

ЦАРЕВА ЖАННА АЛЕКСАНДРОВНА

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ БРОНХОЛЕГОЧНУЮ
ДИСПЛАЗИЮ**

3.1.21. Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

Царькова Софья Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Ушакова Светлана Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии и неонатологии Института материнства и детства ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Вавилова Вера Петровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической педиатрии и последипломной подготовки ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2026 г. в «_____» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук 21.2.074.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д.17, на сайте университета www.usma.ru, а также на сайте ВАК при Минобрнауки России vak.minobrnauki.gov.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2026 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Гришина Ирина Федоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Современные представления рассматривают бронхолегочную дисплазию (БЛД) как мультисистемное заболевание, ассоциированное с задержкой физического и нейрокогнитивного развития, бронхиальной гиперреактивностью, рецидивирующими респираторными инфекциями и повышенным риском хронической бронхолегочной патологии [Павлинова Е.Б., 2019; Gough A., Linden M.A., Spense D. et al., 2015].

Сердечно-сосудистые последствия БЛД изучены недостаточно и включают лёгочную и системную гипертензию, дисфункцию правого желудочка, нарушения ритма и повышение сосудистой ригидности. [Mourani P.N., Abman S.H., 2013; Goss K.N., Haraldsdottir K., et al., 2020; Pharande P., et al., 2024], которые могут сохраняться в детском и подростковом возрасте, снижать толерантность к физической нагрузке и рассматриваться как факторы риска сердечно-сосудистой патологии во взрослом возрасте [Bates M.L., Levy P.T., Nuyt A.M. et al., 2020; Briana DD, Malamitsi-Puchner A, 2023].

Сердечно-сосудистые изменения у детей, перенёсших БЛД, нередко имеют субклинический характер и выявляются при углублённом функциональном обследовании, что ограничивает их раннюю диагностику в рамках стандартного диспансерного наблюдения [Володин Н.Н., Мухина Ю.Г. и др., 2014; Yallapragada SG, Savani RC, Goss KN et al., 2021]. В действующих российских клинических рекомендациях отсутствуют данные о частоте, структуре и профилактике сердечно-сосудистых исходов БЛД [Овсянников Д.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Куличенко Т.В. и др., 2020; Клинические рекомендации Минздрава РФ, 2024]. Отдалённые сердечно-сосудистые последствия БЛД характеризуются фенотипической неоднородностью и различной прогностической значимостью [Bates ML, Levy PT, Nuyt AM et al., 2020; Yallapragada S.G., Savani R.C., Goss K.N. et al., 2021], что обосновывает необходимость риск-ориентированного наблюдения.

Для интегральной оценки состояния сердечно-сосудистой системы используется понятие кардиоваскулярного (КВ) профиля, применяемое в педиатрии в исследовательских целях [Kannel W.B., D'Agostino R.B., Sullivan L. et al., 2004].

Цель исследования

Оценить клинические, структурно-функциональные и электрофизиологические особенности сердечно-сосудистой системы у детей, перенёсших БЛД, и разработать риск-ориентированный алгоритм диспансерного наблюдения для профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

Задачи исследования

1. Установить предикторы, ассоциированные с развитием БЛД, и оценить вклад ранних неонатальных факторов в формирование болезни с учётом степени ее тяжести.

2. Дать характеристику функциональных показателей сердечно-сосудистой системы (ССС) у детей, перенёвших БЛД, определить особенности КВ-профиля по ключевым функциональным системам

3. Выявить фенотипические варианты и их клиническую значимость у детей, перенёвших БЛД и классифицировать внутреннюю структуру группы КВ-профиля.

4. Проанализировать взаимосвязь ранних клиничко-функциональных показателей с формированием сердечно-сосудистых изменений и функциональных отклонений у детей в позднем периоде болезни; определить прогностические критерии риска развития особенностей КВ-профиля и разработать модель стратификации неблагоприятной сердечно-сосудистой адаптации.

5. Разработать риск-ориентированный алгоритм диспансерного наблюдения детей с БЛД для профилактики сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от фенотипических вариантов адаптационного ответа ССС после перенесённого заболевания.

Научная новизна

- Впервые у детей, перенёвших БЛД, выявлены информативные клиничко-функциональные и анамнестические признаки, позволяющие прогнозировать риск формирования сердечно-сосудистых изменений в раннем и дошкольном возрасте. Показано, что параметры ранней неонатальной нагрузки имеют самостоятельное значение и не сводятся исключительно к степени тяжести БЛД.

- Впервые показано, что у большинства детей (72,8%), перенёвших БЛД, к 5-ти летнему возрасту выявляются клиничко-функциональные изменения ССС, формирующиеся на фоне взаимодействия лёгочных, соматических и нейрорегуляторных факторов. Определены критерии оценки сердечно-сосудистых изменений по данным суточного мониторирования артериального давления (СМАД), электрокардиографического исследования (ЭКГ), холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ХМ-ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ).

- По результатам кластерного анализа сердечно-сосудистых показателей впервые выявлены фенотипические варианты сердечно-сосудистых особенностей у детей с БЛД в анамнезе. Выделены три исследовательских клиничко-функциональных фенотипа ССС, условно обозначенные как регуляторно-адаптационный, функционально-структурный и структурно-дезадаптивный, различающиеся по совокупности сосудистых, структурных и электрофизиологических характеристик и формирующие градиент изменений к 5-летнему возрасту.

- Впервые выявлены информативные ранние клиничко-функциональные признаки, позволяющие прогнозировать фенотипические варианты сердечно-сосудистых особенностей к 5-ти летнему возрасту, что на основании данных динамического наблюдения в возрасте 4,5 месяца, 2-х и 5-ти лет позволило сформировать исследовательскую концепцию раннего сосудистого программирования (в функционально-регуляторном аспекте) у детей, перенёвших

БЛД, а также усовершенствовать алгоритм диспансерного наблюдения данной категории пациентов с учетом включения риск-ориентированной оценки ССС.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования расширяют представления о спектре и механизмах формирования сердечно-сосудистых особенностей у детей, перенёвших БЛД, обусловленных сочетанием морфологических, гемодинамических и функциональных особенностей сердечно-сосудистой регуляции.

В исходе БЛД (возраст 5 лет) выявлена значительная доля (72,8%) детей с клиническими и функциональными особенностями со стороны ССС, а также по ключевым функциональным системам (СМАД, ЭКГ, ЭКГ/ХМ, ЭхоКГ) определены показатели, формирующие КВ-профиль.

У детей, перенёвших БЛД, выделены сосудисто-кардиальные фенотипы как варианты функциональной адаптации. От фенотипа I к фенотипу III отмечается рост частоты клинических проявлений при сохранении большинства показателей в пределах возрастной нормы. Фенотип III отражает более высокую функциональную нагрузку и менее экономичную адаптацию, а не сердечно-сосудистую патологию.

Методом бинарной логистической регрессии построена прогностическая модель риска формирования КВ-профиля (+) — совокупности клинико-функциональных сердечно-сосудистых особенностей у детей, перенёвших БЛД; КВ-профиль (–) характеризуется отсутствием указанных изменений.

Независимыми предикторами КВ-профиля (+) были мужской пол, длительность O_2 -терапии, применение дексаметазона и РН III степени ($\chi^2=36,3$; $p<0,001$; $AUC=0,82$).

Разработана модель индивидуального прогноза КВ-профиля (+) с автоматизированным расчётом индекса; при $p=0,60$ точность классификации — 76%. Чувствительность 81%; специфичность 69%.

Программная реализация модели. Разработано веб-приложение для автоматического расчёта интегрального прогностического индекса и вероятности формирования КВ-профиля (+) на основе многофакторной логистической регрессии с использованием четырёх параметров: пол, длительность кислородотерапии, применение дексаметазона, ретинопатия недоношенных III степени. (<file:///C:/index.html>).

Практическая значимость исследования заключается в разработке риск-ориентированного алгоритма диспансерного наблюдения детей с БЛД, позволяющего дифференцировать частоту наблюдения и объём обследований, обосновывать направление на углублённое кардиологическое обследование и реализовывать принципы целеориентированного ведения пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. У детей, перенёвших БЛД, в возрасте 5-ти лет регистрируются особенности КВ-профиля, выявляемые при проведении ЭхоКГ, ЭКГ (в том числе ХМ-ЭКГ) и СМАД, отражающие индивидуальные характеристики состояния и регуляции ССС.
2. Построенная логистическая прогностическая модель риска развития КВ-осложнений, основанная на показателях раннего периода развития, позволяет в возрасте 4,5 месяцев осуществлять воспроизводимую оценку индивидуальной вероятности формирования особенностей КВ-профиля у детей с БЛД и проводить их риск-стратификацию на амбулаторном этапе наблюдения.
3. Метод кластерного анализа КВ-показателей у детей с БЛД в возрасте 5-ти лет с последующей экспертной верификацией позволил выделить группы, которые могут рассматриваться как клиничко-функциональные фенотипы, различающиеся по показателям сердечного ритма, АД и структурно-функционального состояния сердца.
4. Риск-ориентированный алгоритм диспансерного наблюдения детей с БЛД основан на расчёте прогностической модели вероятности выявления особенностей КВ-профиля по данным раннего периода развития и последующем распределении пациентов по группам риска формирования КВ-осложнений, что обосновывает дифференцированную частоту наблюдения и объём инструментальных обследований.

Апробация работы

Отдельные положения и результаты диссертационного исследования представлены в виде устных докладов на научно-практических конференциях (НПК): «Современные аспекты оказания специализированной медицинской помощи детям» (г. Екатеринбург, 20.11.2020 г.); Научно-практическом конгрессе «Педиатрия: инновации и практика» (г. Екатеринбург, 13–14.09.2023 г.); НПК с международным участием «Status Praesens: современные подходы к ведению пациентов в педиатрии и неонатологии» (г. Екатеринбург, 22.11.2025 г.); НПК, посвящённой 40-летию ГАУЗ СО «Детская городская клиническая больница № 9» (г. Екатеринбург, 25.11.2025 г.); Первой научно-практической Ассамблее Института педиатрии и репродуктивной медицины УГМУ (г. Екатеринбург, 10–11.12.2025 г.); НПК "Здоровье ребенка - вклад в будущее поколений" (г. Екатеринбург, 19.03.2026 г.).

Внедрение результатов исследования

На основании разработанной математической модели создан программный калькулятор, обеспечивающий воспроизводимую оценку особенностей КВ-профиля и фенотипическую классификацию детей по клиничко-функциональным вариантам сосудисто-кардиальной адаптации (<file:///C:/index.html>) для использования на уровне первичной медико-санитарной и специализированной помощи детям. Результаты работы внедрены в образовательный процесс при реализации основных образовательных программ специалитета, ординатуры, дополнительных образовательных программ по специальностям «Педиатрия» и «Детская кардиология» в ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Личный вклад соискателя в разработку темы

Автором выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, разработан дизайн и этапы исследования, проведён отбор пациентов, ретроспективный анализ медицинской документации и проспективное клинико-инструментальное обследование детей. Сформирована электронная база данных, выполнена статистическая обработка и интерпретация результатов, осуществлены написание и оформление диссертации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.21 – Педиатрия. Результаты исследования соответствуют области исследования и положениям пунктов 1 и 3 паспорта специальности.

Публикации

Основные результаты диссертационной работы отражены в 5-ти публикациях общим объёмом 3,6 печатных листа, в том числе: 3 статьи — в научных журналах, включённых в международные базы данных Scopus и Web of Science; 4 статьи — в научных журналах, входящих в Перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций; 1 статья — в региональном научном журнале.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 157 страницах печатного текста, содержит 17 рисунков и 60 таблиц, включает следующие разделы: список сокращений, введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследований, главу с описанием результатов собственных исследований, их обсуждение, выводы, алгоритм диспансерного наблюдения пациентов, список литературы и Приложение.

Библиографический указатель содержит 196 источников, из которых 34 отечественных и 162 зарубежных. Существенную долю составляют современные публикации: 122 источника (62,1%) опубликованы в период 2020–2026 гг.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедре поликлинической педиатрии (заведующая кафедрой — д.м.н., проф. С.А. Царькова) и в ГАУЗ СО «Детская городская клиническая больница № 9» г. Екатеринбурга (главный врач — И.П. Огарков). До начала исследования получено одобрение локального этического комитета ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 24.01.2020 г.) и подписано информированное добровольное согласие законными представителями пациентов.

В 2019–2023 гг. проведено сравнительное когортное ретроспективно-проспективное контролируемое исследование клинико-функциональных и сердечно-сосудистых особенностей детей с БЛД в анамнезе

На первом этапе из 1931 единицы первичной документации недоношенных детей методом сплошной выборки сформирована ретроспективная когорта ($n=1631$), что обеспечило репрезентативность выборки и позволило минимизировать селекционное смещение. В когорте выделены дети с БЛД ($n=137$; основная группа) и дети с РДС ($n=137$; контроль). Контрольная группа сформирована методом сопоставления (matching); группы сопоставимы по основным перинатальным показателям. Сравнительный анализ в группах проведен по 225 показателям.

Дети основной группы распределены по степени тяжести БЛД по классификации Jobe–Vancalari: лёгкая — 66 (48,1%), среднетяжёлая — 46 (33,5%), тяжёлая — 25 (18,2%) [Jobe A.H., Vancalari E., Abman S.H., et al., 2001]. Такое распределение позволило проанализировать влияние тяжести заболевания на формирование отдалённых клинико-функциональных особенностей ССС.

В ретроспективный анализ включены данные перинатального и раннего неонатального периодов, а также показатели детей в возрасте 4,5 месяца (Q25–Q75: 2,5–4,8) как единая точка оценки ранних факторов риска, что позволило унифицировать результаты и сопоставить перинатальные клинические характеристики с последующими исходами.

Критерии включения: гестационный возраст 28–32 недели; информированное добровольное согласие.

Критерии невключения: врождённые пороки развития лёгких; гемодинамически значимые врождённые пороки сердца; тяжёлая органическая патология ЦНС с выраженными стойкими неврологическими нарушениями, ограничивающими возможность проведения и интерпретацию результатов функциональных исследований.

Для анализа факторов риска БЛД применена логистическая регрессия с пошаговым отбором.

На втором этапе проведено проспективное обследование детей из выборки первого этапа. Из 137 детей обследован 81 ребёнок. Средний возраст — 5,3 года (5,1–5,6; Q25–Q75). Невключение остальных связано с отказом родителей, невозможностью явки или утратой контакта.

Возраст 5 лет выбран как первичная контрольная точка, поскольку именно к этому периоду у детей, перенёвших БЛД, возможно проявление скрытых или отсроченных особенностей КВ-профиля. Кроме того, к 5-ти годам завершается ключевой этап становления ССС, что позволяет более полно оценить наличие нарушений, не выявляемых ранее, что подчёркивает необходимость длительного динамического наблюдения с учётом функциональных и структурных особенностей сердца и сосудов.

Результаты обследования детей в возрасте 5-ти лет сопоставлялись с ретроспективными данными этих пациентов в возрасте 4,5 месяцев и 2-х лет, что позволило проанализировать траектории формирования КВ особенностей и оценить их связь с ранними факторами риска. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

ДИЗАЙН И ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Когортное сравнительное ретроспективно - проспективное контролируемое исследование,
(выборка первичной документации детей с БЛД и РДС (n=1931))

Формирование групп исследования на основании критериев включения и невключения (n=1691) из них БЛД 137 и РДС 137 (n=274)

I этап (ретроспективный)
Формирование групп исследования и построение модели предикторов развития БЛД (2019-2021гг.)

Основная группа БЛД (n=137)

- легкая форма (n=66)
- средне-тяжелая форма (n=46)
- тяжелая форма (n=25)

Сравнительный анализ по 225 показателям

Контрольная группа РДС (n=137)

Установление факторов риска и критериев прогноза формирования БЛД у детей (n=137)

II этап (проспективный)
Клинико-функциональная характеристика детей с БЛД в возрасте 5-ти лет, выделение групп детей с КВ-профилем (+) и КВ- профилем (-) и проведение фенотипизации КВ профиля методом кластерного анализа (2022-2024гг.)

Разделение детей с БЛД на группы КВ -профиль (+) (n=59) и КВ-профиль (-) (n=22) Всего n= 81

Формирование клинико -функциональных фенотипов в группе КВ-профилем (+) (n = 59)

Дети с КВ профилем (-)

I фенотип.
Регуляторно-адаптационный
n=21 (35,5 %)

II фенотип.
Функционально-структурный
n=20 (34,0%)

III фенотип.
Структурно-дезадаптивный
n=18 (30,5%)

Контрольная группа
n=22
(27,1%)

III этап (интегративный)
Сопоставление ранних клинико-функциональных показателей (4,5 мес; 2 года) с фенотипами структурно-функциональной адаптации в 5 лет. (2024-2025гг.)

Сравнительный анализ показателей в трех возрастных периодах с учетом клинико-функциональных фенотипов сосудисто -кардиального ремоделирования (4,5 месяца → 2 года → 5 лет) n=59 (72,8%)

Стратификация риска формирования КВ- профиля на основании математической модели прогноза (n=137)

Риск-ориентированный алгоритм оптимизации диспансерного наблюдения детей с БЛД с учётом риска формирования КВ -профиля

Примечание: БЛД - бронхолегочная дисплазия; РДС – респираторный дистресс синдром; КВ – кардиоваскулярный.

Рисунок 1 – Дизайн и этапы исследования

Обследование в 5 лет включало три последовательных визита со стандартизированным комплексом клинико-функциональных исследований (Рисунок 2); всего проанализировано 929 единиц данных.



Рисунок 2 – Дизайн проспективного этапа исследования

На первом визите проводились сбор анамнеза, физикальный осмотр, лабораторные исследования, ЭКГ и ЭхоКГ; на втором — ХМ-ЭКГ, СМАД и повторная ЭхоКГ; на третьем — интегральная оценка данных, определение статуса КВ-профиля и формирование индивидуальных рекомендаций. Распределение детей на группы КВ-профиль (+)/(-) выполнено по клинико-функциональным критериям на основании отклонений инструментальных показателей. Кластерный анализ проведён методом Уорда с валидацией k-means (n=81).

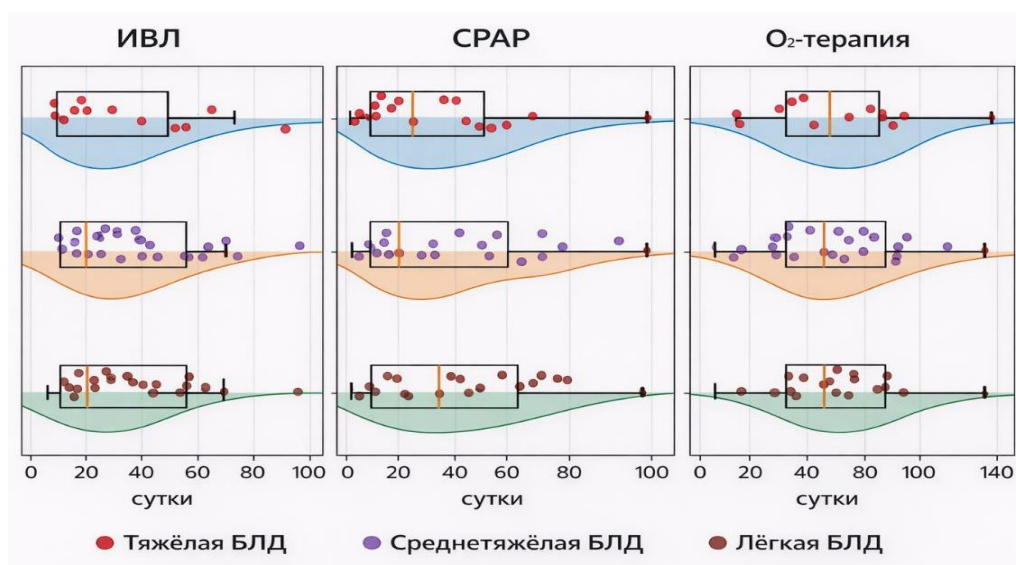
На третьем этапе выполнен интегративный анализ показателей у детей с БЛД (n=81), имевших данные в возрасте 4,5 месяца, 2 и 5 лет. Возраст 4,5 месяца принят как точка отсчёта после завершения неонатального этапа; возраст 2 года — как этап раннего исхода БЛД. При сопоставлении показателей использованы классификационные признаки обследования в 5 лет: КВ-профиль (+)/(-) и клинико-функциональные фенотипы. Анализ выполнен для оценки связи ранних клинико-функциональных характеристик с формированием КВ-профиля и фенотипов сердечно-сосудистой адаптации. Для оценки влияния ранних факторов риска построена многовариантная логистическая регрессионная модель, использованная для расчёта вероятности формирования КВ-профиля и стратификации риска сердечно-сосудистых нарушений. Модель разработана для исследуемой когорты детей с БЛД и носит исследовательский характер.

Статистический анализ выполнен в IBM SPSS Statistics, Statistica и Python. Применены методы описательной и сравнительной статистики, корреляционный и регрессионный анализ, ROC-анализ, кластеризация. Исследование одобрено локальным этическим комитетом; соответствует Хельсинкской декларации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно *первой задаче* исследования, выполнен ретроспективный анализ факторов риска формирования БЛД у недоношенных детей. Используются сопоставимые группы недоношенных детей с БЛД (n=137) – основная группа и без БЛД (n=137) – контрольная группа. Показано, что формирование БЛД происходит на фоне выраженной гестационной незрелости и высокой респираторной нагрузки в неонатальном периоде.

Длительность респираторной поддержки (ИВЛ, СРАР, O₂-терапия) (сутки) у детей с БЛД, которая статистически значимо превышала показатели контрольной группы и нарастала по мере утяжеления заболевания в зависимости от степени тяжести заболевания, представлена на рисунке 3.



Примечания

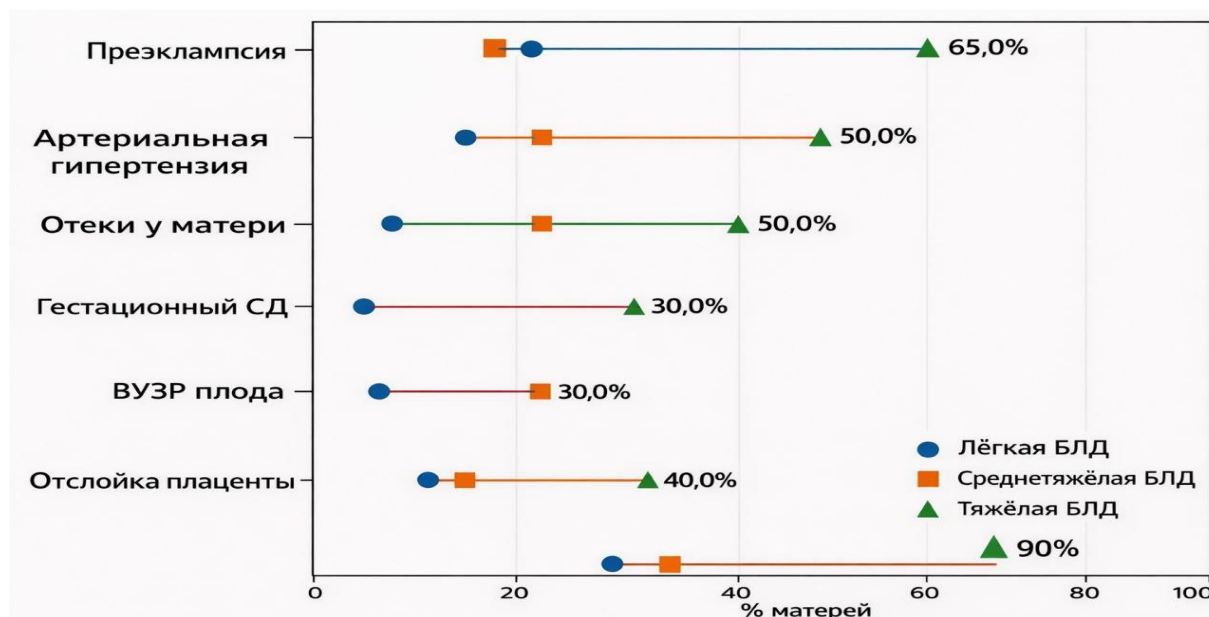
1. БЛД — бронхолёгочная дисплазия; ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких; СРАР — постоянное положительное давление в дыхательных путях; O₂ — кислород.

2. Цветовая кодировка отражает степень тяжести БЛД: зелёным цветом обозначена лёгкая БЛД, оранжевым — среднетяжёлая БЛД, синим — тяжёлая БЛД.

3. Точки соответствуют индивидуальным значениям показателя, прямоугольники отражают медиану и межквартильный размах, сглаженные кривые — аппроксимированные тренды распределения.

Рисунок 3 – Длительность различных видов респираторной поддержки у детей с БЛД в зависимости от степени тяжести заболевания (n=137)

Медиана длительности ИВЛ увеличивалась от 5-ти суток при лёгкой БЛД до 21 суток при тяжёлой степени заболевания ($p < 0,01$). С нарастанием тяжести БЛД увеличивалась длительность респираторной поддержки с большей вариабельностью и смещением медианы вправо при тяжёлой БЛД. В структуре дыхательных нарушений преобладала ДН III степени — 75,7% против 24,8% в контрольной группе ($p = 0,001$). Тяжесть дыхательных нарушений при БЛД связана как с постнатальными, так и с внутриутробными факторами. При тяжёлой БЛД чаще выявлялись сосудисто-плацентарные и метаболические осложнения беременности без увеличения инфекционно-воспалительных факторов (Рисунок 4).



Примечание: БЛД — бронхолёгочная дисплазия; ВУЗР — внутриутробная задержка роста; СД — сахарный диабет; АГ — артериальная гипертензия.

Рисунок 4 – Частота основных осложнений беременности у матерей детей с тяжёлой БЛД (%)

У детей с тяжёлой БЛД (Рисунок 4) матери чаще имели преэклампсию (65,0%), АГ и отёки (по 50,0%; $p > 0,05$), без увеличения частоты инфекционно-воспалительных факторов. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что риск формирования БЛД определяется гестационным возрастом, длительностью ИВЛ и СРАР, а также неонатальным сепсисом. Длительность респираторной поддержки ассоциирована с утяжелением БЛД, тогда как гестационный возраст и частота сепсиса не демонстрируют линейной связи со степенью тяжести заболевания. С увеличением тяжести БЛД возрастали объём и интенсивность неонатальной терапии, включая медикаментозную. Дексаметазон применялся у 45% детей с лёгкой БЛД, 70% — со среднетяжёлой и 90% — с тяжёлой БЛД. Ингаляционная терапия (фиксированная комбинация фенотерола и ипратропия бромид; будесонид суспензия) — у 15%, 40% и 55% по формам тяжести заболевания соответственно. Антибактериальная терапия назначалась большинству пациентов во всех группах (85%, 80% и 90%), флуконазол в/в — у 90%, 75% и 85%. Противовирусная терапия применялась реже (20%, 35% и 25%) без чёткой зависимости от тяжести БЛД. Ибупрофен с целью закрытия ОАП применяли у 15%, 25% и 30% соответственно формам тяжести болезни. Полученные результаты использованы как контрольный аналитический этап для последующего сопоставления ранних факторов риска развития БЛД с клинико-функциональными особенностями ССС у детей в возрасте 5-ти лет.

Для решения *второй задачи* проведена интегральная оценка сердечно-сосудистых показателей у детей 5-ти лет в исходе БЛД. Обследован 81 ребёнок из ретроспективной когорты (59,1%). Всем детям проведён унифицированный клинико-функциональный протокол, включавший клинический осмотр, оценку физического развития, ЭхоКГ, СМАД, ЭКГ, ХМ-ЭКГ, а также анализ данных амбулаторных карт. Формирование групп детей с КВ-профилем (+) и КВ-профилем (–) осуществлялось по заранее заданным клинико-

функциональным критериям, представленных в разделе «Материалы и методы». По результатам обследования дети были распределены на группы: КВ-профиль (+) — 59 (72,8%) и КВ-профиль (-) — 22 (27,2%). К группе КВ-профиля (+) относили детей при наличии ≥ 1 клинически значимого отклонения по данным СМАД, ЭКГ, ХМ-ЭКГ или ЭхоКГ; при отсутствии указанных отклонений ребёнок относился к группе КВ-профиля (-).

Критерии КВ-профиля по данным ЭКГ и ХМ-ЭКГ включали нарушения ритма и проводимости (эпизоды тахи- и брадикардии, наджелудочковую и желудочковую экстрасистолию), а также нарушения процессов реполяризации. *По данным СМАД* учитывались повышение систолического АД относительно возрастных нормативов, снижение суточного индекса САД и циркадный профиль типа non-dipper. *По данным ЭхоКГ* критериями являлись изменения размеров камер сердца и показателей систолической функции в сопоставлении с возрастными нормативами, наличие клапанной регургитации и особенности геометрии восходящей аорты.

Клиническая характеристика и анализ жалоб пациентов в возрасте 5-ти лет с учётом особенностей КВ-профиля представлены в таблице 1. По данным таблицы 1 у детей с КВ-профилем (+) чаще выявлялись дефицитарный соматический статус, астеническое телосложение, моторная неловкость, нарушение осанки и сниженный аппетит. Утомляемость и истощаемость внимания — без различий между группами; кожные, ортопедические и аускультативные признаки — без различий.

Таблица 1 – Клиническая характеристика и жалобы у детей 5-ти лет в зависимости от особенностей КВ-профиля n (%)

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
Утомляемость абс (%)	11 (18,6)	1 (4,5)	$\geq 0,05$
Истощаемость внимания абс (%)	22 (37,2)	9 (40,9)	$\geq 0,05$
Астенический тип телосложения абс (%)	40 (68,0)	11 (50,0)	$\geq 0,05$
Бледность кожных покровов абс (%)	8 (14,0)	2 (9,0)	$\geq 0,05$
Сухость кожи абс (%)	6 (10,1)	4 (18,1)	$\geq 0,05$
Снижение ПЖК абс (%)	53 (90,0)	4 (18,1)	I и II=0,001
Реактивные шейные лимфоузлы* абс (%)	11 (18,6)	7 (31,8)	$\geq 0,05$
Плоско-вальгусная стопа абс (%)	13 (22,0)	5 (22,7)	$\geq 0,05$
Нарушения осанки абс (%)	18 (30,5)	2 (9,0)	I и II=0,019
Ослабление дыхания в базальных отделах абс (%)	6 (10,1)	1 (4,5)	$\geq 0,05$
Функциональный систолический шум абс (%)	19 (32,2)	6 (27,2)	$\geq 0,05$

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
ЧСС лёжа, уд/мин (Q25–Q75)	95,5 (84,5 – 102,3)	87,0 (81,2 – 100,0)	≥0,05
ЧСС стоя, уд/мин (Q25–Q75)	125,0 (117,5 – 130,0)	114,4 (107 – 125)	≥0,05
Брадикардия лёжа, (Q25–Q75)	65,0 (59,0 – 75,0)	64,5 (59 – 67)	≥0,05
САД мм. рт. ст (Q25–Q75)	103,2 (100,3–107,7)	98,7 (95–102)	0,0317
ДАД мм рт.ст. (Q25–Q75)	73,1 (70,1–77,9)	70,4 (69–75)	≥0,05
Высокое нормальное АД, абс (%)	27 (45,7)	3 (13,6)	0,0082
Артериальная гипертензия, абс (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	≥0,05
Гипотензия, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	≥0,05
Сниженный аппетит	52 (88,1)	15 (68,1)	I и II=0,035
Моторная неловкость**	17 (28,8)	1 (4,5)	I и II=0,02
<p>* реактивные шейные лимфатические узлы — это мягкие, подвижные, безболезненные лимфатические узлы небольшого размера, возникающие как нормальная иммунная реакция у детей и не являющиеся признаком патологического процесса.</p> <p>** Моторная неловкость — лёгкие нарушения координации и точности движений (затруднение в ловле мяча, неуклюжесть при беге, трудности в мелкой моторике), не влияющие на повседневную активность и рассматриваемые как вариант функциональной незрелости нервной системы в младшем возрасте.</p>			

При анализе показателей АД, измеренного на приеме, установлено, что у детей с КВ-профилем (+) значения САД были статистически значимо выше по сравнению с группой КВ-профиля (-): 103,2 (100,3–107,7) мм рт. ст. против 98,7 (95–102) мм рт. ст. (p=0,0317). Показатели ДАД статистически значимо не различались: 73,1 (70,1–77,9) мм рт. ст. против 70,4 (69–75) мм рт. ст. (p≥0,05).

По данным СМАД у детей с КВ-профилем (+) выявлены более высокие значения САД в суточный, дневной и ночной периоды, что подтверждает устойчивость выявленных различий. Кроме того, у данной группы чаще регистрировался профиль non-dipper по САД, отражающий нарушение циркадной регуляции АД. Оценка физического развития выполнялась по WHO Anthro (Таблица 2).

Таблица 2 – Показатели физического развития детей в возрасте 5-ти лет (Z-score) в зависимости от особенностей КВ-профиля

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
ИМТ к возрасту (Z-score)	-0,31(-0,98 - +0,36)	-0,42(-1,09 - +0,25)	0,41
Длина тела к возрасту (Z-score)	-2,83 (-3,50 - -2,16)	-2,47 (-3,14 - -1,80)	0,045

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
Масса тела к возрасту (Z-score)	-2,50 (-3,17- -1,83)	-1,95 (-2,62- -1,28)	0,021
Масса тела к длине (Z-score)	-0,97 (-1,64- -0,30)	-0,50 (-1,17- +0,17)	0,38
Примечания: 1. ИМТ – индекс массы тела; Z-score — стандартное отклонение относительно возрастных нормативов; КВ — кардиоваскулярный. 2. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.			

У детей с БЛД и КВ-профилем (+) снижены длина и масса тела к возрасту; ИМТ и масса к длине — без различий. Наиболее выражены эти изменения были при тяжёлой БЛД ($p < 0,05$).

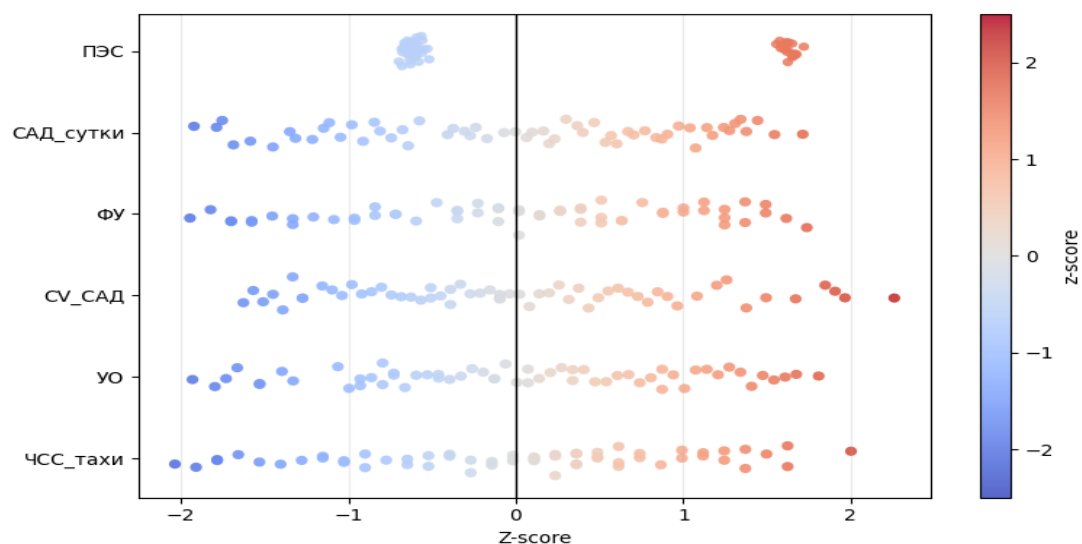
Оценка нервно-психического развития проведена по календарному возрасту (Me 60 мес; Q25–Q75: 59–61). По DDST-II и шкале Гриффитс большинство детей соответствовали возрастной норме. У детей с КВ-профилем (+) по сравнению с КВ-профилем (-) снижены показатели мелкой моторики ($p=0,032$), социального ($p=0,041$) и когнитивного развития ($p=0,039$); различий по крупной моторике и речи нет.

Выраженные ограничения физической активности установлены при тяжёлой БЛД по сравнению с лёгкой БЛД ($p < 0,05$). По данным спирометрии выявлены функциональные и структурные изменения дыхательной системы (ОФV₁ 74,8% vs 76,4%; МОС₇₅ 67,6% vs 79,8%; $p < 0,01$), нарастающие с увеличением тяжести БЛД. КВ-профиль (+) выявлялся при всех степенях тяжести БЛД. Различия преморбидных заболеваний отмечены только при тяжёлой БЛД — за счёт увеличения доли неврологических исходов, преимущественно органического поражения ЦНС, чаще в группе КВ (+). По данным PedsQL у детей с КВ-профилем (+) снижено физическое функционирование; выраженность ограничений увеличивалась с тяжестью БЛД.

В результате решения *третьей задачи* установлена гетерогенность сердечно-сосудистых изменений у детей с КВ-профилем (+), различающихся по числу выявленных критериев (1, 2 или ≥ 3). Это послужило основанием для стратификации по выраженности КВ-изменений и выделения фенотипов сосудисто-кардиальной адаптации.

Для наглядного сопоставления индивидуальной вариабельности клинико-функциональных показателей в возрасте 5-ти лет использована стандартизация значений в виде Z-оценок, позволяющая привести разноразмерные показатели к единой шкале и сопоставить их вклад в структуру изменений.

Гетерогенность КВ-профиля (+) представлена в виде точечной диаграммы с упорядоченным распределением точек (beeswarm-визуализация) z-стандартизированных показателей [Eklund A., 2016], при этом отмечается неравномерное распределение значений по ряду показателей, что отражает различную степень выраженности сердечно-сосудистых изменений у детей данной группы (Рисунок 5).



Примечание: Представлены стандартизированные значения показателей (Z-score): 0 — среднее по выборке, положительные и отрицательные значения — превышение и снижение относительно среднего; цветовая шкала отражает величину Z-score, каждая точка соответствует индивидуальному значению. САД_сутки — среднесуточное систолическое АД; ФУ — фракция укорочения; CV_САД — коэффициент вариации САД; УО — ударный объём; ЧСС_тахии — доля времени тахикардии; ПЭС — показатель электрической стабильности миокарда.

Рисунок 5 – Стандартизированное распределение сердечно-сосудистых показателей у детей с БЛД в возрасте 5-ти лет (n=59)

Рисунок 5 демонстрирует, что по данным ЭхоКГ у детей с КВ-профилем (+) при сохранённой ФВ отмечены более низкие значения ФУ и УО, что указывает на изменение механики сокращения ЛЖ и ранние функциональные признаки ремоделирования без признаков систолической дисфункции

По данным ХМ-ЭКГ у детей с КВ-профилем (+) отмечались более высокие значения ЧСС в эпизодах тахикардии (Me 172 против 148 уд/мин; $p=0,032$) при отсутствии клинически значимых аритмий. Совокупность выявленных функциональных изменений отражает раннюю перестройку механизмов сердечно-сосудистой адаптации, не сопровождающуюся формированием явной патологии.

Методом кластеризации k средних (методом *k-means*) по данным СМАД, ЭхоКГ и ХМ-ЭКГ у детей с КВ-профилем (+) выделены три фенотипа сосудисто-кардиальной адаптации: регуляторно-адаптационный — 21 ребёнок (35,6%), функционально-структурный — 20 детей (33,9%) и структурно-дезадаптивный — 18 детей (30,5%); распределение по степени тяжести перенесенной БЛД между фенотипами носило перекрывающийся характер.

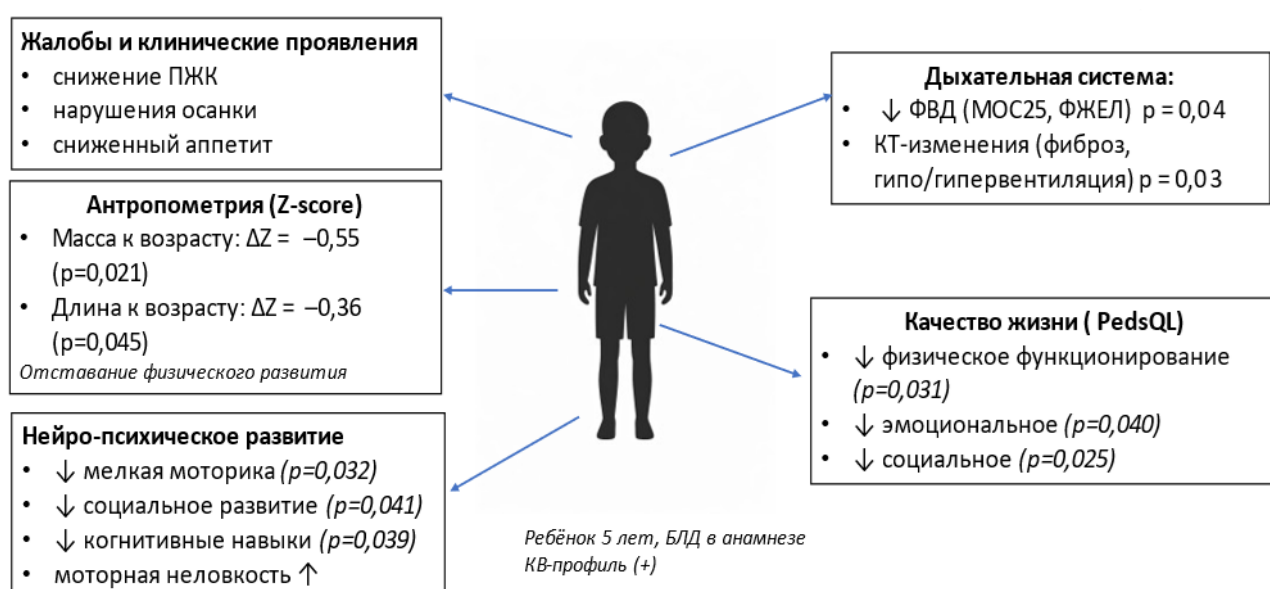
Клиническая характеристика и жалобы у детей 5-ти лет с различными сосудисто-кардиальными фенотипами представлены в таблице 3. При переходе от фенотипа I к III увеличивалась частота утомляемости, истощаемости внимания, астенического телосложения, снижения подкожно-жировой клетчатки, сниженного аппетита и моторной неловкости ($p<0,05$). Показатели сохранялись в пределах возрастной нормы.

Таблица 3 – Клиническая характеристика и жалобы у детей 5-ти лет с различными сосудисто-кардиальными фенотипами n (%)

Клинический признак	Фенотип I (n=21)	Фенотип II (n=20)	Фенотип III (n=18)	p
Утомляемость	3 (14,3)	6 (30,0)	10 (55,6)	I-III=0,004
Истощаемость внимания	5 (23,8)	8 (40,0)	12 (66,7)	I-III=0,005
Астенический тип телосложения	12 (57,1)	14 (70,0)	15 (83,3)	I-III=0,008
Снижение ПЖЖ	14 (66,7)	17 (85,0)	17 (94,4)	I-III=0,02
Сниженный аппетит	12 (57,1)	16 (80,0)	16 (88,9)	I-III=0,02
Моторная неловкость	4 (19,0)	7 (35,0)	10 (55,6)	I-III=0,01

Примечание: ПЖЖ - подкожно-жировая клетчатка.

К 5-ти летнему возрасту у детей с КВ-профилем (+) формируется неблагоприятный клинико-функциональный профиль с ограничением адаптации и снижением качества жизни, независимо от линейной связи с тяжестью БЛД (Рисунок 6).



Примечание: БЛД — бронхолёгочная дисплазия; КВ-профиль (+) — кардиоваскулярные особенности; Z-score — стандартизированная оценка; ФВД — функция внешнего дыхания; МОС25 — максимальная объёмная скорость выдоха; ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких; PedsQL — опросник качества жизни.

Рисунок 6. – Клинико-функциональный «портрет» ребенка с КВ-профилем (+) в возрасте 5-ти лет с БЛД в анамнезе.

Распределение детей по степени тяжести БЛД в группах было сопоставимым, что указывает на отсутствие прямой зависимости формирования КВ-профиля от тяжести заболевания.

Для решения *четвертой задачи* проанализированы взаимосвязи ранних клинико-функциональных характеристик детей с БЛД в возрасте 4,5 месяца и 2-х лет с фенотипами сердечно-сосудистой адаптации, сформированными к 5-летнему возрасту. Установлено, что

дети с КВ-профилем (+) уже в 4,5 месяца чаще были мальчиками (66,1% против 31,8%; $p=0,006$), имели ЗВУР (30,5% против 9,1%; $p=0,047$), тяжёлую ретинопатию (40,7% против 9,1%; $p=0,007$) и тяжёлую анемию (67,8% против 50,0%; $p=0,049$). Выявленные ранние особенности рассматривались как индикаторы сердечно-сосудистой уязвимости и предикторы формирования неблагоприятных фенотипов кардиоваскулярной адаптации к 5-ти годам.

В раннем периоде у детей с БЛД выявлен выраженный градиент системной уязвимости, нарастающий с увеличением тяжести заболевания: частота тяжёлой ретинопатии возрастала с 11,8% до 40,0%, тяжёлой анемии — с 44,1% до 90,0%, НЭК — с 2,9% до 30,0%, тяжёлой церебральной ишемии — с 58,8% до 90,0%. Дети с КВ-профилем (+) отличались меньшими антропометрическими показателями при рождении, большей длительностью ИВЛ (9 против 5 суток; $p=0,018$), более высокой частотой апноэ и ДН-III, а также большей потребностью в повторном введении сурфактанта (88,1% против 50,0%; $p=0,001$). По мере утяжеления БЛД возрастала экспозиция постнатального дексаметазона (47–90%), отражая нарастание респираторной и системной нагрузки в раннем периоде.

В возрасте 2-х лет клинико-функциональные особенности детей, перенёсших БЛД, различались в зависимости от наличия раннего КВ-профиля. У детей с КВ-профилем (+) формировался менее благоприятный соматический и функциональный статус по сравнению с группой без КВ-особенностей.

У детей с КВ-профилем (+) отмечалось более выраженное отставание физического развития за счёт длины и массы тела: Z-длина $-1,97$ против $-1,73$ ($p=0,032$), Z-масса $-1,15$ против $-0,91$ ($p=0,041$), при отсутствии различий по ИМТ, что указывает на преимущественно линейную задержку роста.

Задержка моторного, речевого и когнитивного развития регистрировалась чаще (37,3%, 32,2% и 33,9% против 9,1%; $p=0,018$; $p=0,027$ и $p=0,021$ соответственно). Респираторные исходы были менее благоприятными: клиническое выздоровление — 54,5% против 78,0%, бронхиты с бронхообструктивным синдромом — 93,2% против 36,3% ($p=0,001$). Также чаще выявлялись признаки незавершённой сердечно-сосудистой адаптации, включая сохранение межпредсердных коммуникаций и нарушения электрической стабильности миокарда ($p<0,05$).

Неблагоприятные исходы нервно-психического развития при КВ-профиле (+) выявлялись достоверно чаще: моторная задержка — 37,3% против 9,1% ($p=0,014$), речевая — 32,2% против 9,1% ($p=0,035$), когнитивные нарушения — 33,9% против 9,1% ($p=0,026$). В структуре неврологических исходов преобладали органические поражения ЦНС (G93.8) — 49,2% против 22,7% ($p=0,033$).

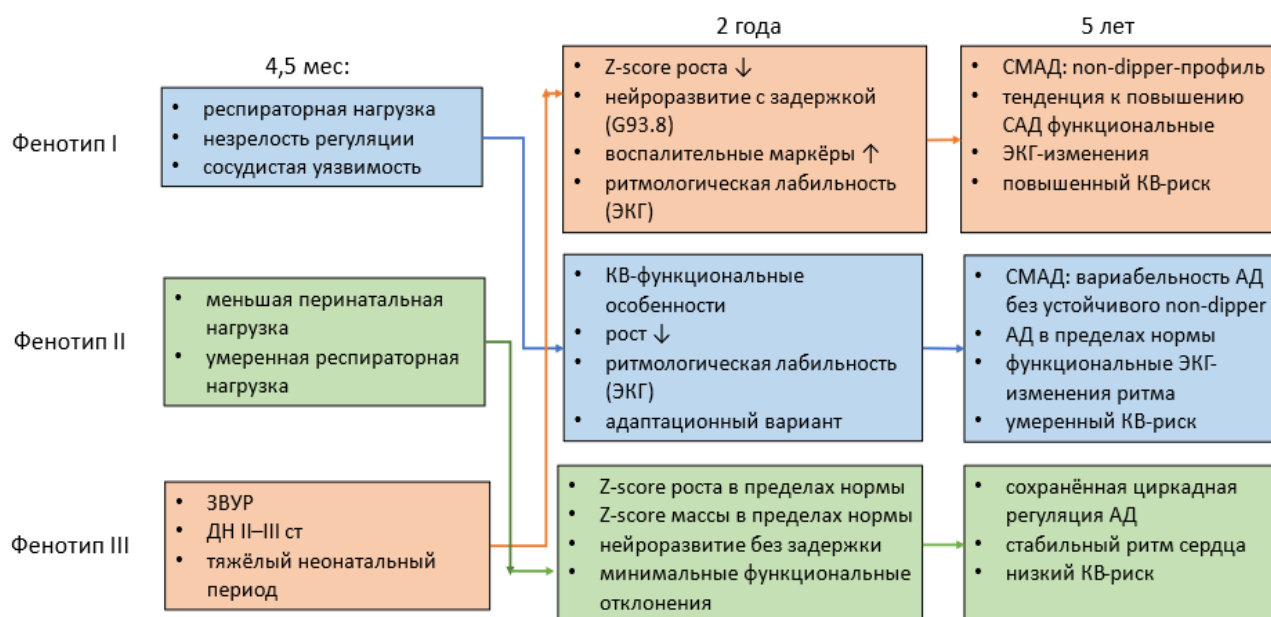
Выявленные клинико-функциональные различия в возрасте 2-х лет, ассоциированные с наличием раннего КВ-профиля (+), носили системный характер и затрагивали физическое развитие, нервно-психическое, респираторные исходы и показатели сердечно-сосудистой адаптации. Отсутствие их прямой зависимости от степени тяжести БЛД указывало на формирование сердечно-сосудистых особенностей по иной, не только респираторной траектории, что обосновало необходимость поиска ранних предикторов КВ-профиля (+) и разработки прогностической модели сердечно-сосудистого риска.

Ранние предикторы формирования КВ-профиля (+) и прогностическое моделирование риска сердечно-сосудистых осложнений. Для выявления факторов риска формирования КВ-профиля (+) у детей с БЛД построена бинарная логистическая регрессионная модель ($n = 81$), где зависимой переменной являлось наличие КВ-профиля (+) (0 — нет, 1 — да).

В однофакторном анализе КВ-профиль (+) ассоциирован с мужским полом, меньшим гестационным возрастом, большей длительностью кислородотерапии, повторным введением сурфактанта, постнатальным применением дексаметазона и ретинопатией недоношенных III степени.

В многофакторной модели независимыми предикторами формирования КВ-профиля (+) остались: мужской пол (ОШ = 3,00; 95% ДИ 1,27–6,76; $p = 0,012$); длительность кислородотерапии (ОШ=1,03 на 1 сутки; 95% ДИ 1,01–1,05; $p = 0,008$); постнатальное применение дексаметазона (ОШ=2,75; 95% ДИ 1,10–6,90; $p=0,030$); ретинопатия недоношенных III степени (ОШ=2,66; 95% ДИ 1,26–9,80; $p=0,017$).

На основании коэффициентов регрессии рассчитан интегральный прогностический индекс (ИПИ): $ИПИ = -4,27 + 1,10 \cdot (\text{пол}) + 0,024 \cdot (O_2_сут) + 1,01 \cdot (\text{дексаметазон}) + 0,98 \cdot (РН\ III)$, где пол: 0 — девочка, 1 — мальчик; $O_2_сут$ — длительность кислородотерапии (сутки); дексаметазон, РН III: 1 — да, 0 — нет. Вероятность КВ-профиля (+): $p = 1 / (1 + e^{(-ИПИ)})$. При $p=0,60$: чувствительность 81%, специфичность 69%, корректность классификации 76,3%. ROC-анализ: AUC 0,78 (95% ДИ 0,71–0,86; $p<0,001$) (Рисунок 7).



Примечание: БЛД — бронхолегочная дисплазия; СМАД — суточное мониторирование артериального давления; САД — систолическое артериальное давление; АД — артериальное давление; КВ — кардиоваскулярный; ЗВУР — задержка внутриутробного развития; ДН — дыхательная недостаточность; ЭКГ — электрокардиография.

Рисунок 7 – Динамика фенотипов детей от 4,5 месяцев до 5-ти лет

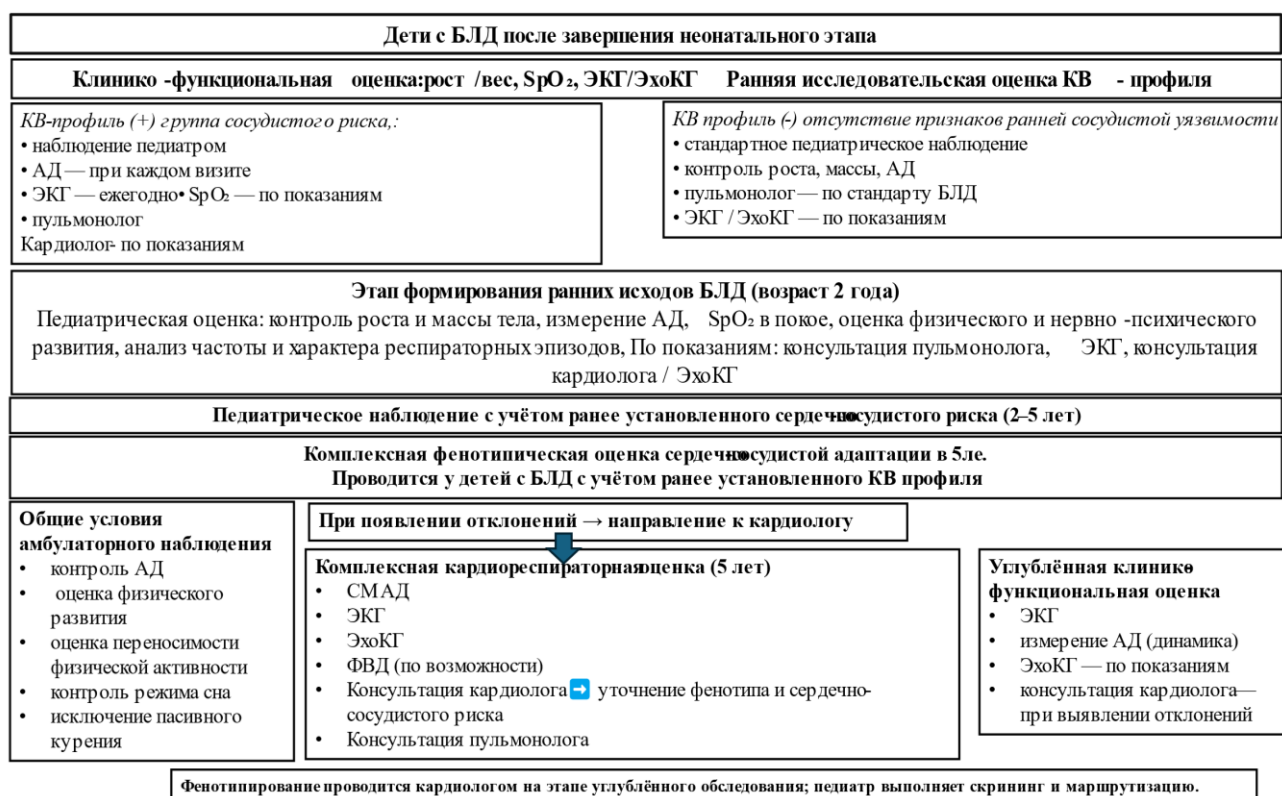
Согласно рисунку 7 ранний КВ-профиль (+) в 4,5 месяца ассоциирован с неблагоприятной траекторией соматических, неврологических и сердечно-сосудистых

изменений. Клинические различия формируются к 2 годам и закрепляются к 5 годам в виде сосудисто-кардиальных фенотипов. Ранний этап прогностически значим для фенотипирования и риск-ориентированного наблюдения.

При решении *пятой задачи* ретроспективный анализ наблюдения детей с БЛД выявил отсутствие риск-ориентированного подхода. В 2 года объём наблюдения определялся сопутствующими состояниями (ОАП, риск ЛГ); систематическая оценка сосудисто-кардиального статуса отсутствовала; контроль АД проведен только у 6,3% детей.

После 2-х лет снижались системность визитов и объём кардиологического мониторинга. Контроль АД и SpO₂ зафиксированы у ≤7%. К 5-ти годам консультацию кардиолога получили 20,5% детей, контроль АД был эпизодическим. Интенсивность наблюдения не связана с индивидуальным кардиоваскулярным риском.

Разработана риск-ориентированная схема диспансерного наблюдения на основе раннего прогнозирования КВ-профиля и стратификации КВ-риска с дифференцированным объёмом наблюдения и маршрутизацией пациентов (Рисунок 8).



Примечание: БЛД — бронхолёгочная дисплазия; КВ — кардиоваскулярный; АД — артериальное давление; САД — систолическое артериальное давление; СМАД — суточное мониторирование артериального давления; SpO₂ — сатурация кислорода; ЭКГ — электрокардиография; ЭхоКГ — эхокардиография; ФВД — функция внешнего дыхания.

Рисунок 8 – Схема риск-ориентированного наблюдения детей, перенёсших БЛД

Алгоритм включает первичную клинико-функциональную оценку после неонатального этапа с формированием КВ-профиля (+/-), динамическое риск-ориентированное

педиатрическое наблюдение, оценку ранних исходов БЛД в 2 года с фенотипированием в 5 лет для индивидуализации диспансерного наблюдения.

Риск-ориентированный подход обеспечивает преемственность наблюдения и учёт индивидуальных траекторий формирования сердечно-сосудистых особенностей у детей с БЛД.

ВЫВОДЫ

1. Выделены независимые перинатальные факторы, ассоциированные с БЛД, включая гестационный возраст, длительность ИВЛ и СРАР, неонатальный сепсис, которые послужили методологической основой для последующего анализа особенностей состояния ССС у детей с БЛД в анамнезе. Показано, что выраженность этих факторов возрастает по мере увеличения степени тяжести БЛД, что позволило использовать их в качестве основы для последующего анализа сердечно-сосудистых изменений у детей с БЛД в анамнезе.

2. У детей, перенёсших БЛД, к 5-ти летнему возрасту на основании комплексной оценки СМАД, ЭКГ, ХМ-ЭКГ и ЭхоКГ формируется неоднородный КВ-профиль, отражающий различия автономной регуляции, суточной вариабельности АД, ритма сердца и структурно-функциональных параметров. У 72,8% детей выявлены ранние особенности КВ-профиля, ассоциированные с взаимодействием лёгочных, соматических и нейрорегуляторных факторов, дефицитным соматическим статусом и особенностями психомоторного развития (тонкая моторика, когнитивные и социальные функции).

3. Кластерный анализ показателей СМАД, ЭКГ, ХМ-ЭКГ и ЭхоКГ выявил неоднородность внутри группы КВ-профиля и позволил выделить три сосудисто-кардиальных фенотипа: фенотип I («регуляторно-адаптационный») — с преобладанием нарушений суточной регуляции АД при сохранённой структуре сердца; фенотип II («функционально-структурный») — с сочетанием функциональных отклонений и пограничных структурных изменений; фенотип III («структурно-дезадаптивный») — с выраженными структурными и электрофизиологическими особенностями. Клиническая значимость фенотипирования заключается в последовательном нарастании клинических проявлений от фенотипа I к фенотипу III при сохранении показателей в пределах возрастных норм, что позволяет рассматривать фенотип III как вариант повышенной функциональной нагрузки и менее экономичной адаптации.

4. Установлена связь фенотипических вариантов КВ-профиля, выявленных в 5 лет у детей с БЛД в анамнезе, с ранними клинико-функциональными показателями в 4,5 месяца и 2 года, отражающая различные траектории ранней адаптации: фенотип I ассоциирован с респираторной незрелостью и меньшими антропометрическими показателями, фенотип III — с внутриутробной задержкой роста и дыхательной недостаточностью II степени, фенотип II занимает промежуточное положение.

5. Построенная бинарная логистическая модель риска развития КВ-осложнений выявила независимые предикторы формирования КВ-профиля (+): мужской пол, длительность кислородотерапии, постнатальное применение дексаметазона и ретинопатия недоношенных

III степени, что указывает на вклад сочетания респираторной нагрузки, стероидной противовоспалительной терапии и системной незрелости в последующие сердечно-сосудистые исходы. При пороге $p=0,60$ модель корректно классифицирует около 76% пациентов (чувствительность 81%, специфичность 69%), что позволяет использовать её как инструмент стратификации риска и отбора детей для более тщательного наблюдения.

6. Разработан персонализированный риск-ориентированный алгоритм диспансерного наблюдения детей, перенёсших БЛД, с дифференциацией маршрута ведения по КВ-профилю, основанный на ранней прогностической стратификации риска и динамической переоценке, что позволяет обосновать дифференцированный объём мониторинга — от стандартного наблюдения до усиленного контроля АД с проведением СМАД.

Практические рекомендации

Разработана модель риск-ориентированного диспансерного наблюдения детей с БЛД в анамнезе для раннего выявления функциональных респираторных и сердечно-сосудистых отклонений, оптимизации физического развития и адаптации к нагрузкам. Основана на принципах мультидисциплинарности, этапности и риск-ориентированного подхода с приоритетной оценкой функциональных маркеров (АД, суточная регуляция АД) и дифференцированным объёмом обследования.

Этап I (ранняя постнеонатальная адаптация). Диспансерное наблюдение проводится педиатром в соответствии с действующими клиническими рекомендациями с оценкой клинического состояния, физического развития, питания, ЧСС и АД; инструментальные методы (ЭКГ, эхокардиография, пульсоксиметрия) — по клиническим показаниям. Формируется КВ-профиль (+/-) как исследовательский интегральный показатель стратификации сердечно-сосудистого риска и определения объёма наблюдения; клиническим диагнозом не является.

Этап II (период до оценки ранних исходов БЛД, 2–3 года). Проводится динамическая клиничко-функциональная оценка с контролем физического развития (Z-score роста (стоя), массы тела и индекса массы тела), АД, переносимости физической нагрузки и характера респираторных обострений. Инструментальные и консультативные обследования выполняются по клиническим показаниям; лучевые методы диагностики не входят в обязательный объём диспансерного наблюдения.

Этап III (дошкольный возраст, с 5 лет). При наличии КВ-профиля (+) и/или факторов риска ребёнок направляется к детскому кардиологу для углублённой клиничко-функциональной оценки ССС (СМАД, ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭхоКГ). Детский кардиолог выполняет фенотипирование сосудисто-кардиальной адаптации (I–III), результаты которого используются для индивидуализации объёма и частоты диспансерного наблюдения и рекомендаций по физической активности; клиническое решение остаётся за врачом.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Царева Ж. А. Бронхолегочная дисплазия у детей. Современный взгляд на исходы заболевания / Ж. А. Царева, С. А. Царькова, В. Р. Липина. – DOI 10.52420/umj.23.5.143 // Уральский медицинский журнал. – 2024. – Т. 23, № 5. – С. 143–156.
2. Прогнозирование риска развития сердечно-сосудистых нарушений у детей с бронхолегочной дисплазией / Ж. А. Царева, С. А. Царькова, Ю. Л. Белкина, Ю. А. Трунова. – DOI 10.17816/RFD641961 // Российский семейный врач. – 2025. – Т. 29, № 1. – С. 27–34.
3. Царева Ж.А. Эволюция оценки сердечно-сосудистых последствий бронхолегочной дисплазии от детства до взрослого возраста: обзор литературы. / Царева Ж.А., Царькова С.А., Лещенко И.В. – DOI: 10.32364/2587-6821-2025-9-8-6. // РМЖ. Медицинское обозрение = Russian Medical Inquiry. – 2025. – №9(8). С - 467-473.
4. Царева Ж. А. Сердечно-сосудистые нарушения у детей как исход бронхолегочной дисплазии / Ж. А. Царева, С. А. Царькова, Ю. А. Трунова. – DOI 10.17816/pmj42679-94 // Пермский медицинский журнал. – 2025. – Т. 42, № 6. – С. 79–94.
5. Царёва Ж. А. Модель раннего риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей / Ж. А. Царёва, С. А. Царькова. – Текст: электронный // Актуальные вопросы педиатрии и терапии: тезисы I Ассамблеи института педиатрии и репродуктивной медицины УГМУ. – Екатеринбург: УГМУ, 2025. – С. 33–35. – URL: <http://elib.usma.ru/handle/usma/25009>. – Дата публикации: 2025.

Патент

Патент № 2854556 Российская Федерация, А61В 5/16 (2006.01). Способ прогнозирования развития сердечно-сосудистых нарушений у детей с бронхолегочной дисплазией: опубликовано 14.01.2026 / Царева Ж. А., Царькова С. А., Лившиц А. А. – 2 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — артериальное давление
 АГ — артериальная гипертензия
 БЛД — бронхолегочная дисплазия
 ДАД — диастолическое артериальное давление
 ДН — дыхательная недостаточность
 ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких
 ИМТ — индекс массы тела
 КВ-профиль — сердечно-сосудистый профиль
 ЛГ — лёгочная гипертензия
 ЛЖ — левый желудочек
 ОАП — открытый артериальный проток
 РН — ретинопатия недоношенных
 САД — систолическое артериальное давление

СМАД — суточное мониторирование артериального давления

УО — ударный объём

ФВ — фракция выброса

ФУ — фракция укорочения

ХМ-ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы

CPAP — Continuous Positive Airway Pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях)

DDST-II — Denver Developmental Screening Test II (Дёнверский скрининговый тест для выявления особенностей психического развития детей от 0 до 6 лет).

non-dipper — тип суточного профиля артериального давления без физиологического ночного снижения

PedsQL — Pediatric Quality of Life Inventory (Опросник качества жизни детей, предназначен для изучения качества жизни здоровых и больных детей 5-18 лет).

Царева Жанна Александровна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ БРОНХОЛЕГОЧНУЮ ДИСПЛАЗИЮ

3.1.21. Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета 21.2.074.02
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от «__03__»____апреля__2026 г.
Протокол №14_____

Подписано в печать «__»____2026 г.

Формат 60x84 1/16. Усл. печ. л. 1,0. Тираж ____45____ экз.

Отпечатано в типографии ООО «Издательство УМЦ УПИ»