

*На правах рукописи*

**Селиверстова Алина Анатольевна**

**РОЛЬ ФАКТОРОВ АНГИОГЕНЕЗА В ФОРМИРОВАНИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ  
ДИСПЛАЗИИ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ**

3.1.21. «Педиатрия»

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

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

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук

**Давыдова Ирина Владимировна**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

**Овсянников Дмитрий Юрьевич**

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

**Брыксина Евгения Юрьевна**

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» «\_\_\_\_\_» 2023 года в «\_\_\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета 21.1.026.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2 стр.1 и на сайте <http://www.nczd.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» «\_\_\_\_\_» 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор РАН

**Винярская Ирина Валериевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Успехи современной перинатологии и совершенствование методов неонатальной реанимации обеспечили возможность эффективного выхаживания глубоко недоношенных детей, имеющих при рождении очень низкую (ОНМТ) и экстремально низкую массу тела (ЭНМТ). На этом фоне возросла актуальность изучения респираторных нарушений, связанных с морфофункциональной незрелостью легких у таких пациентов. Одной из наиболее значимых патологий респираторной системы глубоко недоношенных детей является бронхолегочная дисплазия (БЛД). Данное заболевание формируется в исходе респираторного дистресс-синдрома новорожденных (РДСН), связанного с дефицитом сурфактанта и незрелостью легких. Лечение проводится с помощью адекватной респираторной поддержки (Ионов О.В., 2016). По данным мировой литературы, заболеваемость бронхолегочной дисплазией у недоношенных детей варьирует от 15 до 50% (Bancalari E. et al., 2003). Интерес к данной патологии связан еще и с тем, что она является социально значимой в связи с высоким риском инвалидизации, а в тяжелых случаях и смертности недоношенных детей.

W. Northway в 1967 г. впервые описал бронхолегочную дисплазию как самостоятельную нозологию. К настоящему времени клинические и анамнестические факторы риска развития данной патологии изучены достаточно подробно. Актуальные представления о патогенезе БЛД подтверждают гипотезу о наличии предпосылок к формированию заболевания уже на внутриутробном этапе развития, а также о повышенном риске развития бронхолегочной дисплазии при неблагоприятном течении антенатального периода (Антонов А.Г. и др., 2011; Баранов А.А. и др., 2016)

В последние годы было доказано, что к основным факторам риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных относятся: искусственная вентиляция легких (ИВЛ), токсическое действие высокой концентрации кислорода на незрелую легочную ткань, внутриутробное инфицирование плода и другие факторы, приводящие к значимому снижению альвеоляризации и васкуляризации легких (Овсянников Д.Ю. и др, 2020). Патогенетически развитие заболевания характеризуется воспалением, ремоделированием экстрацеллюлярного матрикса и апоптозом клеток, тесно связанными с нарушением регуляции передачи сигналов факторов роста, что приводит к остановке альвеоляризации, аномальному росту микрососудов легких и интерстициальному фиброзу (Mathew R. Et al., 2020). При тяжелом течении БЛД, осложненном легочной гипертензией (ЛГ), помимо ремоделирования легочных сосудов, отмечается гипертрофия правого желудочка (ГПЖ), что существенно повышает

вероятность летального исхода у этих пациентов (Mathew R. Et al, 2020, Alapati D. Et al, 2011).

При изучении БЛД, в последнее время особое внимание уделяется передаче внутриклеточных сигналов, влияющих на регуляцию ангиогенеза сосудов легких с помощью трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), тромбоцитарного фактора роста BB (PDGF-BB), фактора роста эндотелия сосудов A,D (VEGF-A,D), фактора роста соединительной ткани (CTGF), фактора роста фибробластов 10 (FGF-10), тромбоспондина-1 (TSP-1), интерлейкина-8 (IL-8), ангиопозитнов-1,2 (ANGPT-1, ANGPT-2), молекулы клеточной адгезии тромбоцитов к эндотелию-1 (PECAM-1) (Sahni M. Et al, 2021).

Таким образом, на современном этапе актуальным становится изучение взаимодействия факторов роста, регулирующих нормальное развитие паренхимы и микрососудистого русла легких, а также определение их роли в патогенезе БЛД.

### **Степень разработанности темы**

Учитывая увеличение числа детей, рождающихся преждевременно, в настоящее время отмечается рост количества научных исследований на тему прогнозирования развития БЛД у недоношенных детей в нашей стране и за рубежом. Так, на сегодняшний день достаточно хорошо изучены факторы риска, клиника и методы лечения данного заболевания. Кроме того, доказана генетическая предрасположенность к БЛД, изучаются конкретные генетические факторы, способствующие ее формированию.

Однако исследований по изучению пренатальных механизмов формирования БЛД, в том числе с использованием экспериментальных моделей на животных, пока недостаточно (Hilgendorff A. et al, 2014; Salaets T. Et al, 2017). Роль факторов ангиогенеза микрососудистой сети легких в формировании БЛД остается не до конца понятной. На сегодняшний день не достигнут и существенный прогресс в профилактике развития легочной гипертензии (ЛГ) при бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

Используя существующие в настоящее время диагностические возможности, не удастся выявить всех пациентов с респираторными нарушениями, связанными с незрелостью легких и их повреждением. Соответственно, на данный момент перспективным направлением является изучение роли медиаторов и ингибиторов ангиогенеза, незаменимых для развития микрососудистой сети легких, а также играющих значимую роль в формировании БЛД. Изучение данной проблемы может привести к разработке новых методов лечения, направленных на стимулирование правильного альвеоло- и ангиогенеза, а также на профилактику развития ЛГ у недоношенных детей.

### **Цель исследования**

Определить роль факторов ангиогенеза в формировании и течении бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей для совершенствования прогнозирования, ранней диагностики заболевания и тактики ведения данной категории больных.

### **Задачи исследования:**

1. Определить значимые клиничко-anamнестические факторы формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом новорожденных.

2. Определить патогенетически значимые биомаркеры нарушений ангиогенеза в крови недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом новорожденных в остром периоде и в анамнезе, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию.

3. Установить влияние дисбаланса содержания проангиогенных и антиангиогенных факторов в сыворотке крови на развитие бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом новорожденных.

4. Определить взаимосвязь между клиничко-anamнестическими факторами риска развития бронхолегочной дисплазии и уровнем биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом новорожденных в анамнезе.

5. Разработать шкалу прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии на основе анализа клиничко-anamнестических факторов и содержания биомаркеров ангиогенеза в крови недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом новорожденных.

### **Научная новизна**

**Впервые** определен широкий комплекс биомаркеров ангиогенеза микрососудистой сети легких в крови недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом новорожденных на этапах формирования и течения БЛД.

**Впервые** изучен баланс между проангиогенными и антиангиогенными факторами, играющими ключевую роль в ангиогенезе и ремоделировании сосудов микрососудистой сети легких на этапах формирования и течения БЛД у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом новорожденных в остром периоде и в анамнезе.

**Впервые** сопоставлены клиничко-anamнестические факторы риска формирования БЛД и уровень биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом новорожденных в остром периоде и в анамнезе.

**Впервые** создана шкала прогнозирования формирования БЛД у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом новорожденных в неонатальном периоде.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Проведение иммуноферментного анализа у недоношенных пациентов, сформировавших бронхолегочную дисплазию и не сформировавших данное заболевание, позволило определить содержание значимых биомаркеров ангиогенеза в крови, что может быть использовано для раннего выявления пациентов с РДСН, угрожаемых по развитию бронхолегочной дисплазии.

Определенные клиничко-anamнестические предикторы формирования БЛД и дисбаланс биомаркеров ангиогенеза дают возможность прогнозирования развития данного заболевания у недоношенных детей с РДСН с помощью разработанной шкалы балльной оценки, в целях профилактики развития БЛД.

### **Методология и методы исследования**

При выполнении данной работы был проведен анализ результатов современных научных исследований, посвященных выявлению клинических иanamнестических факторов риска формирования БЛД. Особое внимание было уделено определению биомаркеров ангиогенеза в крови недоношенных детей с РДСН вanamнезе. Исследование носило проспективный характер. Была проведена оценка клиничко -anamнестических данных 164 недоношенных детей с РДСН в остром периоде и детей, сформировавших и не сформировавших бронхолегочную дисплазию, с РДСН вanamнезе в постнеонатальном периоде.

Биомаркеры ангиогенеза в крови пациентов были исследованы методом иммуноферментного анализа (ИФА) с применением тест – систем RayBio® Human ELISA Kit для определения ANGPT-1, ANGPT-2, VEGF-A, VEGF-D, PDGF-BB, PECAM-1 и CTGF.

Далее были сопоставлены клиничко-anamнестические данные и уровень биомаркеров в крови пациентов с последующим определением предикторов формирования БЛД у недоношенных детей с использованием современных методов статистической обработки.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У пациентов, перенесших РДСН вanamнезе, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, с гестационным возрастом преимущественно менее 28 недель, оценками на шкале APGAR (на 1-й и 5-й минутах) от 4 до 6 баллов и менее,

нуждавшихся в длительной респираторной терапии и сформировавших в дальнейшем бронхолегочную дисплазию, в крови отмечаются более низкие уровни проангиогенных и более высокие уровни антиангиогенных биомаркеров ангиогенеза по сравнению с пациентами, не сформировавшими бронхолегочную дисплазию, также перенесшими РДСН в анамнезе.

2. По данным проведенного исследования уровней биомаркеров нарушения ангиогенеза в крови недоношенных детей было выявлено статистически значимое снижение следующих проангиогенных факторов: фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A в группе детей, сформировавших БЛД, по сравнению с группой детей, не сформировавших БЛД (Me=82 пг/мл против 122 пг/мл,  $p=0,03$ ); фактора роста эндотелия сосудов VEGF-D в группе детей на этапе РДСН по сравнению с детьми, с перенесенным РДСН, не сформировавшими впоследствии БЛД (Me=1,8 нг/мл против 2,3 нг/мл,  $p=0,05$ ); тромбоцитарного фактора роста PDGF-BB в группе детей, сформировавших БЛД, по сравнению с группой детей, не сформировавших БЛД (5720 пг/мл против 9326 пг/мл,  $p=0,02$ ); молекулы клеточной адгезии тромбоцитов к эндотелию PECAM-1 в группе детей, перенесших РДСН в анамнезе, сформировавших впоследствии БЛД, по сравнению с группой детей на этапе РДСН (Me=3918 пг/мл против 5872 пг/мл,  $p=0,016$ ).

3. По данным проведенного исследования уровней биомаркеров нарушения ангиогенеза в крови недоношенных детей было выявлено значимое повышение антиангиогенного фактора – ангиопоэтина-2 (ANGPT-2) в группе детей на этапе РДСН по сравнению с детьми, перенесшими РДСН и не сформировавшими БЛД (Me=7656 пг/мл против 5837 пг/мл,  $p=0,039$ ).

### **Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение**

Результаты работы внедрены в клиническую практику отделения патологии новорожденных и детей раннего детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России и отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский областной перинатальный центр» г. Балашиха.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Исследование основывается на современных представлениях о клинико-анамнестических факторах риска, патогенезе, клиническом течении и методах лечения бронхолегочной дисплазии, существующих в отечественной и зарубежной литературе. Достоверность полученных результатов работы подтверждается большим количеством наблюдений, современным методом лабораторной диагностики. Анализ и интерпретация

полученных данных проведены с использованием современных методов статистической обработки.

### **Апробация материалов исследования**

Изложенные в исследовании результаты и их интерпретация были представлены и обсуждены на Всероссийской конференции «5П детская медицина» 27-28 января 2023г., IV и V Всероссийских научно-практических конференциях «Осенние Филатовские чтения» 8-9 сентября 2022г., 14-15 сентября 2023г.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них статей в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации – 4.

### **Личный вклад автора**

Вклад автора состоит в непосредственном активном участии в проведении исследования на всех его этапах: при анализе современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации и подготовке обзора литературы; при постановке цели и задач работы; при формировании базы данных; на этапе клинического наблюдения недоношенных детей с РДСН, а также пациентов в постнеонатальном периоде, сформировавших и не сформировавших БЛД; при взятии биологического материала у недоношенных детей (сыворотка крови), при проведении иммуноферментного анализа. Автором была выполнена статистическая обработка и анализ полученных результатов исследования, на основании которых были сформулированы основные положения работы, выводы и практические рекомендации, а также подготовлены публикации.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, двух глав с описанием собственных полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 115 источников литературы, в том числе 11 отечественных работ и 104 иностранные. Диссертация содержит 20 рисунков и 13 таблиц.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Исследование выполнено на базе федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей»

Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, Фисенко А.П.), в 2021-2023 годах. Набор пациентов производился в отделении патологии новорождённых и детей раннего детского возраста (заведующая отделением – кандидат медицинских наук Басаргина М.А.), а также в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ МО «МОПЦ» г. Балашиха. Лабораторная часть выполнялась в лаборатории экспериментальной иммунологии и вирусологии (заведующая лабораторией – кандидат медицинских наук Алябьева Н.М., руководитель лабораторного отдела – доктор медицинских наук Семикина Е.Л.).

### **Объем, методы и дизайн исследования**

В исследование было включено 164 недоношенных ребенка, находящихся на госпитализации в отделении патологии новорожденных и детей раннего детского возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей», в том числе 25 детей, обследованных в неонатальном периоде в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных ГБУЗ МО «МОПЦ» г. Балашиха.

Все пациенты были поделены на 3 группы:

1 – недоношенные дети на этапе респираторного дистресс-синдрома новорожденных (до 28 суток жизни), n=43.

2 – недоношенные дети, сформировавшие бронхолегочную дисплазию (после 28 суток жизни), n=89. В данной группе легкое течение заболевания было зарегистрировано у 22 пациентов (25%), среднетяжелое - у 43 пациентов (48%) и тяжелое - у 24 пациентов (27%).

3 – недоношенные дети, не сформировавшие бронхолегочную дисплазию (после 28 суток жизни), имевшие РДСН в анамнезе, n=32.

Обязательным условием включения пациента в изучаемую группу являлось подписанное информированное согласие родителей/законных представителей на проведение исследования у их ребенка. Из исследования исключены пациенты старше 12 месяцев; дети с врожденным стридором, врожденными пороками респираторной и/или сердечно-сосудистой систем, муковисцидозом; доношенные дети; пациенты, родители/законные представители которых отказались от участия их ребенка в данном исследовании.

Диагноз бронхолегочная дисплазия выставлялся детям старше 28 суток жизни, при сохраняющейся потребности в дотации кислорода, а также наличии специфической рентгенологической картины легких. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

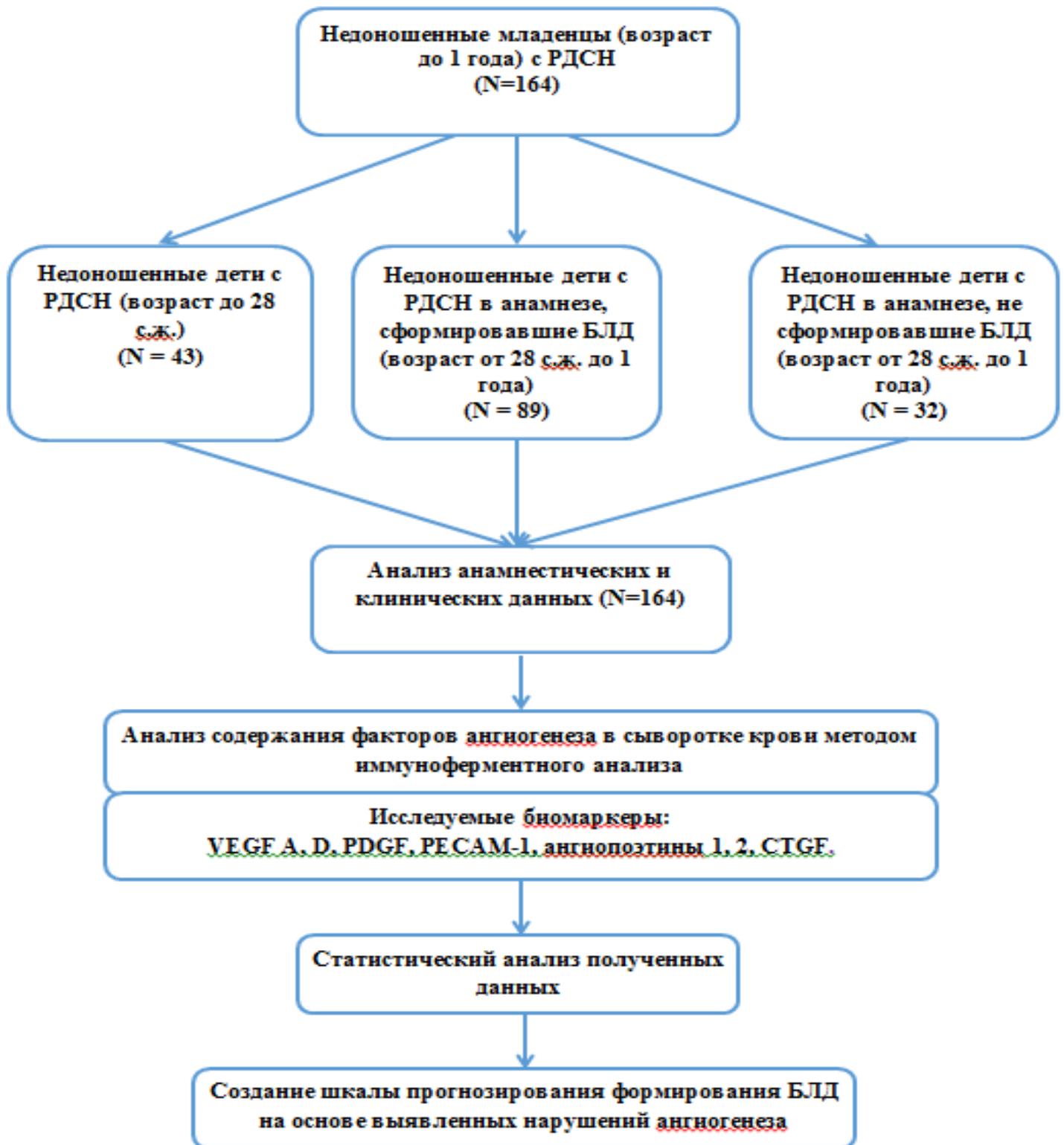


Рисунок 1. Дизайн исследования.

**Для решения поставленных в работе задач были использованы следующие методы:**

1. Сбор и анализ анамнестических и клинических данных пациентов
2. Эхокардиографическое обследование для выявления ЛГ
3. Иммуноферментный анализ биомаркеров ангиогенеза в сыворотке пациентов
4. Статистический анализ полученных данных
5. Определение прогностического значения концентрации изученных факторов с помощью ROC-анализа.

### **Оценка клинико-анамнестических и лабораторных данных пациентов**

В начале исследования был проведен сбор и последующая оценка клинико-анамнестических данных пациентов (наличие/отсутствие хориоамнионита и проведения профилактики РДСН кортикостероидами у беременной женщины; гендерная принадлежность, гестационный возраст и масса тела недоношенных детей при рождении, кратность введения препаратов экзогенного сурфактанта, оценки по шкале APGAR на 1 и 5 минутах жизни, длительность и методы проводимой искусственной вентиляции лёгких, оценка наличия легочной гипертензии по данным ЭХО-КГ, возраст пациентов на момент обследования, а также наличие/отсутствие сопутствующей патологии).

На лабораторном этапе у всех детей методом иммуноферментного анализа (ИФА) были исследованы следующие биомаркеры в венозной крови: ангиопоэтин-1 (ANGPT-1), ангиопоэтин-2 (ANGPT-2), фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A), фактор роста эндотелия сосудов D (VEGF-D), тромбоцитарный фактор роста BB (PDGF-BB), молекула клеточной адгезии тромбоцитов к эндотелию-1 (PECAM-1), фактор роста соединительной ткани (CTGF) с использованием следующих наборов для ИФА: RayBio® Human ELISA Kit для определения ANGPT-1, ANGPT-2, VEGF-A, VEGF-D, PDGF-BB, PECAM-1 и CTGF. Проведение иммуноферментного анализа проводилось по стандартизированной методике.

На следующем этапе исследования было проведено сопоставление клинико-анамнестических и лабораторных предикторов формирования БЛД у недоношенных детей, на основании которых была разработана шкала прогнозирования развития данной патологии на этапе РДСН, призванная оценить степень риска развития БЛД у пациентов уже в неонатальном периоде.

## **Методы статистической обработки результатов исследования**

В работе использовался аппарат математико-статистического системного анализа с применением пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США) и процессора электронных таблиц Microsoft® Excel-2019 (Microsoft, США). При проведении статистической обработки использовались вычисление медиан и интерквартильных размахов (25-й и 75-й перцентили). Корреляцию показателей оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ). Сила связи интерпретировалась как слабая при значении  $r$  от 0 до 0,3; умеренная — от 0,3 до 0,69; сильная — от 0,7 до 1; Сравнение количественных показателей в несвязанных выборках для трех групп выполнялось с помощью непараметрического критерия Краскела – Уоллиса, с последующим попарным сравнением. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **Сравнительная оценка клинико-анамнестических характеристик исследуемых групп**

По результатам проведенного анализа было выявлено, что у матерей 11 пациентов из 164 (6,7%) было зафиксировано течение инфекционного процесса – хориоамнионита. Профилактика РДСН кортикостероидами проводилась 54 из 164 беременных женщин (33%). Подавляющему большинству пациентов в первые часы после рождения с целью уменьшения проявлений РДСН были введены препараты экзогенного сурфактанта - 128 детям из 164 (78%). Повторное введение препаратов сурфактанта потребовали 22 пациента, включенных в исследование (13%).

Статистически достоверных различий по гендерному признаку в группах пациентов выявлено не было, однако отмечена тенденция к преобладанию мальчиков (55%) среди пациентов, сформировавших БЛД. Возраст включенных в исследование пациентов составил от 1 дня до 1 года.  $Me=36$  дней [26; 70];

Ранее было доказано, что низкий гестационный возраст при рождении является значимым предиктором формирования БЛД у недоношенных детей (Ramaswamy V.V. et al., 2021). В нашем исследовании также была продемонстрирована связь глубокой недоношенности с дальнейшим развитием данной патологии у пациентов. Гестационный возраст при рождении в исследуемых группах составил от 23 до 36 недель.  $Me=29$  недель [27; 31]. Причем, большинство обследованных детей родились с гестационным возрастом менее 32 недель (133 пациента, 81%). Медиана гестационного возраста детей, которые сформировали бронхолегочную дисплазию ( $Me=28$  [26,0; 29,0] недель), статистически

значимо отличается от аналогичного показателя группе детей без БЛД (33,6 [30,0; 36,0] недель),  $p < 0,001$ .

Низкие антропометрические данные также связаны с повышенным риском формирования БЛД у недоношенных младенцев. Так, в нашем исследовании масса тела при рождении в исследуемых группах составила от 480 до 2860 граммов.  $Me = 1048g$  [850; 1570]. Три четверти обследованных пациентов (122 ребенка) родились с массой тела менее 1500 граммов, причем, большинство из них вошли в группу младенцев, сформировавших бронхолегочную дисплазию. При проведении статистической обработки данных выявлено достоверное различие значений показателя массы тела на момент рождения в исследуемых группах ( $p < 0,001$ ), что также подтверждает связь формирования БЛД с глубокой недоношенностью и, следовательно, с низкими показателями массы тела при рождении.

Оценка по шкале APGAR у обследованных пациентов, составила на первой минуте жизни 5,00 баллов [4,00; 6,00]. На пятой минуте жизни - 6,50 баллов [6,00; 7,00]. При сравнении данного показателя между исследуемыми группами, оценка по шкале APGAR на 1 и 5 минутах оказалась достоверно значимо выше в группе детей, которые БЛД не сформировали, чем в группе детей, сформировавших впоследствии данную патологию ( $p < 0,001$ ).

В общей группе обследованных детей ( $n = 164$ ) медиана длительности традиционной ИВЛ составила 9,5 дней [5; 24]. При этом медиана длительности всей проводимой ИВЛ, включая неинвазивную (CPAP), составила 15 дней [5; 35]. Медиана общей кислородозависимости составила 44,5 дня [15; 66]. Такая длительная необходимость в дополнительной дотации увлажненного кислорода указывает на тяжесть состояния обследованных пациентов в неонатальном и постнеонатальном периодах. Половина обследованных пациентов ( $n = 89$ ) в постнеонатальном периоде сформировали бронхолегочную дисплазию. В группе детей, которые бронхолегочную дисплазию впоследствии не сформировали, отмечено более частое применение щадящих режимов респираторной поддержки, длительность дополнительной оксигенации была существенно меньше ( $p < 0,001$ ).

В ходе исследования пациенты, страдающие бронхолегочной дисплазией ( $n = 89$ ), были разделены на 3 подгруппы, учитывая степень тяжести заболевания, в соответствии с общепризнанными рекомендациями (Jobe A.H. et al., 2001), были получены следующие результаты: легкому течению соответствовали 22 пациента (25%), среднетяжелому - 43 пациента (48%), тяжелому – 24 пациента (27%). Оказалось, что подгруппа пациентов с тяжелым течением БЛД включала 7 пациентов (29%), у которых по данным

эхокардиографического исследования была выявлена легочная гипертензия. Частота встречаемости данного осложнения БЛД, выявленная в нашем исследовании сопоставима с данными мировой литературы (Arjaans S. et al., 2018; Hansmann G. et al., 2019).

Связь формирования коморбидной патологии с наличием БЛД у недоношенных младенцев продемонстрирована Jensen E.A. и соавторами в 2021 году. В ходе нашего исследования была выявлена частая встречаемость следующих патологий у недоношенных пациентов, страдающих бронхолегочной дисплазией: врожденная пневмония, внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) и ретинопатия недоношенных. По нашим данным, врожденная пневмония была зарегистрирована у 33% пациентов, страдающих БЛД, а в группе детей без БЛД она отмечалась лишь у 22% пациентов. ВЖК различной степени были зарегистрированы у 44% недоношенных младенцев с БЛД, в то время как, в группе детей без БЛД коморбидность ВЖК была отмечена в 2 раза реже (22%), что может быть связано с меньшей степенью недоношенности и менее выраженными постгипоксическими проявлениями. Ретинопатия недоношенных отмечалась у 63% пациентов с БЛД. Из них 11 пациентов потребовали проведения оперативного лечения. У пациентов без БЛД ретинопатия встречалась в три раза реже (в 19% случаев). Лишь одному пациенту в данной группе потребовалось проведение оперативного лечения.

При проведении корреляционного анализа полученных в ходе исследования данных, была выявлена обратная зависимость умеренной силы между изученными клинико-anamnestическими факторами и длительностью проводимой ИВЛ (рисунок 2). Иными словами, глубоко недоношенным детям с низкими оценками по шкале APGAR требовалось более длительное проведение традиционной вентиляции легких, что повышало риск формирования БЛД. Была подтверждена сильная корреляционная зависимость между такими клиническими параметрами при рождении, как масса тела, гестационный возраст, оценка по шкале APGAR на 1 и 5 минутах жизни, что свидетельствует о тяжести состояния пациентов на момент рождения и соответствует общепринятым представлениям о клинических предикторах формирования бронхолегочной дисплазии.

Представленные данные свидетельствуют о том, что БЛД чаще формируют глубоко недоношенные дети с массой тела при рождении менее 1000 граммов, которые были рождены во время каникулярной или саккулярной стадий внутриутробного формирования легких (до 28 недели гестации), перенесшие РДНС в анамнезе, с низкими оценками по шкале APGAR (менее 5 и 6 баллов на 1 и 5 минутах жизни соответственно), нуждающийся во введении препаратов экзогенного сурфактанта и требующие длительную

респираторную поддержку с применением традиционной ИВЛ с последующим переходом на СРАР и с дополнительной оксигенацией более 28 суток жизни. Данные характеристики полностью соответствуют современной модели пациента с БЛД.

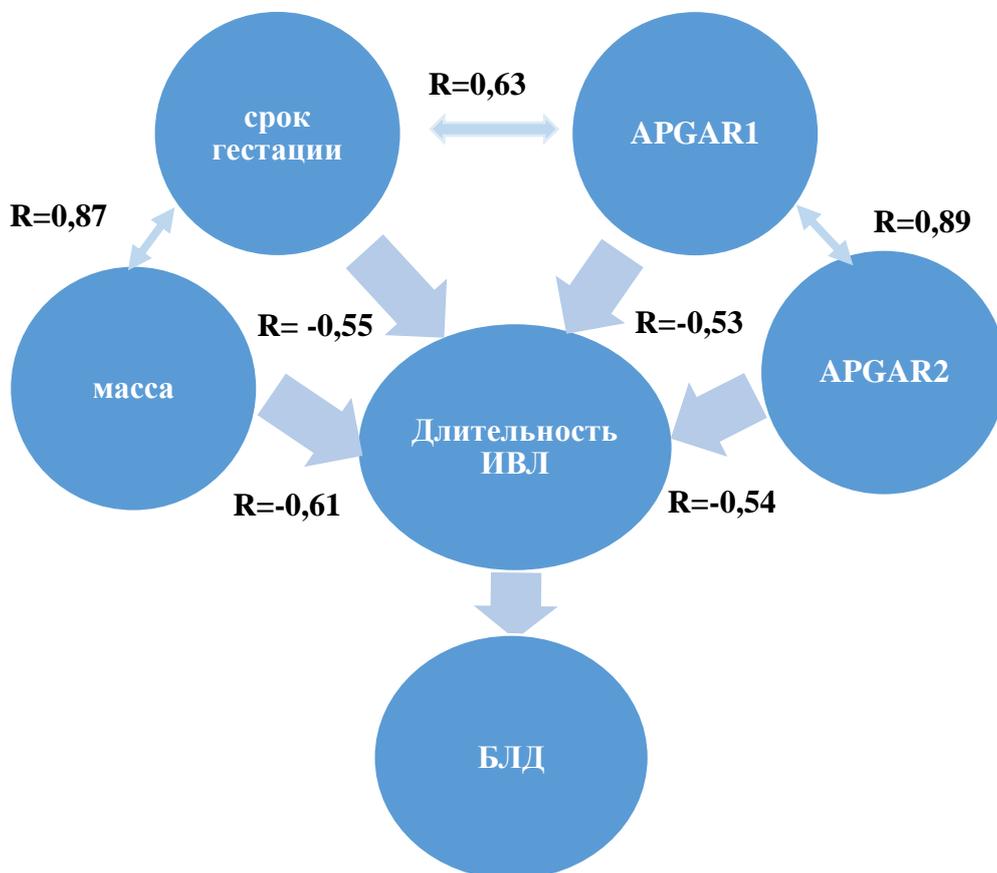


Рисунок 2. Взаимосвязи между массой тела и гестационным возрастом при рождении, оценкой по шкале APGAR на 1 и 5 минутах жизни, длительностью традиционной ИВЛ и формированием БЛД.

### **Результаты определения уровня биомаркеров ангиогенеза методом ИФА в сыворотке крови недоношенных новорожденных с РДСН и пациентов первого года жизни, сформировавших и не сформировавших БЛД**

Все факторы, влияющие на процесс ангиогенеза, принято разделять на проангиогенные, то есть способствующие нормальному развитию микрососудистого русла, и антиангиогенные, то есть препятствующие этому развитию. Для осуществления контролируемого ангиогенеза и ремоделирования сосудов легких необходим баланс

между проангиогенными и антиангиогенными молекулярными сигнальными путями. В нашем исследовании мы попытались выявить закономерности изменений данного баланса на формирование бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей.

К проангиогенным факторам, изученным в нашем исследовании, относятся фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A), фактор роста эндотелия сосудов D (VEGF-D), тромбоцитарный фактор роста ВВ (PDGF-BB), молекула адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов-1 (PECAM-1), ангиопоэтин-1 (ANGPT-1).

Выявленный уровень исследованных проангиогенных факторов представлен в таблице 1.

Таблица 1. Уровень проангиогенных факторов в сыворотке крови недоношенных новорожденных с РДСН и пациентов первого года жизни, сформировавших и не сформировавших БЛД.

Биомаркер	Me [LQ; UQ]			Критерии достоверности*			
	РДСН (N=43)	БЛД (N=69)	Без БЛД (N=32)	P1	P2	P3	P4
VEGF-A, пг/мл	113,8 [50,7; 200]	82 [47,3;131,2]	122,5 [66,7; 269,1]	<b>0,02</b>	0,2	<b>0,03</b>	0,5
VEGF-D, нг/мл	1,8 [1,4; 2,4]	2,2 [1,7; 2,5]	2,3 [1,8; 2,7]	<b>0,04</b>	0,2	0,5	<b>0,05</b>
PDGF-BB, пг/мл	6388 [3614,1;8624,5]	5719,5 [3969,5;8144,4]	9326,3 [4700,8;13780]	<b>0,02</b>	0,9	<b>0,02</b>	0,1
PECAM-1, пг/мл	5872 [3801;7343]	3918 [1713;5201]	4978 [2 535; 7230]	0,19	<b>0,0016</b>	0,2	0,3
ANGPT-1, пг/мл	13299 [10373; 16667]	11698 [8433; 15748]	14438 [11901; 15382]	0,2	0,5	0,3	0,9

\*Критерии достоверности: P1 - Критерий Краскелла-Уоллиса (множественное сравнение). P2 - РДСН – БЛД. P3 - БЛД – без БЛД. P4 - РДСН – без БЛД

Каждому изученному нами фактору отведена собственная роль в ангиогенезе сосудов легких.

VEGF-A играет ключевую роль в ангиогенезе в целом. Без него невозможно нормальное течение ангиогенеза и альвеологенеза. Глубоко недоношенные дети, подверженные наибольшему риску развития БЛД, имеют в сыворотке крови сниженный уровень данного биомаркера [Been J.V. et al., 2010; Stoll B.J. et al., 2010). В нашем исследовании также выявлено значимое снижение VEGF-A в сыворотке крови в группе

пациентов, у которых бронхолегочная дисплазия развилась, по сравнению с пациентами, у которых данная патология не развилась ( $p=0,03$ ).

VEGF-D наряду с VEGF-A играет значимую проангиогенную роль. При его снижении нарушаются процессы регуляции и формирования кровеносных сосудов из клеток – предшественниц, а также деление уже имеющихся кровеносных сосудов (Maridueno J. et al., 2022). В нашем исследовании выявлена разница пограничной значимости при сравнении уровня VEGF-D в сыворотке крови пациентов с РДСН и пациентов без БЛД ( $p=0,05$ ).

PDGF-BB является важным стимулятором восстановления тканей. Его снижение приводит к нарушению передачи сигналов, необходимых для нормального ангиогенеза, а также к нарушению процессов септации и алевольризации при формировании легочной ткани (Oak P. et al., 2017). В нашем исследовании была выявлена достоверная разница между уровнями данного фактора в группе детей с БЛД по сравнению с группой детей без БЛД ( $p=0,02$ ).

Молекула PECAM-1 является ключевой для формирования надежного контакта между клетками эндотелия. В исследовании Villar J., Zhang H. и др. (2019г.) было доказано, что при повреждении легочной ткани на фоне гипоксии, а особенно при механическом воздействии на ткань легких в условиях применения «жестких» параметров искусственной вентиляции легких у недоношенных детей (особенно на этапе РДСН), происходит нарушение межклеточных контактов, что приводит к попаданию молекул PECAM-1 в кровоток. В проведенном нами исследовании была выявлена достоверная разница между сывороточным уровнем данного фактора в группе детей с РДСН и аналогичным уровнем у пациентов, сформировавших БЛД ( $p=0,0016$ ), что отражает активно текущий процесс повреждения эндотелия на этапе РДСН. Снижение уровня этого биомаркера в сыворотке крови детей на этапе БЛД может говорить о том, что процессы повреждения эндотелия легких к этому времени в основном завершены.

Ангиопоэтин-1 играет важную роль в поддержании целостности сосудистой стенки (Makinde T. et al., 2008). Однако в нашем исследовании, при оценке уровня ангиопоэтина-1 статистически достоверной разницы между группами выявлено не было. Во всех группах отмечена значительная вариабельность полученных показателей. Но, несмотря на отсутствие достоверных различий содержания данного фактора в сыворотке крови пациентов исследуемых групп, нами была выявлена тенденция, свидетельствующая о его проангиогенной роли: уровень ангиопоэтина-1 оказался относительно выше в группе детей без БЛД, и ниже всего в группе детей с БЛД. В группе детей на этапе РДСН он занимает промежуточное значение.

К антиангиогенным факторам, изученным в нашем исследовании, относятся ангиопоэтин-2 (ANGPT-2), а также фактор роста соединительной ткани (CTGF). Уровень антиангиогенных биомаркеров в сыворотке крови продемонстрирован в таблице 2.

Таблица 2. Уровень антиангиогенных факторов в сыворотке крови недоношенных новорожденных с РДСН и пациентов первого года жизни, сформировавших и не сформировавших БЛД.

Биомаркер	Me [LQ; UQ]			Критерии достоверности*			
	РДСН (N=43)	БЛД (N=69)	Без БЛД (N=32)	P1	P2	P3	P4
ANGPT2, пг/мл	7656 [6290; 9688,2]	7019 [5291; 8561]	5837 [3929;6543]	<b>0,038</b>	0,2	0,1	<b>0,039</b>
CTGF, пг/мл	8 [6; 22,5]	11 [6; 107]	26 [6; 103]	0,3	0,4	0,9	0,4

\*Критерии достоверности: P1 - Критерий Краскелла-Уоллиса (множественное сравнение). P2 - РДСН – БЛД. P3 - БЛД – без БЛД. P4 - РДСН – без БЛД

ANGPT-2 может быть отнесен как к проангиогенным, так и к антиангиогенным факторам, так как в определенных условиях, например, на фоне гипоксии, а также взаимодействуя с другими биомаркерами ангиогенеза, данный фактор может кардинально изменять выполняемую функцию в формировании сосудистого русла легких. Так, при снижении проангиогенных сигналов, ANGPT-2 способен приводить к дестабилизации эндотелия, опосредуя тем самым нарушение ангиогенеза (Aghai Z.H., et al., 2008; Bhandari V., et al., 2006). В нашем исследовании была выявлена значимая разница между группой пациентов на этапе РДСН и группой пациентов, не сформировавших БЛД по окончании постнеонатального периода ( $p=0,039$ ). Полученные результаты свидетельствуют об антиангиогенной роли данного фактора при формировании БЛД в условиях гипоксии.

Антиангиогенная роль фактора роста соединительной ткани (CTGF) в развитии БЛД у недоношенных младенцев неоднократно была показана во многих исследованиях, особенно это касается тяжелых форм данного заболевания (Wang X. et al., 2019; Wu S. et al., 2010). В зарубежном исследовании Chen S., Rong M. и соавт., выполненном в 2011 году, было продемонстрировано, что при повышенной экспрессии данного биомаркера в эпителиальных клетках альвеолярного типа II значительно нарушался ангиогенез, развивалось воспаление и отмечалось выраженное ремоделирование сосудов. Эти изменения приводили к значительному увеличению как давления в легочной артерии, так и гипертрофии правого желудочка. При оценке уровня CTGF в сыворотке крови пациентов обследованных нами групп достоверной разницы между группами выявлено не

было, что, в основном, связано с большим разбросом индивидуальных показателей. Учитывая известную роль данного фактора в процессах фиброзировании легочной ткани при тяжелых формах БЛД, нами были проанализированы показатели данного антиангиогенного фактора в сыворотке крови пациентов с различной степенью тяжести заболевания. Показатели содержания CTGF в описанных выше подгруппах представлены в таблице 3.

Таблица 3. Уровень CTGF в сыворотке крови в подгруппах пациентов первого года жизни, страдающих БЛД, пг/мл.

Me [LQ; UQ]		
Легкое течение БЛД (N=22)	Среднетяжелое течение БЛД (N=43)	Тяжелое течение БЛД (N=24)
7 [6; 58]	11 [5; 57]	33 [7; 157]

При сравнении содержания в сыворотке крови CTGF в подгруппах пациентов с разной тяжестью течения бронхолегочной дисплазии, было отмечено статистически значимое повышение данного показателя у детей с тяжелым течением БЛД ( $p=0,04$ ), сопровождающимся значительным нарушением ангиогенеза на фоне длительной гипероксии. С нашей точки зрения, полученные данные подтверждают антиангиогенную роль данного биомаркера.

При проведении корреляционного анализа методом Спирмена были выявлены корреляционные связи умеренной силы между такими проангиогенными факторами, как фактор роста эндотелия сосудов А, тромбоцитарный фактор роста ВВ, молекула адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов-1 ангиопоэтин-1, что подтверждает необходимость комплексного сбалансированного действия целого ряда факторов ангиогенеза для правильного формирования микрососудистого русла легких путем взаимодействия факторов роста, факторов транскрипции и воспалительных процессов, регулирующих нормальное развитие легочной паренхимы и микрососудистого русла легочной ткани. Нарушение этого взаимодействия в неонатальном периоде жизни ребенка могут приводить к формированию БЛД. Выявление дисбаланса уровней содержания приведенных выше биомаркеров может помочь в профилактике развития БЛД на этапе РДСН и ранней диагностике заболевания у недоношенных детей. (Sahni M. et al., 2021; Oak P. et al., 2017).

Выявленные в исследовании корреляционные связи представлены на рисунке 3.

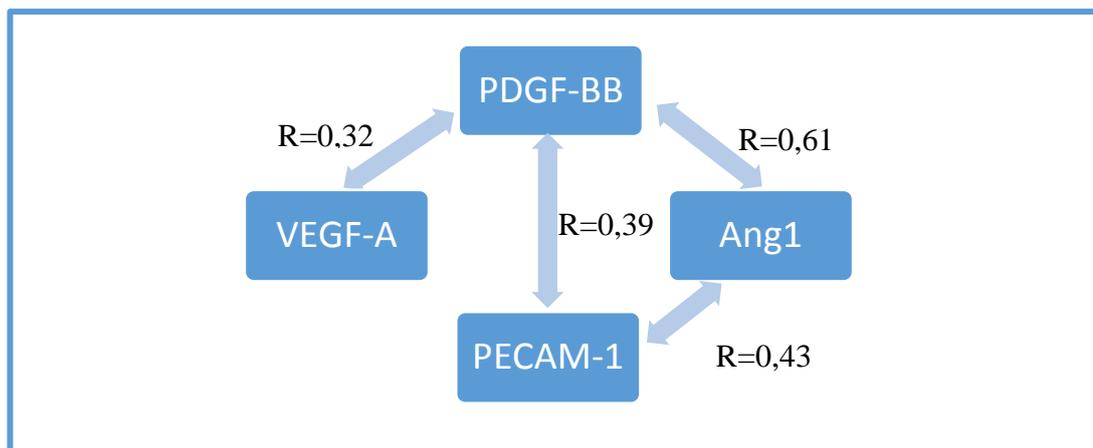


Рисунок 3. Корреляционные связи между проангиогенными факторами в сыворотке крови недоношенных новорожденных с РДСН и пациентов первого года жизни, сформировавших и не сформировавших БЛД.

### **Результаты ROC-анализа биомаркеров ангиогенеза, определенных в сыворотке крови недоношенных новорожденных с РДСН и пациентов первого года жизни, сформировавших и не сформировавших БЛД**

Для определения возможного прогностического значения концентрации изученных факторов ангиогенеза в сыворотке крови недоношенных новорожденных был проведен ROC-анализ. Наилучший результат был получен для трех проангиогенных факторов: фактор роста эндотелия сосудов А (VEGF-A), фактор роста эндотелия сосудов D (VEGF-D), тромбоцитарный фактор роста ВВ (PDGF-BB). Для концентрации PDGF-BB (AUC более 0,700) было проведено определение оптимального разделяющего значения (cut-off), оно составило 10135 пг/мл с чувствительностью 52% и специфичностью 88,6%. Концентрация более 10800 пг/мл обеспечивает специфичность более 90% для подтверждения диагноза БЛД.

Из антиангиогенных факторов ангиогенеза для прогнозирования формирования БЛД у пациентов с РДСН наилучший результат был получен для ангиопоэтина-2 (ANGPT-2). Для диагностики наличия или отсутствия БЛД, площадь под кривой составила 0,693. Оптимальное разделяющее значение (cut-off) для прогнозирования наличия или отсутствия БЛД для ANGPT-2 составило 6800 пг/мл с чувствительностью 58% и специфичностью 80%. Концентрация ANGPT2 более 8200 пг/мл позволяет прогнозировать формирование БЛД со специфичностью 91%.

### Шкала прогнозирования развития БЛД у недоношенных детей

На основании определенных в исследовании клинико-анамнестических факторов и биомаркеров развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей была разработана шкала прогнозирования развития данного заболевания у недоношенных детей на этапе РДСН (таблица 4).

В исследовании проведена верификация данной прогностической шкалы развития БЛД, включающей 7 параметров. В шкалу включены следующие клинико-анамнестические данные: гестационный возраст, показатель массы тела при рождении, оценки по шкале APGAR на 1 и 5 минутах жизни, а также длительность проводимой ИВЛ; и следующие лабораторные данные: уровень ANGPT2 и PDGF-BB в сыворотке крови недоношенных детей. Параметры, включенные в данную прогностическую шкалу, подобраны согласно статистическим критериям, а также результатам проведенного ROC-анализа. Каждый показатель оценен в 0 или 1 балл.

Риск формирования БЛД у пациентов на этапе РДСН оценивается исходя из суммы баллов по 7 клинико-лабораторным критериям, указанным в таблице 4.

Таблица 4. Шкала прогнозирования БЛД у недоношенных детей.

<b>Критерий</b>	<b>0 баллов</b>	<b>1 балл</b>
Гестационный возраст при рождении	>28 недель	≤28 недель
Масса тела при рождении	>985 граммов	≤985 граммов
Оценка по шкале APGAR на 1 минуте	>5 баллов	≤5 баллов
Оценка по шкале APGAR на 5 минуте	>6 баллов	≤6 баллов
Длительность ИВЛ	<10 дней	≥10 дней
Концентрация ANGPT-2 в сыворотке крови	<8200 пг/мл	≥8200 пг/мл
Концентрация PDGF-BB в сыворотке крови	>10800 пг/мл	≤10800 пг/мл

Набранная сумма до 3 баллов включительно соответствует низкому риску формирования БЛД, тогда как набранная сумма от 4 до 7 баллов соответствует высокому риску формирования БЛД.

Рекомендуемый временной интервал оценки суммы баллов с использованием предложенной нами шкалы для прогнозирования развития БЛД у пациента соответствует

10 – 20 дню жизни ребенка, после завершения раннего неонатального периода. Чувствительность данной шкалы соответствует 80%, специфичность - 86%.

## ВЫВОДЫ

1. Дети, перенесшие РДСН в анамнезе и сформировавшие БЛД к 28 дню жизни, в отличие от не сформировавших БЛД пациентов, имели следующие клинико-анамнестические характеристики: экстремально низкие и очень низкие показатели массы тела при рождении, гестационный возраст преимущественно менее 28 недель, оценки на шкале APGAR на 1-й и 5-й минутах от 4 до 6 баллов и менее, необходимость во введении препаратов экзогенного сурфактанта; потребность в проведении длительной респираторной поддержки в неонатальном периоде с применением инвазивной ИВЛ.

2. Патогенетически значимыми биомаркерами нарушений ангиогенеза и формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей, перенесших РДСН в анамнезе, являются: факторы роста эндотелия сосудов VEGF-A, VEGF-D, тромбоцитарный фактор роста PDGF-BB, молекула клеточной адгезии тромбоцитов к эндотелию PECAM-1, ангиопоэтин – 2.

3. У пациентов, сформировавших БЛД, было выявлено значимое снижение в сыворотке крови следующих проангиогенных факторов:

- фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A в группе детей, сформировавших БЛД, по сравнению с группой детей, не сформировавших БЛД (Me = 82 пг/мл против 122 пг/мл,  $p=0,03$ ).
- фактора роста эндотелия сосудов VEGF- D в группе детей на этапе РДСН по сравнению с детьми, с перенесенным РДСН, не сформировавшими впоследствии БЛД (Me = 1,8 нг/мл против 2,3 нг/мл, ( $p=0,05$ ).
- тромбоцитарного фактора роста PDGF-BB в группе детей сформировавших БЛД по сравнению с группой детей, не сформировавших БЛД (5720 пг/мл против 9326 пг/мл,  $p=0,02$ )
- молекулы клеточной адгезии тромбоцитов к эндотелию PECAM-1 в группе детей, перенесших РДСН в анамнезе, сформировавших впоследствии БЛД, по сравнению с группой недоношенных детей на этапе РДСН (Me = 3918 пг/мл против 5872 пг/мл,  $p=0,016$ ).

4. У пациентов, включенных в исследование, было выявлено значимое повышение антиангиогенного фактора – ангиопоэтина – 2 (ANGPT-2) на этапе РДСН по сравнению с

детьми, перенесшими РДСН и не сформировавшими БЛД ( $Me = 7656$  пг/мл против  $5837$  пг/мл,  $p=0,039$ ).

5. Выявленное снижение проангиогенных факторов и повышение антиангиогенного фактора, приводящие к нарушению ангиогенеза микрососудистого русла легких и нарушению развития эндотелия, определяет высокий риск формирования бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных новорожденных с РДСН.

6. Выявленные в исследовании клинические и анамнестические факторы риска развития бронхолегочной дисплазии и дисбаланс биомаркеров ангиогенеза дают возможность прогнозирования формирования данного заболевания у недоношенных детей с РДСН с помощью разработанной шкалы балльной оценки, где суммарная оценка в 0-3 балла соответствует низкому риску развития бронхолегочной дисплазии, а оценка в 4-7 баллов соответствует высокому риску развития данной патологии.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Выявленные по результатам работ клиничко-анамнестические и лабораторные факторы риска формирования БЛД, рекомендованы для прогнозирования развития БЛД у недоношенных детей на этапе РДСН с целью определения групп риска, угрожаемых по развитию данной патологии, и проведения своевременной индивидуальной профилактики формирования заболевания.

2. Разработанная по результатам исследования балльная шкала прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей на этапе РДСН рекомендуется для использования в перинатальных центрах и других учреждениях выхаживания недоношенных новорожденных 1-го и 2-го этапов с целью определения индивидуального подхода и тактики лечения пациентов, угрожаемых по развитию БЛД.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. Селиверстова А.А., Давыдова И.В., Басаргина М.А., Фисенко А.П., Семикина Е.Л. Механизмы развития легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией. Доктор.Ру. 2022; 21(7): 6-11. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-6-11.
2. Харитоновна Н.А., Басаргина М.А., Давыдова И.В., Зимина Е.П., Митиш М.Д., Нестерович М.И., Илларионова М.С., Селиверстова А.А., Потехина Т.В., Бондарь В.А. Иммунизация паливизумабом недоношенных детей с бронхолегочной

- дисплазией в условиях дневного стационара. *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26(1): 27–31. doi: 10.46563/1560-9561-2023-26-1-27-31
3. Басаргина М.А., Давыдова И.В., Турко Х.Р., Бондарь В.А., Фисенко А.П., Селиверстова А.А. Значение эхокардиографии в инструментальной диагностике лёгочной гипертензии у детей с бронхолёгочной дисплазией. *Российский педиатрический журнал*. 2023; 26(2): 134–139. doi: 10.46563/1560-9561-2023-26-2-134-139
4. Селиверстова А.А., Давыдова И.В., Фисенко А.П., Басаргина М.А., Сновская М.А., Жужула А.А. Биомаркеры нарушения ангиогенеза при формировании бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2023; 3: 56-59. doi:10.48612/cgma/4vn9-u38n-p76a
5. Селиверстова А.А., Давыдова И.В., Басаргина М.А., Ялтиков В.Ю. Легочная гипертензия у детей с новой формой бронхолегочной дисплазии. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(4): 282.
6. Семикина Е.Л., Сновская М.А., Басаргина М.А., Селиверстова А.А., Жужула А.А., Давыдова И.В. Определение медиаторов фиброобразования и ангиогенеза в сыворотке крови недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией. *Медицинская иммунология*. 2023; 25(5):1171-1176. doi: 10.15789/1563-0625-ЕОМ-2789

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЛД – бронхолегочная дисплазия

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ГПЖ – гипертрофия правого желудочка

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛГ – легочная гипертензия

ОНМТ – очень низкая масса тела при рождении

РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденных

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела при рождении