenken A., Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy // Nature reviews. Drug discovery. 2009. № 3 (8). С. 235–253.

75. Belfort M. [и др.]. Macronutrient Intake from Human Milk, Infant Growth, and Body Composition at Term Equivalent Age: A Longitudinal Study of Hospitalized Very Preterm Infants // Nutrients. 2020. № 8 (12). С. 2249.

76. Benjamin J. T. [и др.]. FGF-10 is decreased in bronchopulmonary dysplasia and suppressed by Toll-like receptor activation // American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology. 2007. № 2 (292). С. L550-558.

77. Bersani I., Speer C. P., Kunzmann S. Surfactant proteins A and D in pulmonary diseases of preterm infants // Expert Review of Anti-infective Therapy. 2012. № 5 (10). С. 573–584.

78. Bhandari A., Carroll C., Bhandari V. BPD Following Preterm Birth: A Model for Chronic Lung Disease and a Substrate for ARDS in Childhood // Frontiers in Pediatrics. 2016. (4). С. 60.

79. Bhandari V. [и др.]. Hyperoxia causes angiopoietin 2–mediated acute lung injury and necrotic cell death // Nature medicine. 2006. № 11 (12). С. 1286–1293.

80. Bhatt A. J. [и др.]. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2001. № 10 Pt 1 (164). С. 1971–1980.

81. Biniwale M. A., Ehrenkranz R. A. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia // Seminars in Perinatology. 2006. № 4 (30). С. 200–208.

82. Brunton J. A., Saigal S., Atkinson S. A. Growth and body composition in infants with bronchopulmonary dysplasia up to 3 months corrected age: a randomized trial of a high-energy nutrient-enriched formula fed after hospital discharge // The Journal of Pediatrics. 1998. № 3 (133). С. 340–345.

83. Budding K. [и др.]. The Autoimmune-Associated Single Nucleotide Polymorphism Within PTPN22 Correlates With Clinical Outcome After Lung Transplantation // Frontiers in Immunology. 2019. (9). С. 3105.

84. Calthorpe R. J. [и др.]. Complex roles of TGF-β signaling pathways in lung development and bronchopulmonary dysplasia // American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology. 2023. № 3 (324). С. L285–L296.

85. Carnielli V. P. [и др.]. Conversion of octanoic acid into long-chain saturated fatty acids in premature infants fed a formula containing medium-chain triglycerides // Metabolism. 1994. № 10 (43). С. 1287–1292.

86. Carnielli V. P. [и др.]. Medium-chain triacylglycerols in formulas for preterm infants: effect on plasma lipids, circulating concentrations of medium-chain fatty acids, and essential fatty acids // The American journal of clinical nutrition. 1996. № 2 (64). С. 152–158.

87. Chao C.-M. [и др.]. Impact of Fgf10 deficiency on pulmonary vasculature formation in a mouse model of bronchopulmonary dysplasia // Human Molecular Genetics. 2019. № 9 (28). С. 1429–1444.

88. Chao C.-M. [и др.]. Targeting Bronchopulmonary Dysplasia-Associated Pulmonary Hypertension (BPD-PH): Potential Role of the FGF Signaling Pathway in the Development of the Pulmonary Vascular System // Cells. 2020. № 8 (9). С. 1875.

89. Chen J., Aronow B. J., Jegga A. G. Disease candidate gene identification and prioritization using protein interaction networks // BMC bioinformatics. 2009. (10). С. 73.

90. Chen S. [и др.]. CTGF disrupts alveolarization and induces pulmonary hypertension in neonatal mice: implication in the pathogenesis of severe bronchopulmonary dysplasia // American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2011. № 3 (300). С. L330–L340.

91. Chou F.-S. [и др.]. Oxygenation index in the first three weeks of life is a predictor of bronchopulmonary dysplasia grade in very preterm infants // BMC pediatrics. 2023. № 1 (23). С. 18.

92. Cingolani P. [и др.]. A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff // Fly. 2012. № 2 (6). С. 80–92.

93. Clarke F. [и др.]. Protein tyrosine phosphatase PTPN22 is dispensable for dendritic cell antigen processing and promotion of T-cell activation by dendritic cells // PLOS ONE. 2017. № 10 (12). С. e0186625.

94. Collaco J. M. [и др.]. Perinatal Inflammatory Biomarkers and Respiratory Disease in Preterm Infants // The Journal of Pediatrics. 2022. (246). С. 34-39.e3.

95. Cooke R. Nutrition of preterm infants after discharge // Annals of Nutrition & Metabolism. 2011. (58 Suppl 1). С. 32–36.

96. Cooke R. J. [и др.]. Feeding preterm infants after hospital discharge: growth and development at 18 months of age // Pediatric Research. 2001. № 5 (49). С. 719–722.

97. Cristofalo E. A. [и др.]. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants // The Journal of Pediatrics. 2013. № 6 (163). С. 1592-1595.e1.

98. Cui X., Fu J. Early prediction of bronchopulmonary dysplasia: can noninvasive monitoring methods be essential? // ERJ Open Research. 2023. № 2 (9). С. 00621–02022.

99. Dakshinamurti S. Thrombospondin in the Puzzle of Bronchopulmonary Dysplasia // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2022. № 6 (205). С. 610–612.

100. D'Angio C. T., Maniscalco W. M. The role of vascular growth factors in hyperoxia-induced injury to the developing lung // Frontiers in Bioscience: A Journal and Virtual Library. 2002. (7). С. d1609-1623.

101. Danopoulos S., Shiosaki J., Al Alam D. FGF Signaling in Lung Development and Disease: Human Versus Mouse // Frontiers in Genetics. 2019. (10). С. 170.

102. De Paepe M. E. [и др.]. Endoglin (CD105) Up-regulation in Pulmonary Microvasculature of Ventilated Preterm Infants // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2008. № 2 (178). С. 180–187.

103. De Paepe M. E., Greco D., Mao Q. Angiogenesis-related gene expression profiling in ventilated preterm human lungs // Experimental Lung Research. 2010. № 7 (36). С. 399–410.

104. Duan J. [и др.]. Association between anemia and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants // Scientific Reports. 2016. № 1 (6). С. 22717.

105. Dutta S. [и др.]. Guidelines for Feeding Very Low Birth Weight Infants // Nutrients. 2015. № 1 (7). С. 423–442.

106. Ehrenkranz R. A. [и др.]. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia // Pediatrics. 2005. № 6 (116). С. 1353–1360.

107. Embleton N. D. [и др.]. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts // Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition. 2023. № 2 (76). С. 248–268.

108. Evans N. RPA Newborn Care Guidelines // 2011.

109. EXPRESS Group Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS) // Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992). 2010. № 7 (99). С. 978–992.

110. Farstad T. [и др.]. Bronchopulmonary dysplasia - prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants // Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992). 2011. № 1 (100). С. 53–58.

111. Fonseca L. T. [и др.]. Association between Breast Milk and Bronchopulmonary Dysplasia: A Single Center Observational Study // American Journal of Perinatology. 2017. № 3 (34). С. 264–269.

112. Galambos C., deMello D. E. Molecular mechanisms of pulmonary vascular development // Pediatric and Developmental Pathology: The Official Journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society. 2007. № 1 (10). С. 1–17.

113. Gao R. [и др.]. Interleukin-24 as a Pulmonary Target Cytokine in Bronchopulmonary Dysplasia // Cell Biochemistry and Biophysics. 2021. № 2 (79). С. 311–320.

114. Ghezzi F. [и др.]. Elevated interleukin-8 concentrations in amniotic fluid of mothers whose neonates subsequently develop bronchopulmonary dysplasia // European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology. 1998. № 1 (78). С. 5–10.

115. Giannì M. L. [и др.]. The role of nutrition in promoting growth in pre-term infants with bronchopulmonary dysplasia: a prospective non-randomised interventional cohort study // BMC Pediatrics. 2014. (14). С. 235.

116. Gianni M. L., Roggero P., Mosca F. Human milk protein vs. formula protein and their use in preterm infants // Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. 2019. № 1 (22). С. 76–81.

117. Gong L. [и др.]. Ubiquitin ligase CHAF1B induces cisplatin resistance in lung adenocarcinoma by promoting NCOR2 degradation // Cancer Cell International. 2020. (20). С. 194.

118. Gouveia L. [и др.]. Lung developmental arrest caused by PDGF-A deletion: consequences for the adult mouse lung // American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology. 2020. № 4 (318). С. L831–L843.

119. Gouveia L., Betsholtz C., Andrae J. PDGF-A signaling is required for secondary alveolar septation and controls epithelial proliferation in the developing lung // Development (Cambridge, England). 2018. № 7 (145). С. dev161976.

120. Greenberg R. G. [и др.]. Online clinical tool to estimate risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants // Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition. 2022. С. fetalneonatal-2021-323573.

121. Guthrie G., Premkumar M., Burrin D. G. Emerging Clinical Benefits of New-Generation Fat Emulsions in Preterm Neonates // Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2017. № 3 (32). С. 326–336.

122. Hadchouel A. [и др.]. Identification of SPOCK2 as a susceptibility gene for bronchopulmonary dysplasia // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2011. № 10 (184). С. 1164–1170.

123. Hagman C. [и др.]. Perinatal inflammation relates to early respiratory morbidity and lung function at 12 years of age in children born very preterm // Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992). 2021. № 7 (110). С. 2084–2092.

124. Hahn W.-H. [и др.]. Do gender and birth height of infant affect calorie of human milk? An association study between human milk macronutrient and various birth factors // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2017. № 13 (30). С. 1608–1612.

125. Hato T. [и др.]. Angiopoietins contribute to lung development by regulating pulmonary vascular network formation // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2009. № 2 (381). С. 218–223.

126. Heldin C.-H. Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) под ред. H. L. Henry, A. W. Norman, New York: Academic Press, 2003.С. 231–237.

127. Herrera-Ramos E. [и др.]. Surfactant protein A genetic variants associate with severe respiratory insufficiency in pandemic influenza A virus infection // Critical Care (London, England). 2014. № 3 (18). С. R127.

128. Hicks P. D. [и др.]. Calcium absorption in very low birth weight infants with and without bronchopulmonary dysplasia // The Journal of Pediatrics. 2011. № 6 (158). С. 885-890.e1.

129. Hoffman J. I. E. Interaction between pulmonary vasculature and the patent ductus arteriosus in very premature infants // Journal of Neonatal-Perinatal Medicine. 2021. № 2 (14). С. 159–161.

130. Huang L. [и др.]. The value of plasma insulin-like growth factor 1 and interleukin-18 in the diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in premature infants // Frontiers in Pediatrics. 2022. (10). С. 1013537.

131. Hussain S. [и др.]. TLR5 participates in the TLR4 receptor complex and promotes MyD88-dependent signaling in environmental lung injury // eLife. 2020. (9). C. e50458.

132. Huysman W. [и др.]. Growth and body composition in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia // Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition. 2003. № 1 (88). C. F46–F51.

133. Hwang J. S., Rehan V. K. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment // Lung. 2018. № 2 (196). C. 129–138.

134. Ichiba H., Saito M., Yamano T. Amniotic fluid transforming growth factor-beta1 and the risk for the development of neonatal bronchopulmonary dysplasia // Neonatology. 2009. № 3 (96). C. 156–161.

135. Jadhav H. B., Annapure U. S. Triglycerides of medium-chain fatty acids: a concise review // Journal of Food Science and Technology. 2023. № 8 (60). C. 2143–2152.

136. Jang J.-H. [и др.]. Connective Tissue Growth Factor Promotes Pulmonary Epithelial Cell Senescence and Is Associated with COPD Severity // COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2017. № 2 (14). C. 228–237.

137. Jassim B. A., Lin J., Zhang Z.-Y. PTPN22: Structure, Function, and Developments in Inhibitor Discovery with Applications for Immunotherapy // Expert opinion on drug discovery. 2022. № 8 (17). C. 825–837.

138. Jensen E. A. What is bronchopulmonary dysplasia and does caffeine prevent it? // Seminars in Fetal & Neonatal Medicine. 2020. № 6 (25). C. 101176.

139. Jensen E. A., Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia // Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology. 2014. № 3 (100). C. 145–157.

140. Jia H. [и др.]. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-D and VEGF-A Differentially Regulate KDR-mediated Signaling and Biological Function in Vascular Endothelial Cells* 2004. № 34 (279). C. 36148–36157.

141. Kaartinen V. [и др.]. Abnormal lung development and cleft palate in mice lacking TGF-beta 3 indicates defects of epithelial-mesenchymal interaction // Nature Genetics. 1995. № 4 (11). C. 415–421.

142. Kashyap S. [и др.]. Effects of quality of energy on substrate oxidation in enterally fed, low-birth-weight infants // The American Journal of Clinical Nutrition. 2001. № 3 (74). С. 374–380.

143. Kaymaz S. [и др.]. Investigation of the Relationship between PTPN22 Polymorphisms and Lung Sarcoidosis: A cross sectional study // Rheumatology (Bulgaria). 2023. (31). С. 3–9.

144. Kc W. [и др.]. Early Cumulative Supplemental Oxygen Predicts Bronchopulmonary Dysplasia in High Risk Extremely Low Gestational Age Newborns // The Journal of pediatrics. 2016. (177).

145. Kim D.-H., Kim H.-S. Serial changes of serum endostatin and angiopoietin-1 levels in preterm infants with severe bronchopulmonary dysplasia and subsequent pulmonary artery hypertension // Neonatology. 2014. № 1 (106). С. 55–61.

146. Kindt A. S. D. [и др.]. Validation of disease-specific biomarkers for the early detection of bronchopulmonary dysplasia // Pediatric Research. 2023. № 3 (93). С. 625–632.

147. Klevebro S. [и др.]. Early energy and protein intakes and associations with growth, BPD, and ROP in extremely preterm infants // Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland). 2019. № 3 (38). С. 1289–1295.

148. Korff S. G. [и др.]. Investigation of a Common Clinical Approach to Poor Growth in Preterm Infants // American Journal of Perinatology. 2020. № 14 (37). С. 1462–1466.

149. Kovalenko M. V., Kazlauskas A. Platelet-Derived Growth Factor Receptor Family под ред. W. J. Lennarz, M. D. Lane, Waltham: Academic Press, 2013.С. 538–543.

150. Kwok T. C. [и др.]. Bronchopulmonary dysplasia prediction models: a systematic review and meta-analysis with validation // Pediatric Research. 2023. № 1 (94). С. 43–54.

151. Lapillonne A. [и др.]. Feeding the Late and Moderately Preterm Infant: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition // Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2019. № 2 (69). С. 259–270.

152. Lassus P. [и др.]. Vascular endothelial growth factor in human preterm lung // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1999. № 5 Pt 1 (159). С. 1429–1433.

153. Latal-Hajnal B. [и др.]. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome // The Journal of Pediatrics. 2003. № 2 (143). С. 163–170.

154. Laughon M. M. [и др.]. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2011. № 12 (183). С. 1715–1722.

155. Lavoie P. M., Rayment J. H. Genetics of bronchopulmonary dysplasia: An update // Seminars in Perinatology. 2023. С. 151811.

156. Leask A. Breathe, breathe in the air: the anti-CCN2 antibody pamrevlumab (FG-3019) completes a successful phase II clinical trial for idiopathic pulmonary fibrosis // Journal of Cell Communication and Signaling. 2019. № 4 (13). С. 441–442.

157. Lee R. D. [и др.]. Nuclear corepressors NCOR1/NCOR2 regulate B cell development, maintain genomic integrity and prevent transformation // Nature Immunology. 2022. № 12 (23). С. 1763–1776.

158. Lewis E. D. [и др.]. The Importance of Human Milk for Immunity in Preterm Infants // Clinics in Perinatology. 2017. № 1 (44). С. 23–47.

159. Li C. [и др.]. Circulating Fibrocytes Are Increased in Neonates with Bronchopulmonary Dysplasia // PloS One. 2016. № 6 (11). С. e0157181.

160. Liang F. [и др.]. Effects of hyperoxia on lung vascular development and expression of angiopoietin-1 in neonatal rat lungs // Zhonghua Er Ke Za Zhi = Chinese Journal of Pediatrics. 2011. № 11 (49). С. 834–838.

161. Lim J. S. [и др.]. Mucosal TLR5 activation controls healthspan and longevity // Nature Communications. 2024. № 1 (15). С. 46.

162. Liu D.-Y. [и др.]. Expression of IL-8, SP-A and TGF-beta1 in bronchoalveolar lavage fluid of neonates with bronchopulmonary dysplasia // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi = Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. 2010. № 6 (12). С. 444–446.

163. Luo X. [и др.]. Identification of genetic susceptibility in preterm newborns with bronchopulmonary dysplasia by whole-exome sequencing: BIVM gene may play a role // European Journal of Pediatrics. 2023. № 4 (182). С. 1707–1718.

164. Malash A. H. [и др.]. Association of TLR polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia // Gene. 2016. № 1 (592). С. 23–28.

165. Malikiwi A. I. [и др.]. Postnatal nutritional deficit is an independent predictor of bronchopulmonary dysplasia among extremely premature infants born at or less than 28 weeks gestation // Early Human Development. 2019. (131). C. 29–35.

166. Mammoto T. [и др.]. LRP5 Regulates Development of Lung Microvessels and Alveoli through the Angiopoietin-Tie2 Pathway // PLoS ONE. 2012. № 7 (7). C. e41596.

167. Mantovani A., Dejana E. Endothelium под ред. P. J. Delves, Oxford: Elsevier, 1998.C. 802–806.

168. Marc I. [и др.]. Association Between Enteral Supplementation With High-Dose Docosahexaenoic Acid and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA network open. 2023. № 3 (6). C. e233934.

169. Mariduena J. [и др.]. Vascular endothelial growth factor levels and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 2022. № 8 (35). C. 1517–1522.

170. McCartney S. A. [и др.]. Amniotic fluid interleukin 6 and interleukin 8 are superior predictors of fetal lung injury compared with maternal or fetal plasma cytokines or placental histopathology in a nonhuman primate model // American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2021. № 1 (225). C. 89.e1-89.e16.

171. McEvoy C. T. [и др.]. Bronchopulmonary dysplasia: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases // Annals of the American Thoracic Society. 2014. № Suppl 3 (11 Suppl 3). C. S146-153.

172. McGowan S. Understanding the developmental pathways pulmonary fibroblasts may follow during alveolar regeneration // Cell and Tissue Research. 2017. № 3 (367). C. 707–719.

173. Melincovici C. S. [и др.]. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis // Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine De Morphologie Et Embryologie. 2018. № 2 (59). C. 455–467.

174. Miliku K. [и др.]. Human milk fatty acid composition is associated with dietary, genetic, sociodemographic, and environmental factors in the CHILD Cohort Study // The American Journal of Clinical Nutrition. 2019. № 6 (110). C. 1370–1383.

175. Miller J. [и др.]. A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Milk Feeding and Morbidity in Very Low Birth Weight Infants // Nutrients. 2018. № 6 (10). С. 707.

176. Mohamed W. A., Aseeri M. A. Cord blood fibroblast growth factor-10 as a possible predictor of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants // Journal of Neonatal-Perinatal Medicine. 2014. № 2 (7). С. 101–105.

177. Mohamed W. A. W., Niyazy W. H., Mahfouz A. A. Angiopoietin-1 and endostatin levels in cord plasma predict the development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants // Journal of Tropical Pediatrics. 2011. № 5 (57). С. 385–388.

178. Morikawa M., Derynck R., Miyazono K. TGF-β and the TGF-β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology // Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. 2016. № 5 (8). С. a021873.

179. Morisky D. E., Green L. W., Levine D. M. Concurrent and Predictive Validity of a Self-reported Measure of Medication Adherence: // Medical Care. 1986. № 1 (24). С. 67–74.

180. Mourani P. M. [и др.]. Early Pulmonary Vascular Disease in Preterm Infants Is Associated with Late Respiratory Outcomes in Childhood // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2019. № 8 (199). С. 1020–1027.

181. Nold M. F. [и др.]. Interleukin-1 receptor antagonist prevents murine bronchopulmonary dysplasia induced by perinatal inflammation and hyperoxia // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2013. № 35 (110). С. 14384–14389.

182. Oak P. [и др.]. Attenuated PDGF signaling drives alveolar and microvascular defects in neonatal chronic lung disease // EMBO Molecular Medicine. 2017. № 11 (9). С. 1504–1520.

183. Ong K. K. [и др.]. Postnatal growth in preterm infants and later health outcomes: a systematic review // Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992). 2015. № 10 (104). С. 974–986.

184. Patel A. L. [и др.]. Influence of own mother's milk on bronchopulmonary dysplasia and costs // Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition. 2017. № 3 (102). С. F256–F261.

185. Pease J. E., Sabroe I. The role of interleukin-8 and its receptors in inflammatory lung disease: implications for therapy // American Journal of Respiratory Medicine: Drugs, Devices, and Other Interventions. 2002. № 1 (1). С. 19–25.

186. Peng W. [и др.]. The Association of Human Milk Feeding With Short-Term Health Outcomes Among Chinese Very/Extremely Low Birth Weight Infants // Journal of Human Lactation: Official Journal of International Lactation Consultant Association. 2022. № 4 (38). С. 670–677.

187. Pereira G. R. [и др.]. Use of high-fat formula for premature infants with bronchopulmonary dysplasia: metabolic, pulmonary, and nutritional studies // The Journal of Pediatrics. 1994. № 4 (124). С. 605–611.

188. Pereira-da-Silva L. [и др.]. Osmolality of preterm formulas supplemented with nonprotein energy supplements // European Journal of Clinical Nutrition. 2008. № 2 (62). С. 274–278.

189. Perretta L. [и др.]. High versus low medium chain triglyceride content of formula for promoting short□term growth of preterm infants // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2021. № 2 (2021). С. CD002777.

190. Perrone S. [и др.]. Vascular Endothelial Growth Factor as Molecular Target for Bronchopulmonary Dysplasia Prevention in Very Low Birth Weight Infants // International Journal of Molecular Sciences. 2023. № 3 (24). С. 2729.

191. Piersigilli F., Bhandari V. Biomarkers in neonatology: the new «omics» of bronchopulmonary dysplasia // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 2016. № 11 (29). С. 1758–1764.

192. Piris Borregas S. [и др.]. Model that predicted death or disabilities in premature infants was valid at seven years of age // Acta Paediatrica. 2019. № 7 (108). С. 1245–1249.

193. Popova A. P. [и др.]. Reduced platelet-derived growth factor receptor expression is a primary feature of human bronchopulmonary dysplasia // American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology. 2014. № 3 (307). С. L231-239.

194. Prince L. S. FGF10 and Human Lung Disease Across the Life Spectrum // Frontiers in Genetics. 2018. (9). С. 517.

195. Principi N., Di Pietro G. M., Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies // Journal of Translational Medicine. 2018. № 1 (16). С. 36.

196. Purvis H. A. [и др.]. Phosphatase PTPN22 Regulates Dendritic Cell Homeostasis and cDC2 Dependent T Cell Responses // Frontiers in Immunology. 2020. (11). С. 376.

197. Quaresmini D., Guida M. Chapter 6 - Antiangiogenic drugs as chemosensitizer in melanoma Cancer Sensitizing Agents for Chemotherapy / под ред. L. Morbidelli, Academic Press, 2022.С. 93–109.

198. Quigley M., Embleton N. D., McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018. № 6 (2018). С. CD002971.

199. R G. [и др.]. Respiratory morbidity in preterm infants predicted by natriuretic peptide (MR-proANP) and endothelin-1 (CT-proET-1) // Pediatric research. 2022. № 6 (91).

200. Radulova P. [и др.]. Plasma KL-6 as a Potential Biomarker for Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants // Critical Care Research and Practice. 2024. (2024). С. 1–8.

201. Rhodes J., Regnault T. R. H., Anthony R. V. Angiogenesis под ред. R. A. Polin, W. W. Fox, S. H. Abman, Philadelphia: W.B. Saunders, 2011.С. 102–107.

202. Roberts K. [и др.]. New Pharmacologic Approaches to Bronchopulmonary Dysplasia // Journal of Experimental Pharmacology. 2021. (13). С. 377–396.

203. Rocha G. [и др.]. Cord blood levels of IL-6, IL-8 and IL-10 may be early predictors of bronchopulmonary dysplasia in preterm newborns small for gestational age // Disease Markers. 2012. № 1 (33). С. 51–60.

204. Rocha G., Guimarães H., Pereira-da-Silva L. The Role of Nutrition in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia: A Literature Review and Clinical Approach // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021. № 12 (18). С. 6245.

205. Roche J. V., Törnroth-Horsefield S. Aquaporin Protein-Protein Interactions // International Journal of Molecular Sciences. 2017. № 11 (18). С. 2255.

206. Ryckman K. K. [и др.]. Genetic Associations of Surfactant Protein D and Angiotensin-Converting Enzyme with Lung Disease in Preterm Neonates // Journal of Perinatology. 2012. № 5 (32). С. 349–355.

207. Sahin S. [и др.]. Comparison of Changes in Breast Milk Macronutrient Content During the First Month in Preterm and Term Infants // Breastfeeding Medicine. 2020. № 1 (15). С. 56–62.

208. Sahni M. [и др.]. Novel biomarkers of bronchopulmonary dysplasia and bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension // Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association. 2020. № 11 (40). С. 1634–1643.

209. Saito A., Horie M., Nagase T. TGF-β Signaling in Lung Health and Disease // International Journal of Molecular Sciences. 2018. № 8 (19). C. 2460.

210. Sakaria R. P., Dhanireddy R. Pharmacotherapy in Bronchopulmonary Dysplasia: What Is the Evidence? // Frontiers in Pediatrics. 2022. (10). C. 820259.

211. Salimi U. [и др.]. Angiopoietin-1 protects against endotoxin-induced neonatal lung injury and alveolar simplification in mice // Pediatric Research. 2022. № 6 (91). C. 1405–1415.

212. Sampath V. [и др.]. A TLR5 (g.1174C > T) variant that encodes a stop codon (R392X) is associated with bronchopulmonary dysplasia // Pediatric Pulmonology. 2012. № 5 (47). C. 460–468.

213. Sanford L. P. [и др.]. TGFbeta2 knockout mice have multiple developmental defects that are non-overlapping with other TGFbeta knockout phenotypes // Development (Cambridge, England). 1997. № 13 (124). C. 2659–2670.

214. Santoro K., Martin C. R. Lipids and Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids in Preterm Infants // Clinics in Perinatology. 2022. № 2 (49). C. 381–391.

215. Schittny J. C. Development of the lung // Cell and Tissue Research. 2017. № 3 (367). C. 427–444.

216. Seshadri N. [и др.]. Human Milk Cessation in the NICU in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia // American Journal of Perinatology. 2021.

217. Shah S. D. [и др.]. Early versus Delayed Human Milk Fortification in Very Low Birth Weight Infants-A Randomized Controlled Trial // The Journal of Pediatrics. 2016. (174). C. 126-131.e1.

218. Sharp W. G. Intensive Multidisciplinary Feeding Intervention for High-Risk Infants // Clinics in Perinatology. 2023. № 1 (50). C. 239–251.

219. Shaw G. M., O'Brodovich H. M. Progress in understanding the genetics of Bronchopulmonary Dysplasia // Seminars in perinatology. 2013. № 2 (37). C. 85–93.

220. Siddhuraj P. [и др.]. Distinct Tryptase and CPA3-positive Basophil Phenotypes in Healthy Individuals, Asthma, and COPD // European Respiratory Journal. 2017. № suppl 61 (50).

221. Siddhuraj P. [и др.]. Dynamically upregulated mast cell CPA3 patterns in chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis // Frontiers in Immunology. 2022. (13). C. 924244.

222. Siezen C. L. E. [и др.]. Genetic Susceptibility to Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Preterm Children Is Associated With Airway Remodeling Genes and Innate Immune Genes // The Pediatric Infectious Disease Journal. 2009. № 4 (28). С. 333.

223. Simon L. [и др.]. Effect of sex and gestational age on neonatal body composition // British Journal of Nutrition. 2013. № 6 (109). С. 1105–1108.

224. Skouroliakou M. [и др.]. Cholestasis, bronchopulmonary dysplasia, and lipid profile in preterm infants receiving MCT/ω-3-PUFA-containing or soybean-based lipid emulsions // Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. 2012. № 6 (27). С. 817–824.

225. Snyder J. M. Regulation of Alveolarization под ред. R. A. Polin, W. W. Fox, S. H. Abman, Philadelphia: W.B. Saunders, 2011.С. 877–884.

226. Stark A. [и др.]. A Pathogenic Relationship of Bronchopulmonary Dysplasia and Retinopathy of Prematurity? A Review of Angiogenic Mediators in Both Diseases // Frontiers in Pediatrics. 2018. (6).

227. Stevens R. P. [и др.]. Got Oxygen? Studies on Mesenchymal Cell HIF-1α in Lung Development // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 2023.

228. Stevens T. P. [и др.]. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007. № 4 (2007). С. CD003063.

229. Stoll B. J. [и др.]. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network // Pediatrics. 2010. № 3 (126). С. 443–456.

230. Strbac D. [и др.]. Matrix metalloproteinases polymorphisms as baseline risk predictors in malignant pleural mesothelioma // Radiology and Oncology. 2018. № 2 (52). С. 160–166.

231. Sweet D. G. [и др.]. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update // Neonatology. 2019. № 4 (115). С. 432–450.

232. Syed M. [и др.]. Hyperoxia causes miR-34a-mediated injury via angiopoietin-1 in neonatal lungs // Nature Communications. 2017. (8). С. 1173.

233. Tam A. Y. Y. [и др.]. Selective deletion of connective tissue growth factor attenuates experimentally-induced pulmonary fibrosis and pulmonary arterial

hypertension // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2021. (134). C. 105961.

234. Tanaka T. Leukocyte Adhesion Molecules под ред. M. J. H. Ratcliffe, Oxford: Academic Press, 2016.C. 505–511.

235. Tang L., Zhu T. T., Zhao J. Association between red blood cell transfusion and bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis // Frontiers in Pediatrics. 2023. (11). C. 1095889.

236. Tao X., Mo L., Zeng L. Hyperoxia Induced Bronchopulmonary Dysplasia-Like Inflammation via miR34a-TNIP2-IL-1β Pathway // Frontiers in Pediatrics. 2022. (10). C. 805860.

237. Taylor S. N. Solely human milk diets for preterm infants // Seminars in Perinatology. 2019. № 7 (43). C. 151158.

238. Tessitore M. [и др.]. Malnutrition in Pediatric Chronic Cholestatic Disease: An Up-to-Date Overview // Nutrients. 2021. № 8 (13). C. 2785.

239. Thanigainathan S., Abiramalatha T. Early fortification of human milk versus late fortification to promote growth in preterm infants // The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020. № 7 (7). C. CD013392.

240. Thébaud B. [и др.]. Bronchopulmonary dysplasia // Nature reviews. Disease primers. 2019. № 1 (5). C. 78.

241. Theile A. R. [и др.]. Nutritional strategies and growth in extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia over the past 10 years // Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association. 2012. № 2 (32). C. 117–122.

242. Thomas W. [и др.]. Airway concentrations of angiopoietin-1 and endostatin in ventilated extremely premature infants are decreased after funisitis and unbalanced with bronchopulmonary dysplasia/death // Pediatric Research. 2009. № 4 (65). C. 468–473.

243. Thomas W. [и др.]. Airway angiopoietin-2 in ventilated very preterm infants: association with prenatal factors and neonatal outcome // Pediatric Pulmonology. 2011. № 8 (46). C. 777–784.

244. Tichelaar J. W., Lu W., Whitsett J. A. Conditional Expression of Fibroblast Growth Factor-7 in the Developing and Mature Lung* // Journal of Biological Chemistry. 2000. № 16 (275). C. 11858–11864.

245. Tizaoui K. [и др.]. The role of PTPN22 in the pathogenesis of autoimmune diseases: A comprehensive review // Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2021. № 3 (51). С. 513–522.

246. Toftlund L. H. [и др.]. Improved lung function at age 6 in children born very preterm and fed extra protein post-discharge // Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2019. № 1 (30). С. 47–54.

247. Torchin H. [и др.]. Association of serum angiogenic factors with bronchopulmonary dysplasia. The ANGIODYS cohort study // Pregnancy Hypertension. 2019. (18). С. 82–87.

248. Törmänen S. [и др.]. TLR5 rs5744174 gene polymorphism is associated with the virus etiology of infant bronchiolitis but not with post□bronchiolitis asthma // Health Science Reports. 2018. № 6 (1). С. e38.

249. Toti P. [и др.]. Bronchopulmonary dysplasia of the premature baby: an immunohistochemical study // Pediatric Pulmonology. 1997. № 1 (24). С. 22–28.

250. Turunen R. [и др.]. Onset of Mechanical Ventilation Is Associated With Rapid Activation of Circulating Phagocytes in Preterm Infants // Pediatrics. 2006. № 2 (117). С. 448–454.

251. Uberos J. [и др.]. Nutrition in extremely low birth weight infants: impact on bronchopulmonary dysplasia // Minerva Pediatrica. 2016. № 6 (68). С. 419–426.

252. Veerappan A. [и др.]. Mast cells and exosomes in hyperoxia-induced neonatal lung disease // American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2016. № 11 (310). С. L1218–L1232.

253. Villar J., Zhang H., Slutsky A. S. Lung Repair and Regeneration in ARDS // Chest. 2019. № 3 (155). С. 587–594.

254. Villeneuve A. [и др.]. Neonatal red blood cell transfusion // Vox Sanguinis. 2021. № 4 (116). С. 366–378.

255. Voynow J. A. «New» bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease // Paediatric Respiratory Reviews. 2017. (24). С. 17–18.

256. Waern I. [и др.]. Carboxypeptidase inhibition by NvCI suppresses airway hyperreactivity in a mouse asthma model // Allergy. 2021. № 7 (76). С. 2234–2237.

257. Wang S., Solenov E. I., Yang B. Aquaporin Inhibitors // Advances in Experimental Medicine and Biology. 2023. (1398). С. 317–330.

258. Wang X., Cui H., Wu S. CTGF: A potential therapeutic target for Bronchopulmonary dysplasia // European Journal of Pharmacology. 2019. (860). С. 172588.

259. Wemhöner A. [и др.]. Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia // BMC Pulmonary Medicine. 2011. (11). С. 7.

260. Wilcock A. [и др.]. Mast cell disorders: From infancy to maturity // Allergy. 2019. № 1 (74). С. 53–63.

261. Witkowski S. M. [и др.]. Analysis of interleukins 6, 8, 10 and 17 in the lungs of premature neonates with bronchopulmonary dysplasia // Cytokine. 2020. (131). С. 155118.

262. Wu S. [и др.]. Conditional overexpression of connective tissue growth factor disrupts postnatal lung development // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 2010. № 5 (42). С. 552–563.

263. Xie Y. [и др.]. Correlation analysis between mechanical power, transforming growth factor-β1, and connective tissue growth factor levels in acute respiratory distress syndrome patients and their clinical significance in pulmonary structural remodeling // Medicine. 2019. № 29 (98). С. e16531.

264. Yanagihara T. [и др.]. Connective-Tissue Growth Factor (CTGF/CCN2) Contributes to TGF-β1-Induced Lung Fibrosis // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 2021. (66).

265. Yang X. [и др.]. Effects of Antioxidants in Human Milk on Bronchopulmonary Dysplasia Prevention and Treatment: A Review // Frontiers in Nutrition. 2022. (9). С. 924036.

266. Yoneda K. [и др.]. Immediate postnatal prediction of death or bronchopulmonary dysplasia among very preterm and very low birth weight infants based on gradient boosting decision trees algorithm: A nationwide database study in Japan // PLOS ONE. 2024. № 3 (19). С. e0300817.

267. Yuan T. [и др.]. Fgf10 Signaling in Lung Development, Homeostasis, Disease, and Repair After Injury // Frontiers in Genetics. 2018. (9). С. 418.

268. Yuan Y. [и др.]. Caffeine and bronchopulmonary dysplasia: Clinical benefits and the mechanisms involved // Pediatric Pulmonology. 2022. № 6 (57). С. 1392–1400.

269. Zhang J.-F. [и др.]. Expression of TGF-β1 and PAI-1 in premature infants with bronchopulmonary dysplasia // Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi = Chinese Journal of Contemporary Pediatrics. 2014. № 8 (16). С. 810–813.

270. Zhang Z. [и др.]. Cytokines and Exhaled Nitric Oxide Are Risk Factors in Preterm Infants for Bronchopulmonary Dysplasia // BioMed Research International. 2021. (2021). С. 6648208.

271. Zhang Z. [и др.]. The Change of Cytokines and Gut Microbiome in Preterm Infants for Bronchopulmonary Dysplasia // Frontiers in Microbiology. 2022. (13). С. 804887.

272. Zhong Y. [и др.]. Maternal omega-3 PUFA supplementation prevents hyperoxia-induced pulmonary hypertension in the offspring // American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology. 2018. № 1 (315). С. L116–L132.

273. Zhu Y. [и др.]. Effect of First Mother's Own Milk Feeding Time on the Risk of Moderate and Severe Bronchopulmonary Dysplasia in Infants With Very Low Birth Weight // Frontiers in Pediatrics. 2022. (10).

274. Клинические рекомендации Бронхолегочная дисплазия // 2024.

275. dbSNP.

276. Translated Resources - Charts and Tables • INTERGROWTH-21st [Электронный ресурс]. URL: https://intergrowth21.tghn.org/translated-resources/ (дата обращения: 04.07.2024).