

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

На правах рукописи

Царева Жанна Александровна

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

3.1.21 – Педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор,
Заслуженный работник здравоохранения РФ
Царькова С. А.

Екатеринбург – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1 БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ – АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ПЕДИАТРИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	10
1.1 РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ХАРАКТЕРИСТИКА БЛД у ДЕТЕЙ	10
1.2 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИСХОДАХ БЛД у ДЕТЕЙ.....	12
1.3 ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ у ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ БЛД	20
1.4 ХАРАКТЕРИСТИКА СОВРЕМЕННЫХ НАПРАВЛЕНИЙ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ БЛД	22
ГЛАВА 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ....	28
2.1 МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И КРИТЕРИИ ФОРМИРОВАНИЯ ГРУПП НАБЛЮДЕНИЯ.....	28
2.2 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ	37
2.2.1 Методы исследования сердечно-сосудистой системы.....	37
2.2.2 Методы исследования органов дыхания	40
2.2.3 Методы исследования других органов и систем	41
2.2.4 Лабораторные методы исследования.....	41
2.3 МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	44
3.1 ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ФОРМИРОВАНИЯ БЛД у ДЕТЕЙ	44
3.2 Клинико-функциональная характеристика детей с БЛД в анамнезе и ФОРМИРОВАНИЕ ФЕНОТИПОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ	50
3.3 ВЗАИМОСВЯЗЬ РАННИХ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ у ДЕТЕЙ с БЛД (4,5 МЕСЯЦА; 2 ГОДА) С ФЕНОТИПАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ АДАПТАЦИИ.....	82
3.3.1 Сравнительная характеристика детей с БЛД с КВ-профилем (+) и КВ-профилем (-) в возрасте 4,5 месяцев	82
3.3.2 Ранние предикторы формирования КВ-особенностей у детей с БЛД и построение прогностической модели формирования КВ-профиля (+).....	92
3.3.3 Клинические, соматические и функциональные особенности детей с БЛД в возрасте 2-х лет в зависимости от особенностей КВ-профиля.....	95
3.3.4 Матричная карта адаптационных траекторий (4,5 мес → 2 года → 5 лет)	103
3.4 ОПТИМИЗАЦИЯ ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ДЕТЕЙ с БЛД с УЧЕТОМ РАННЕГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И ВОЗРАСТНОЙ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КВ-ПРОФИЛЯ	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	134
ПРИЛОЖЕНИЕ А PEDSQL ОПРОСНИК ПО КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ ДЛЯ ДЕТЕЙ ВЕРСИЯ 4.0 - РУССКАЯ	155

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в исходе респираторного дистресс-синдрома (РДС) и (или) пневмонии, протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и (или) нарушением репликации альвеол; проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности (ДН); характеризуется специфичными рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [1].

БЛД является одной из основных причин хронической патологии дыхательной системы у недоношенных детей и остаётся значимой медицинской и социальной проблемой. У новорождённых с массой тела <1500 г её частота колеблется от 10 до 89 % в зависимости от уровня неонатальной помощи и методов интенсивной терапии [2].

БЛД — мультисистемное заболевание, ассоциированное с задержкой физического и нейрокогнитивного развития, бронхиальной гиперреактивностью, рецидивирующими респираторными инфекциями и риском бронхиальной астмы и ХОБЛ [3, 4].

Современные технологии выхаживания повысили выживаемость недоношенных, но привели к росту долговременных респираторных и системных осложнений; основные исходы БЛД изучены подробно. Однако сердечно-сосудистые последствия требуют дополнительного изучения и анализа.

Актуальность изучения особенностей сердечно-сосудистой системы (ССС) у детей с БЛД заключается в определении их влияния на исход заболевания и его последствия, а также прогнозирование долгосрочных исходов.

По данным литературы сердечно-сосудистые осложнения при БЛД включают лёгочную гипертензию (ЛГ), дисфункцию правого желудочка, системную артериальную гипертензию (АГ), нарушения сердечного ритма и признаки повышенной сосудистой ригидности [5–11]. Эти изменения могут сохраняться в детском и подростковом возрасте, снижать толерантность к физической нагрузке и рассматриваться как факторы риска формирования сердечно-сосудистой патологии во взрослом периоде жизни [12, 13].

В ряде исследований показано, что у детей, перенёсших БЛД, сердечно-сосудистые изменения нередко носят субклинический характер и выявляются при углублённом

функциональном обследовании, что затрудняет их раннюю диагностику в рамках стандартного диспансерного наблюдения [14, 15].

В российских клинических рекомендациях по БЛД нет данных о частоте, структуре и профилактике сердечно-сосудистых исходов [12, 15]. Поэтому изучение факторов риска их развития, разработка прогностических моделей и персонализированных программ наблюдения детей с БЛД имеет высокую актуальность.

В последние годы показано, что отдалённые последствия преждевременного рождения и БЛД характеризуются фенотипической неоднородностью. Сердечно-сосудистые изменения формируются по различным траекториям и представлены устойчивыми клинико-функциональными вариантами сердечно-сосудистой адаптации, различающимися по структуре, механизмам формирования и прогностической значимости. [13, 14]

Степень разработанности проблемы

В мировой литературе хорошо описаны респираторные и неврологические последствия БЛД — бронхиальная обструкция, снижение лёгочной функции, частые инфекции дыхательных путей и когнитивные нарушения [16].

Сердечно-сосудистые исходы изучены фрагментарно: у детей с БЛД чаще встречаются ЛГ, структурно-функциональные изменения миокарда, повышенное АД и сосудистая жёсткость [14].

Недостаточно систематизированы данные о влиянии неонатальных факторов и параметров респираторной поддержки у детей с БЛД на развитие сердечно-сосудистых исходов, не разработаны прогностические модели и программы наблюдения за детьми с БЛД в зависимости от степени риска формирования этих нарушений, что ограничивает возможности их профилактики и ранней коррекции.

Цель исследования

Оценить клинические, структурно-функциональные и электрофизиологические особенности сердечно-сосудистой системы у детей, перенесших 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, перенесших БЛД, определить особенности КВ-профиля по ключевым функциональным системам.

3. Выявить фенотипические варианты и их клиническую значимость у детей, перенесших 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.

Объект исследования

Объектом исследования являются первичный материал (выписки из перинатальных центров и амбулаторных карт недоношенных пациентов с БЛД) г. Екатеринбурга и дети в возрасте 5-ти лет с БЛД в анамнезе, находящиеся на диспансерном наблюдении.

Предмет исследования

Сердечно-сосудистые особенности у детей с БЛД в анамнезе, факторы риска их формирования, клиничко-функциональные и инструментальные критерии прогноза, построение и верификация математической модели индивидуального прогностического риска развития КВ осложнений, а также оптимизация программы диспансерного наблюдения в дополнение к существующим рекомендациям, направленная на раннее выявление и предупреждение неблагоприятных исходов со стороны сердечно-сосудистой системы.

Научная новизна

- Впервые у детей, перенесших 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%), перенесших 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 мониторинга 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, перенесших 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, перенёсших 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, перенёсших 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 клиничко-функциональных сердечно-сосудистых особенностей у детей, перенёсших БЛД; КВ-профиль (–) характеризуется отсутствием указанных изменений.

Независимыми предикторами КВ-профиля (+) были мужской пол, длительность О₂-терапии, применение дексаметазона и ДН 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.

Использование риск-ориентированного алгоритма диспансерного наблюдения позволяет реализовать принципы целеориентированного (treat-to-target) ведения детей с БЛД, при котором объём и частота кардиологического контроля определяются наличием или отсутствием функциональных сердечно-сосудистых особенностей. [16, 17].

По результатам исследования получен патент Российской Федерации № 2854556 на изобретение «Способ прогнозирования развития кардиоваскулярных нарушений у детей с бронхолёгочной дисплазией» (заявка № 2025108075 от 31.03.2025; приоритет — 31.03.2025). Патентообладатель — ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

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 клинично-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: «Современные аспекты оказания специализированной медицинской помощи детям», посвящённой 35-летию ГАУЗ СО «Детская городская клиническая больница № 9» (г. Екатеринбург, 20 ноября 2020 г.); Научно-практическом конгрессе «Педиатрия: инновации и практика» (г. Екатеринбург, 13–14 сентября 2023 г.); Научно-практической конференции с международным участием «Status Praesens: современные подходы к ведению пациентов в педиатрии и неонатологии» (г. Екатеринбург, 22 ноября 2025 г.); Научно-практической конференции, посвящённой 40-летию ГАУЗ СО «Детская городская клиническая больница № 9» (г. Екатеринбург, 25 ноября 2025 г.); Первой научно-практической Ассамблее Института педиатрии и репродуктивной медицины УГМУ (г. Екатеринбург, 10–11 декабря 2025 г.).

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.

Внедрение результатов исследования

На основании разработанной математической модели создан программный калькулятор, обеспечивающий воспроизводимую оценку особенностей КВ-профиля фенотипическую классификацию детей по клинико-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 ФО УГМУ Минздрава России.

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, включающим изучение физиологических закономерностей и патологических отклонений роста, физического, полового, нервно-психического и когнитивного развития детей, а также разработку и оптимизацию научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения — диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации детей. Диссертационная работа посвящена изучению сердечно-сосудистых особенностей у детей с БЛД, выявлению функциональных нарушений сердечно-сосудистой адаптации как ранних маркеров риска формирования сердечно-сосудистых осложнений и разработке прогностической формулы оценки риска их формирования, что полностью соответствует направлению специальности 3.1.21 – Педиатрия.

Публикации

Основные результаты диссертационной работы отражены в 5 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. Публикации отражают ключевые положения диссертации: прогностическую оценку сердечно-сосудистых нарушений при БЛД, клинико-функциональные особенности и подходы к диагностике и диспансерному наблюдению.

Объём и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 157 страницах печатного текста, содержит 17 рисунков и 60 таблиц. Диссертация 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 163 зарубежных. Существенную долю составляют современные публикации: 122 источника (62,1%) опубликованы в период 2020–2026 гг.

ГЛАВА 1 БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ – АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА ПЕДИАТРИИ (обзор литературы)

1.1 Распространенность и характеристика БЛД у детей

БЛД — хроническое диффузное поражение паренхимы и интерстиция лёгких, формирующееся у недоношенных новорождённых в исходе РДС и/или вследствие незрелости лёгочной ткани. Диагноз устанавливается при сохранении кислородозависимости на 28-й день жизни и/или к 36-й неделе постконцептуального возраста (ПКВ), а также при наличии стойких изменений лёгочной паренхимы, подтверждаемых по данным газового состава крови и рентгенографии грудной клетки. Заболевание сопровождается высоким риском осложнений: хронической и острой дыхательной недостаточности, белково-энергетического дефицита, ЛГ, формирования лёгочного сердца и САГ. Клинические проявления постепенно уменьшаются с возрастом ребёнка, однако морфологические изменения лёгких и нарушения функции внешнего дыхания сохраняются [18].

БЛД впервые была описана Northway и соавт. в 1967 г. как результат агрессивной респираторной терапии и гипероксии [19, 20]. В настоящее время БЛД рассматривается как мультифакторное заболевание с нарушением альвеолярного и сосудистого развития, воспалительными, ангиогенетическими и оксидативными процессами. Существенную роль играют внутриутробные инфекции, задержка внутриутробного развития (ЗВУР), антенатальное воспаление и генетическая предрасположенность [21, 22].

Современные методы респираторной поддержки — раннее введение сурфактанта, неинвазивная и высокочастотная вентиляция, щадящая оксигенотерапия — повысили выживаемость глубоко недоношенных детей. Согласно данным отечественных и зарубежных исследований, частота БЛД у новорождённых с массой тела менее 1500 г варьирует от 5% до 97% [19–22].

Доля преждевременных родов в Российской Федерации в последние годы составляет 5–6% от общего числа родов и остаётся стабильной. БЛД развивается преимущественно у глубоко недоношенных детей и диагностируется примерно у 20% новорождённых с гестационным возрастом менее 30 недель, достигая 70–80% при сроке 22–24 недели [1]. Повышение выживаемости недоношенных детей до 97–98% сопровождается ростом числа пациентов с хроническими респираторными исходами, требующими длительного диспансерного наблюдения [21]. Выхаживание недоношенных детей в России осуществляется в рамках трёхэтапной системы помощи с последующим катамнестическим наблюдением (Клинические рекомендации Минздрава РФ, 2024).

Несмотря на внедрение сурфактанта и использование методов респираторной поддержки, включая ИВЛ, распространённость БЛД остаётся высокой [23]. В исследовании Vermont Oxford Network (2018), состоявшем из 24 896 новорождённых из 715 клиник США, установлено, что 10,3% (2574 ребёнка) не дожили до 36-й недели ПКВ. В период 2003–2016 гг. доля выживших пациентов с БЛД увеличилась с 46% до 52%, при одновременном росте общей выживаемости с 81% до 92% [24]. Наибольшая частота заболевания регистрируется у детей с массой тела ≤ 1250 г. У новорождённых с гестационным возрастом ≤ 28 недель БЛД диагностируется в 40% случаев, при этом риск возрастает по мере уменьшения срока гестации [25]. Респираторные и неврологические последствия БЛД изучены достаточно подробно, однако частота и выраженность сердечно-сосудистых изменений остаются недостаточно исследованными. Частота БЛД у детей с массой тела при рождении < 1000 г остаётся крайне высокой, достигая 77–97% [24, 25], что обусловлено выживанием наиболее незрелых новорождённых [26]. Несмотря на достижения неонатальной терапии, заболеваемость и тяжесть последствий БЛД сохраняются на значительном уровне, что определяет необходимость мультидисциплинарного подхода к ведению таких пациентов [27, 28].

Эволюция представлений о патогенезе БЛД отражает переход от общевоспалительных механизмов к сосудистой гипотезе, связывающей заболевание с нарушением ангиогенеза, редукцией сосудистой сети и формированием лёгочной микроангиопатии» [29, 30]. Снижение экспрессии VEGF (vascular endothelial growth factor), дезорганизация капилляров и уменьшение капиллярной поверхности с нарушением связи с альвеолами приводят к хронической дыхательной недостаточности [31, 32], снижению растяжимости лёгких, уменьшению площади газообмена и гипоксемии.

В последние годы сформировалась системная патогенетическая концепция, связывающая морфологические изменения лёгких при БЛД с нарушениями сердечно-сосудистой адаптации. Недоношенность, ангиогенетическая незрелость, персистирование фетальных шунтов (ОАП/ФОО), гипоксически-ишемические эпизоды и постнеонатальная респираторная нагрузка приводят к ранним сосудистым изменениям, повышению давления в малом круге и ремоделированию миокарда. Снижение сосудистой плотности, дисфункция эндотелия и нарушение связи между альвеолами и капиллярами формируют условия для становления «сосудистого фенотипа» БЛД, который определяет риск дальнейших сердечно-сосудистых нарушений и влияет на траекторию развития ребёнка в последующем катамнезе. [25, 26, 28]

Патогенез БЛД включает хроническое воспаление: повышение IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , хемокинов и молекул адгезии, активацию эндотелия и фиброз [33, 34]. Оксидативный и нитрозативный стресс при гипероксии и ИВЛ повреждают клетки, нарушают апоптоз и

усиливают ремоделирование лёгких [35, 36]. Активация РААС усиливает вазоконстрикцию, задержку жидкости и гипертрофию миокарда, способствуя ЛГ [37, 38]. Ключевое значение имеют система Notch и гипоксический фактор HIF-1 α , нарушающий ангиогенез, поддерживающий воспаление, формирующий незрелую сосудистую сеть, гипоксемию и задержку альвеолизации [39].

У детей с БЛД снижено образование новых митохондрий и нарушена их утилизация. Повреждённые митохондрии накапливаются в клетках лёгких, усиливают окислительный стресс, вызывают энергетический дефицит и гибель альвеолоцитов II типа, что замедляет альвеолизацию и способствует фиброзу [38, 40]. В патогенезе БЛД участвуют внеклеточные везикулы, преимущественно экзосомы, содержащие микроРНК, регулирующие воспаление, ангиогенез и фиброз [39, 40]. Часть микроРНК стимулирует пролиферацию соединительной ткани, другие ускоряют старение альвеолярных клеток и нарушают репарацию лёгочной ткани, третьи подавляют ангиогенез, способствуя редукции сосудов и хронической гипоксии.

Эпигенетические механизмы закрепляют патологический фенотип. Избыточное метилирование генов факторов ангиогенеза снижает их активность, нарушения модификации гистонов препятствуют экспрессии генов восстановления альвеол и сосудистой сети, формируя стойкие изменения лёгких [41-46].

При БЛД нарушение межклеточных взаимодействий ведёт к сосудистой уязвимости, снижению ангиогенеза и усилению воспаления и оксидативного стресса. Снижение аутофагии способствует накоплению дефектных клеточных компонентов и поддержанию хронического воспаления в лёгких; коррекция этих процессов рассматривается как перспективное направление профилактики и терапии [47-49].

БЛД формируется под влиянием воспалительных, сосудистых, метаболических и эпигенетических факторов; перспективны микроРНК-модуляция, эпигенетическая регуляция, стимуляция аутофагии и клеточные технологии [50-53].

1.2 Современные представления об исходах БЛД у детей

По данным отечественных и зарубежных исследований, в исходе БЛД у детей наиболее часто регистрируются заболевания органов дыхания. (53,8 %): обструктивный бронхит (18,6–66,6 %), бронхиальная астма (19,7–56,0 %), локальный пневмосклероз (38,9 %), рецидивирующий бронхит (11,1–37,0 %), интерстициальные заболевания лёгких (22,8 %), хронический бронхит (22,2 %), пневмофиброз (15,0 %), облитерирующий бронхиолит (12,5 %), буллёзная эмфизема (7,4 %), бронхоэктазы (3,3–5,6 %) [36, 58- **Ошибка! Источник ссылки не найден.**].

У детей с БЛД задержка физического развития отмечается в 51,7 % случаев, неврологические нарушения — у 50,1 % (гидроцефалия, задержка психомоторного развития, эпилепсия, когнитивные расстройства, сочетанные формы) [34–38, 7, 61-65, 56-59]. Патология органов зрения выявляется у 37,8 % пациентов (ретинопатия недоношенных 12,5–40,8 %) [59, 52, 66, 67], заболевания ЖКТ — у 49,4 % [68]. Недоношенность и БЛД ассоциированы с риском метаболического синдрома (АГ, инсулинорезистентность, дислипидемия, ожирение) [69, 70], ранними изменениями липидного профиля и повышенным артериальным давлением у подростков [71-73], а также снижением числа нефронов и нарушением сосудистой архитектоники почек, что повышает риск хронической болезни почек (ХБП) [74-78]. Полное клиническое выздоровление отмечается в 43,1 % случаев [76, 77].

Для наглядного представления распределения исходов БЛД по различным органам и системам приведена таблица 1.

Таблица 1 – Частота исходов БЛД у детей по данным литературы, %

Авторы (год) [источник]	N	ПЗ (n = 6)	СС (n = 4)	ЖКТ (n = 1)	ОФР (n = 7)	ЗОД (n = 11)	Н (n = 15)	В (n = 6)
К. Дж. Мэтьюсон и др. (англ. K. J. Mathewson et al.; 2023) [33]	146	–	–	–	–	–	33,0	–
И. Олуволе и др. (англ. I. Oluwole et al.; 2023) [34]	250	–	–	–	–	–	55,4	–
Дж. К. Хванг и др. (англ. J. K. Hwang et al., 2023) [35]	354	–	–	–	–	–	14,1	–
Е. С. МакГоуэн и др. (англ. E. S. McGowan et al.; 2023) [37]	157	–	–	–	–	–	78,3	–
И. Н. Егорова (2022) [67]	170	–	–	–	–	39,0	–	61,0
П. Б. Хиштилова (2021) [68]	146	–	–	–	–	39,7	32,8	60,2
А. И. Сафина (2020)[38]	97	4,9	–	–	62,2	–	16,3	–
Кара Н. Госс и др. (англ. Kara N. Goss et al.; 2020) [6]	110	–	39,6	–	–	–	–	–
Н. В. Шилова (2020) [50]	115	–	–	–	45,2	–	–	–
Е. В. Волянюк (2019)[68]	97	–	–	49,4	–	–	–	–

Авторы (год) [источник]	N	ПЗ (n = 6)	СС (n = 4)	ЖКТ (n = 1)	ОФР (n = 7)	ЗОД (n = 11)	Н (n = 15)	В (n = 6)
П. Тунквист и др. (англ. P. Thunqvist et al.; 2018) [45]	350	–	–	–	–	40,0	–	–
С. В. Пичугина (2018) [69]	119	–	–	–	20,0	85,7	62,0	14,8
Е. Б. Павлинова (2018) [51]	120	–	–	–	–	44,1	–	55,0
Д. Ф. Сергиенко (2016) [68]	20	–	–	–	–	–	75,0	–
К. А. Казакова (2016) [65]	93	62,3	63,4	–	29,0	–	96,7	–
М. Сипола- Леппянен и др. (англ. M. Sipilä- Leppänen; 2015) [46]	114	–	63,1	–	–	–	–	–
Майк фон Хов и др. (англ. Mike von hov et al.; 2014) [47]	28	–	–	–	–	36,0	–	–
Е. В. Бойцова (2014)[70]	272	–	–	–	–	–	44,5	14,8
Й. Мёнссон и др. (англ. J. Månsson et al.; 2014) [71]	399	–	–	–	–	–	59,6	–
Н. Б. Мерзлова (2013) [48]	67	12,5	–	–	26,9	18,6	79,1	–
А. Й. Леванданьовски и др. (англ. A. J. Lewandowski et al.; 2013) [72]	102	–	21,0	–	–	–	–	–
Т. И. Павлова (2011) [73]	38	–	–	–	–	–	26,7	–
Д. Остенг и др. (англ. D. Austeng et al.; 2010) [41]	368	72,7	–	–	–	–	–	–
Е. Дж. Шорт и др. (англ. E. J. Short et al.; 2010) [42]	99	–	–	–	–	–	69,0	–
Л. Й. Ван и др. (англ. L. Y. Wang et al.; 2010) [74]	87	–	–	–	82,0	–	–	–
П. М. Вонг и др. (англ. P. M. Wong et al.; 2008) [52]	21	–	–	–	–	71,0	–	–
Ж. Р. Газарян	30	–	–	–	–	83,3	–	–

Авторы (год) [источник]	N	ПЗ (n = 6)	СС (n = 4)	ЖКТ (n = 1)	ОФР (n = 7)	ЗОД (n = 11)	Н (n = 15)	В (n = 6)
(2006) [75]								
А. Бхандари и др. (англ. A. Bhandari et al.; 2006) [40]	262	–	–	–	–	81,0	–	–
Е. А. Палмер и др. (англ. E. A. Palmer et al.; 2006) [55]	254	44,7	–	–	–	–	–	–
А. Фарууки и др. (англ. A. Farooqi et al.; 2006) [53]	86	–	–	–	97,0	–	–	–
Кайя Миккола и др. (англ. Kaija Mikkola et al.; 2005) [66]	172	30,0	–	–	–	–	9,0	53,0
Итого (средний %)		37,8	46,7	49,4	51,7	53,8	50,1	43,13
Примечание: N – количество детей в исследовании; ПЗ – патология зрения; СС– сердечно-сосудистые; ЖКТ – патология желудочно-кишечного тракта; ОФР – отставание в физическом развитии; ЗОД – заболевания органов дыхания; Н – неврологическая патология; В – выздоровление.								

Как следует из таблицы 1 для анализа исходов БЛД мы обобщили результаты 31 публикации отечественных и зарубежных исследователей за период 2005–2023 гг., включавших от 20 до 399 пациентов. По совокупным данным, полное клиническое выздоровление в исходе БЛД отмечается в среднем у 43,1 % детей. Наиболее часто заболевание ассоциировано с патологией дыхательной системы (53,8 % случаев), включая обструктивные и рецидивирующие бронхиты, бронхиальную астму, интерстициальные и фиброзные изменения лёгких, бронхоэктазы и эмфизему. Нарушения физического развития фиксируются более чем у половины детей (51,7 %), неврологические осложнения — у 50,1 %, среди которых встречаются гидроцефалия, задержка психомоторного и когнитивного развития, эпилепсия, а также сочетанные формы БЛД с поражением нервной системы. Патология органа зрения диагностируется у 37,8 % пациентов, преимущественно в виде ретинопатии недоношенных [78-79].

По последним данным, распространённость БЛД среди недоношенных детей остаётся высокой и зависит от используемых критериев. В метаанализе 2024 года, охватившем более 780 тысяч пациентов, БЛД по определению на 28-й день жизни выявлялась у 35% детей с очень низкой массой тела и малым сроком гестации, а по критерию на 36-й неделе ПКВ — у 21% [79-85]. При этом введение новых классификаций, таких как Jensen (2019), также меняет оценку распространённости и требует учёта при сравнении результатов исследований [2, 85-86].

Несмотря на хорошо изученные данные о распространённости БЛД, сведения о частоте и

структуре сердечно-сосудистых нарушений в её исходе остаются ограниченными и фрагментарными. Отдельные исследования показывают, что ЛГ встречается у 15–25% детей с тяжёлой БЛД, САГ у школьников, перенёвших БЛД, достигает 10–15%, а признаки сосудистой ригидности и снижения сердечнососудистого резерва у подростков и молодых взрослых фиксируются в 20–30% случаев [86-91]. Однако единых данных о распространённости этих нарушений пока нет, что подчёркивает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

В ряде современных исследований тяжесть БЛД связана с более высокой частотой развития осложнений сердечно-сосудистой системы, прежде всего ЛГ, которая встречается значительно чаще при умеренной и тяжёлой степени БЛД и ассоциируется с повышенным риском перегрузки ПЖ и ухудшением гемодинамики. У детей с тяжёлой БЛД также наблюдаются выраженные нарушения легочной и сердечной функции, включая признаки диастолической дисфункции и повышенное легочное сосудистое сопротивление, что указывает на прогрессирующую кардиоваскулярную нагрузку с увеличением тяжести заболевания [88].

В условиях гетерогенности сердечно-сосудистых изменений и отсутствия единых данных о их распространённости в литературе используется интегральный подход к оценке сердечно-сосудистого состояния, отражённый в понятии кардиоваскулярного профиля. Данный термин сформирован в кардиологии в рамках риск-стратификационных подходов и в педиатрии применяется преимущественно в исследовательском контексте [92].

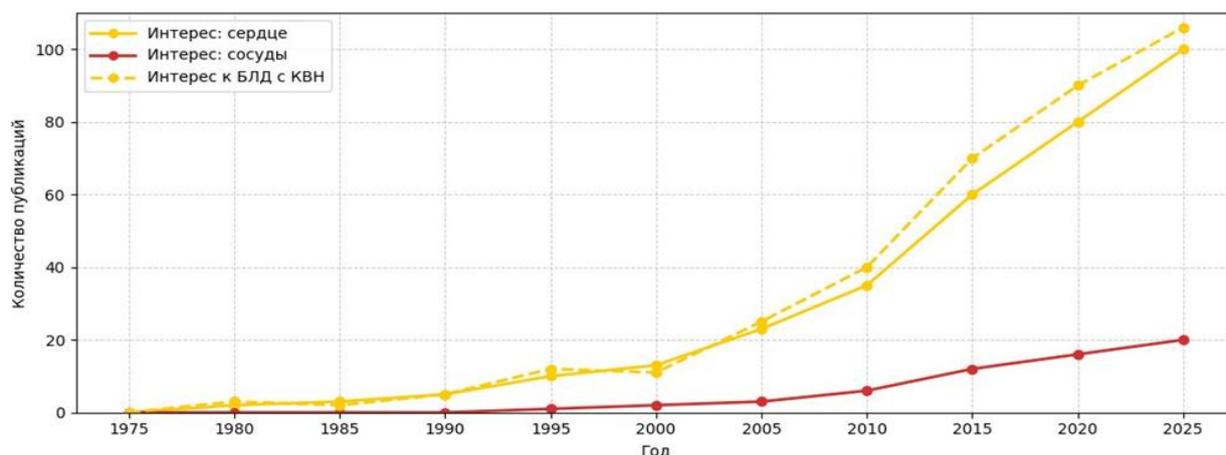
До 2000-х годов исследования БЛД в основном касались респираторных осложнений, перегрузки правых отделов сердца и ЛГ как частых исходов у недоношенных. Первоначально акцент делался на неонатальный период, однако с ростом выживаемости внимание сместилось к системным сосудистым последствиям.

С 2010-х годов активно изучаются повышение артериальной жёсткости, снижение эластичности и признаки преждевременного сосудистого старения, обусловленные хронической гипоксией, воспалением и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Эти процессы ведут к эндотелиальной дисфункции и ремоделированию сосудистой стенки.

Развитие неинвазивных методов — анализа пульсовой волны, оценки толщины комплекса интима-медиа, тканевого доплера и спекл-трекинга, а также использование биомаркеров (NT-proBNP, тропонин) — позволило выявлять ранние субклинические нарушения и проводить стратификацию риска. Современные данные подчёркивают системный характер БЛД и необходимость профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

На рисунке 1 представлена динамика научного интереса к изучению сердечно-сосудистых изменений у пациентов с БЛД за последние десятилетия, отражающая постепенный

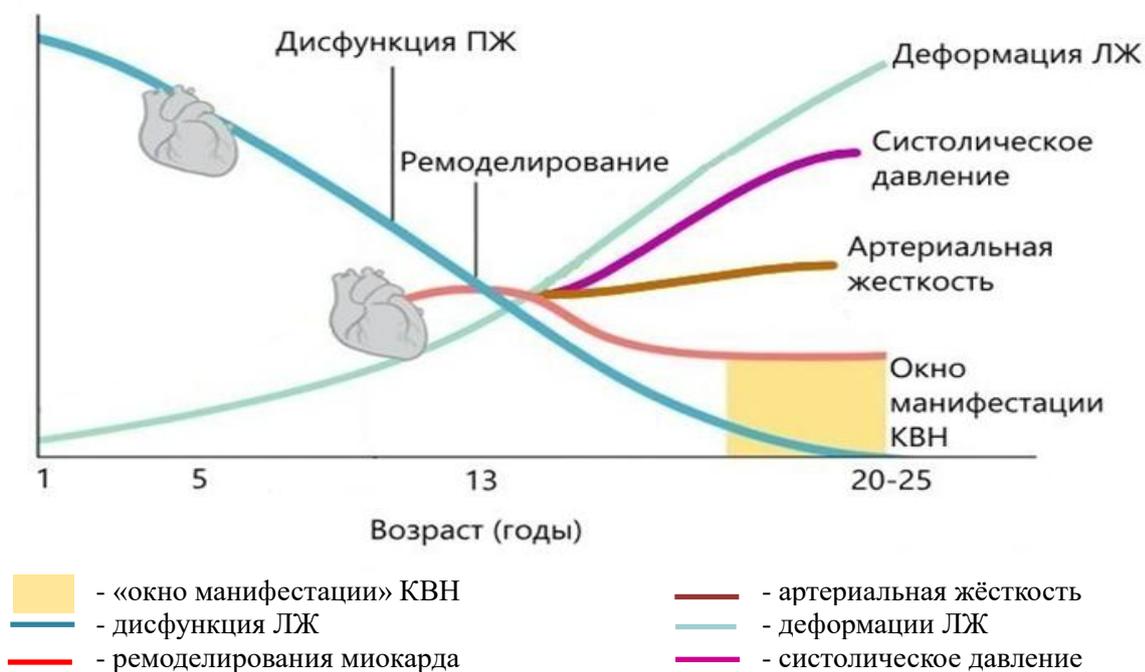
переход от фокуса на лёгочные осложнения к системным сосудистым и сердечным последствиям заболевания.



Примечание: БЛД – бронхолегочная дисплазия; КВН – сердечно-сосудистые нарушения.

Рисунок 1 – Динамика количества публикаций по теме сердечно-сосудистых исходов при БЛД (предположительные данные, основанные на анализе публикационной активности в базе PubMed)

Установлено, что у детей с БЛД развиваются нарушения системной гемодинамики [59, 66, 88]. На рисунке 2 представлена авторская схема возрастной динамики сердечно-сосудистых изменений у пациентов с БЛД в анамнезе.



Примечание: ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; КВН – сердечно-сосудистые нарушения.

Рисунок 2 – Схема возрастной динамики сердечно-сосудистых изменений у пациентов с БЛД в анамнезе

Как видно из рисунка 2, в первые 12 месяцев жизни основная нагрузка приходится на правый желудочек (ПЖ), что приводит к его концентрической гипертрофии и изменению геометрии. По данным МРТ и ЭхоКГ отмечаются утолщение стенок, уменьшение объёма полости и снижение податливости миокарда как ранняя компенсаторная реакция на повышение постнагрузки [51, 93].

Согласно данным ряда исследований, у детей с БЛД уже в возрасте 2–5-ти лет формируются признаки ремоделирования ЛЖ: отмечается снижение диастолической податливости, утолщение стенок и уменьшение объёма полости [75]. По сообщениям других авторов, ограничение резервной функции левого предсердия снижает адаптацию к нагрузкам и может рассматриваться как предиктор сердечной недостаточности [94-96].

В возрасте 6–11 лет, по результатам ЭХО-КГ наблюдений, прогрессируют сосудистые изменения: повышается артериальная ригидность, снижается эластичность сосудистой стенки и утолщается комплекс интима–медиа [97, 98]. В то же время сообщается о нарушении диастолической функции ЛЖ и признаках перегрузки ПЖ, особенно у детей с остаточной ЛГ [99, 100]. Согласно данным векторной визуализации миокарда, фиксируются субклинические нарушения систолической функции обоих желудочков при сохранённой фракции выброса [101].

В подростковом возрасте (12–18 лет) у пациентов с анамнезом БЛД описаны концентрическое ремоделирование ЛЖ, рост индекса массы миокарда, нарушения диастолического наполнения и повышение артериальной жёсткости и центрального давления, что ассоциируется с риском ранней АГ и сердечной недостаточности [102–104]. В этот период описаны жалобы на одышку, снижение выносливости и сердцебиение [105].

У молодых взрослых 19–30 лет, по результатам наблюдений, сохраняются признаки сосудистого старения: выявляется утолщение стенок артерий, снижение их эластичности, повышение АІх и центрального систолического давления [7, 106]. По данным нагрузочных тестов, у пациентов отмечается ограничение резервов ЛЖ и ПЖ, снижение ударного объёма и максимального потребления кислорода [72, 107–110]. В метаанализе 14 исследований (более 4 500 участников) было показано, что у пациентов старше 10 лет сохраняется высокая частота респираторных осложнений (52–58 %), включая бронхообструкцию, рецидивирующие инфекции и гиперреактивность дыхательных путей [111].

Другие авторы сообщают о неблагоприятных нейрокогнитивных исходах: у 54 % детей с БЛД выявляются нарушения исполнительных функций, снижение скорости обработки информации и трудности обучения, что связывают с хронической гипоксией и сосудистой патологией мозга [112]. В подростковом возрасте отмечаются ранние признаки эндотелиальной дисфункции, проявляющиеся снижением способности сосудов к расширению в ответ на

нагрузку и повышением уровня эндотелиальных микрочастиц в крови [113]. В молодом взрослом возрасте у пациентов с БЛД чаще выявляются повышенный индекс жёсткости артерий и ранние признаки атеросклероза при исследовании сонных артерий [114]. У 28 % пациентов в возрасте 18–25 лет выявлен метаболический синдром с висцеральным ожирением, гипертриглицеридемией, сниженной чувствительностью к инсулину и артериальной гипертензией [115]. По данным литературы, определение биомаркеров, связанных с фиброзом и ремоделированием миокарда, позволяет выявлять ранние проявления сердечной недостаточности у пациентов с БЛД в анамнезе даже при отсутствии клиники [109, 116].

В последние годы фенотипизация БЛД рассматривается как перспективный инструмент для объяснения гетерогенности клинических исходов. Несмотря на отсутствие единой международной классификации, в литературе выделяют три основных фенотипа: воспалительный, фиброзно-ремоделирующий и сосудистый. Показано, что у детей ближе к 5-ти годам чаще формируются воспалительный и фиброзно-ремоделирующий варианты, ассоциированные с длительной респираторной поддержкой, перенесёнными инфекциями и ремоделированием лёгочной ткани [117, 118]. В школьном и подростковом возрасте сохраняются признаки воспалительного фенотипа, однако всё большее значение начинают приобретать сосудистые изменения, отражающие вовлечение малого круга кровообращения [119, 120]. У взрослых пациентов, перенёвших БЛД в детстве, ведущими становятся сосудистый и фиброзный фенотипы, что имеет принципиальное значение в контексте формирования сосудистых нарушений малого круга кровообращения и связанных с ней сердечно-сосудистых осложнений [121]. Фенотипы БЛД демонстрируют возрастную динамику: в детском возрасте преобладают воспалительные и структурные изменения, тогда как у взрослых пациентов доминируют сосудистые проявления, что важно учитывать при прогнозировании долгосрочных исходов заболевания [122–124].

Качество жизни (QoL) у пациентов после БЛД остаётся сниженным, даже при отсутствии выраженной дыхательной недостаточности или тяжёлых сердечнососудистых нарушений. Отмечаются снижение физической активности, утомляемость, ограничения в спортивной и социальной деятельности [123, 125]. Характерны тревожные расстройства, сниженная самооценка и социальная изоляция [126]. Подчёркивается необходимость мультидисциплинарной реабилитации с включением физических упражнений, обучения самоконтролю симптомов, нутриционного сопровождения и психотерапии, что повышает выносливость, снижает тревожность и улучшает QoL [127–129]. У подростков и молодых взрослых с БЛД сохраняется выраженное снижение QoL, проявляющееся утомляемостью, отказом от спортивных и социальных мероприятий и избеганием общения со сверстниками

[129, 130]. Депрессивные и тревожные расстройства выявляются у 47–53 % пациентов и требуют длительной психотерапии [131]. Мультидисциплинарные программы реабилитации снижают психоэмоциональные нарушения и повышают социальную вовлечённость [132, 133].

1.3 Характеристика сердечно-сосудистых особенностей у детей, перенесших БЛД

У детей с БЛД сердечно-сосудистые особенности обусловлены дисбалансом вазоактивных веществ (оксид азота, эндотелин), приводящих к вазоконстрикции лёгочных сосудов, повышению сосудистого сопротивления и развитию ЛГ [76, 64, 134,135]. Структурные изменения лёгких и формирование фиброза усугубляют сосудистые нарушения и повышают риск сердечной недостаточности и ишемической болезни сердца [136-138]. ЛГ выявляется примерно у каждого шестого недоношенного ребёнка с низкой и экстремально низкой массой тела [62,139,]. К факторам риска её развития относят преждевременный разрыв плодных оболочек, задержку внутриутробного развития, низкие баллы по шкале Апгар, респираторный дистресс-синдром, гемодинамически значимый открытый артериальный проток, поздний сепсис и вентилятор-ассоциированную пневмонию [140, 141]. Сочетание БЛД и ЛГ сопровождается высокой частотой интермиттирующей гипоксемии и повышенной смертностью, однако в части случаев отмечается спонтанное разрешение ЛГ к 6 месяцам жизни [142]. Диагностика основывается на ЭХО-КГ, а «золотым стандартом» остаётся катетеризация лёгочной артерии [143]. Перспективным направлением считается изучение биомаркеров (NT-proBNP, каллистратин, гельсолин, гомоцистеин, цистатин С), которые могут использоваться для раннего выявления и мониторинга тяжести состояния [142].

У подростков, родившихся недоношенными, по данным МРТ отмечаются уменьшение размеров камер сердца, снижение массы миокарда, уменьшение конечно-диастолического и систолического объёмов ЛЖ, гиперсокращаемость ПЖ и снижение резерва миокарда при нагрузке [144]. Данные изменения повышают риск сердечной недостаточности в подростковом и молодом возрасте.

Дети с БЛД в анамнезе, особенно после тяжёлой формы, демонстрируют повышенные показатели АД в подростковом возрасте [54]. Отмечаются сосудистая перестройка и врождённые аномалии ССС [144, 145], утолщение стенки аорты и повышенная реактивность лёгочных артерий [146].

По данным исследований ОАП увеличивает лёгочный кровоток, нарушает развитие лёгочной ткани и повышает риск БЛД [29]. Лечение — хирургическое или медикаментозное (индометацин, ибупрофен, парацетамол) [74, 133, 147]. Возможны рецидивы при сепсисе и

длительной вентиляции [148, 149]. Позднее клипирование связано с увеличением длительности ИВЛ, госпитализации и риском сепсиса [150-152]. Низкий кровоток по верхней полой вене (ВПВ) при ОАП ассоциирован с задержкой развития и когнитивными нарушениями [153–156].

Согласно современным исследованиям, перспективы диагностики и прогноза сердечно-сосудистых исходов при БЛД связаны с выявлением и мониторингом сердечнососудистых осложнений. Артериальная и ЛГ остаются частыми осложнениями у детей с БЛД и требуют регулярного наблюдения [157,158]. В настоящее время особое внимание уделяется изучению долгосрочных изменений сердца и сосудов, определению предикторов риска и разработке скрининговых моделей прогнозирования. У детей и молодых взрослых с БЛД в анамнезе с помощью Эхо-КГ

У пациентов с БЛД выявляется артериальная ригидность и эндотелиальная дисфункция: снижение потока-зависимой дилатации, повышение АІх и центрального систолического давления [159]. Изменения предшествуют артериальной гипертензии и формированию фенотипа раннего сосудистого старения [160]. У 26–30 % подростков и молодых взрослых фиксируется non-dipper профиль артериального давления [161]. Отмечается повышение NT-proBNP и маркеров фиброза миокарда, указывающее на ранние стадии сердечной недостаточности без клинической симптоматики [162].

Совокупность данных подтверждает ключевую роль ранних сосудистых нарушений в формировании сердечно-сосудистой дезадаптации при БЛД. Нарушение ангиогенеза и эндотелиальной функции, диспропорция альвеолярно-капиллярного роста, перегрузка малого круга и гипоксически-ишемические эпизоды формируют ранний сосудистый фенотип с повышенной ригидностью сосудов, ремоделированием миокарда и нарушением циркадной регуляции АД, определяющий риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в последующие возрастные периоды [25, 26, 36, 45].

В литературе сохраняются противоречия относительно предикторов сердечно-сосудистых осложнений при БЛД. Одни данные указывают на ведущую роль дисфункции ПЖ вследствие ЛГ [145, 146], другие — на первичное поражение ЛЖ с диастолическими нарушениями [147, 148]. Тактика закрытия ОАП остаётся дискуссионной: часть исследований демонстрирует снижение риска осложнений, другие — риск поздних рецидивов [149, 150]. Неоднозначно оценивается влияние ЗВУР, антенатального инфицирования и постнатального воспаления на сосудистую и миокардиальную перестройку [151, 152]. Роль генетических факторов и индивидуальной чувствительности к гипоксии, оксидативному и воспалительному стрессу требует дальнейшего изучения [153].

Экспериментальные модели на грызунах, ягнятах и свиньях используются для изучения патогенеза БЛД и сердечно-сосудистых нарушений воспроизводя преждевременность, гипероксию и вентиляционное повреждение [163, 164]. Установлена роль VEGF и NO в формировании сосудистой сети и профилактике ЛГ. На модели ягнят при гипероксии выявлены снижение капиллярной плотности, повышение сосудистого сопротивления и ремоделирование ПЖ [124,165]. Введение факторов роста и стимуляция продукции NO частично восстанавливают сосудистую сеть [125,166]. Оксидативный стресс и цитокины вызывают миокардиальную дисфункцию и фиброз [167,168]. Мезенхимальные стромальные клетки уменьшают воспаление, фиброз и улучшают сердечную функцию [169]. Генная терапия VEGF и NO-синтазы восстанавливает микроциркуляцию и снижает давление в лёгочной артерии [170].

1.4 Характеристика современных направлений диспансерного наблюдения детей, перенесших БЛД

Современные подходы к диспансерному наблюдению детей, перенесших БЛД, основаны на сочетании национальных нормативных документов и международных клинических рекомендаций. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ «Бронхолёгочная дисплазия», наблюдение должно носить мультидисциплинарный характер с участием педиатра, детского пульмонолога, кардиолога, гастроэнтеролога, диетолога и реабилитолога. В амбулаторных условиях рекомендуется регулярная оценка физического развития, состояния питания, уровня сатурации. Особое внимание уделяется кардиологическому контролю: эхокардиография используется для оценки давления в лёгочной артерии, функции ПЖ и выявления признаков ЛГ, которая является частым осложнением БЛД. При необходимости проводится консультация детского кардиолога для коррекции терапии и профилактики прогрессирования лёгочно-сердечной недостаточности [171].

Порядок диспансерного наблюдения детей с хроническими заболеваниями, включая пациентов с БЛД, регламентирован приказами Минздрава России № 302н от 16.05.2019 и № 192н от 11.04.2025 [172, 173], в которых закреплён индивидуализированный план катамнестического наблюдения, формируемый лечащим врачом. Ранее основу для создания системы катамнеза составило методическое письмо Минздравсоцразвития РФ № 15-0/10/2-11336 от 16.11.2011 [174], где была подчеркнута необходимость организации специализированных кабинетов и командного наблюдения за недоношенными детьми.

Порядок и частота наблюдения конкретизированы в действующих клинических рекомендациях Минздрава РФ (2024 г.), где приведён примерный план катамнестического

наблюдения в зависимости от возраста ребёнка и степени тяжести заболевания представлены в таблице 2.

Таблица 2 – План диспансерного наблюдения детей с БЛД согласно клиническим рекомендациям (2024 г.)

Возраст ребёнка	Педиатр	Пульмонолог	Кардиолог	Диагностические исследования
До 1 года	1 раз в месяц	По показаниям	По показаниям	Контроль прибавки массы, пульсоксиметрия, ЭХО-КГ 1 раз в год
1–2 года	1 раз в 3 месяца	1 раз в полгода	1–2 раза в год	ЭКГ, ЭХО-КГ 1 раз в год, коррекция питания, контроль сатурации
3–4 года	2 раза в год	1–2 раза в год	1 раз в год	ЭКГ, ЭХО-КГ 1 раз в год, измерение АД
5 лет и старше	1–2 раза в год	1–2 раза в год	1 раз в год	ЭКГ, ЭХО-КГ, ФВД, динамика лёгочной функции, контроль АД и сатурации
Примечание: БЛД – бронхолёгочная дисплазия; ЭКГ – электрокардиография; ЭХО-КГ – эхокардиография АД – артериальное давление; ФВД – функция внешнего дыхания.				

По данным таблицы 2 на первом году жизни осмотры осуществляются ежемесячно, с обязательным контролем физического развития, пульсоксиметрией и ежегодным проведением ЭхоКГ [166, 1].

В возрасте от 1 до 2 лет частота визитов к педиатру снижается до 1 раза в 3 месяца; при этом ребёнок осматривается пульмонологом не реже 1 раза в полгода и кардиологом — 1–2 раза в год. Обязательно выполнение ЭКГ и ЭхоКГ не реже 1 раза в год, а также контроль сатурации и коррекция питания [1]. С 3 до 4 лет наблюдение проводится 2 раза в год у педиатра и 1–2 раза в год у пульмонолога с ежегодным кардиологическим контролем и измерением артериального давления [171]. С 5-летнего возраста рекомендуется включать исследование функции внешнего дыхания с оценкой бронхолитического теста, а также мониторировать динамику лёгочной функции, уровень сатурации кислорода и АД [1].

Частота наблюдений и объём обследований определяются индивидуально, в зависимости от тяжести течения БЛД, наличия лёгочной гипертензии, рецидивирующих респираторных симптомов или длительной кислородной терапии (уровень убедительности рекомендаций С) [166, 1]

И российские, и зарубежные подходы основаны на мультидисциплинарности, динамическом контроле и индивидуализации графика визитов. При этом международные протоколы более гибкие: чаще выполняется серийное ЭхоКГ и контроль артериального

давления, особенно у кислородозависимых детей. Основные различия представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнение принципов диспансерного наблюдения детей с БЛД в России и за рубежом

Параметр	Международные рекомендации [175-178]	Россия (Минздрав РФ, 2024 г.) [1]
Подход	Мультидисциплинарный: педиатр, пульмонолог, кардиолог, диетолог, физиотерапевт	Мультидисциплинарный: педиатр, пульмонолог, кардиолог, другие специалисты по показаниям
Основные направления наблюдения	Оценка дыхательной функции, физического развития, питания и сердечно-сосудистой системы	Контроль роста, массы, сатурации, артериального давления, ЭКГ, ЭхоКГ, ФВД с 5 лет
*Скрининг ЛГ	Серийное ЭХО-КГ в первые 12 мес., при кислородозависимости, перед отменой О ₂ -терапии	ЭхоКГ ежегодно, чаще – при подозрении на ЛГ или усугублении симптомов
Контроль артериального давления	Регулярно с раннего возраста, особенно при умеренной и тяжелой БЛД	Ежегодно с 3 лет, регулярно с 5 лет
Функция внешнего дыхания (ФВД)	Осциллометрия, вымывание газов или спирометрия с 5 лет (при возможности)	ФВД с 5 лет, в том числе бронхолитический тест
Частота наблюдения	Зависит от тяжести: при лёгкой БЛД – 1 раз в 6–12 мес.; при умеренной/тяжёлой – чаще, с участием кардиолога	До 1 года – ежемесячно; 1–2 года – 1 раз в 3 мес.; 3–4 года – 2 раза в год; ≥ 5 лет – 1–2 раза в год
Адаптивность наблюдения	Частота визитов изменяется в зависимости от состояния и кислородозависимости	Определяется тяжестью БЛД и наличием ЛГ
<p>* За рубежом и в России подход к диспансерному наблюдению детей с БЛД основан на мультидисциплинарности и индивидуализации частоты осмотров, однако в международной практике чаще используется серийное ЭХО-КГ в первый год жизни и более гибкий график визитов при изменении состояния ребёнка.</p> <p>Примечание: БЛД – бронхолёгочная дисплазия; ЛГ – лёгочная гипертензия; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография; ФВД – функция внешнего дыхания; О₂ – кислород. АД – артериальное давление.</p>		

Как видно из таблицы 3, в России и за рубежом диспансерное наблюдение детей с БЛД основано на мультидисциплинарности и индивидуализации частоты визитов. Зарубежные протоколы отличаются большей гибкостью и более частым выполнением серийного ЭхоКГ в первый год жизни, особенно у кислородозависимых пациентов. В российских рекомендациях структура наблюдения строго регламентирована по возрасту — от ежемесячных осмотров в первый год до 1–2 раз в год после 5-ти лет. Несмотря на общие принципы наблюдения,

зарубежные программы характеризуются более широким охватом функциональных и профилактических аспектов.

В этом контексте международные подходы к диспансерному наблюдению и профилактике сердечно-сосудистых нарушений включают рекомендации по ведению детей и молодых взрослых с БЛД: регулярная оценка функции лёгких, сердца и сосудов [140]. В США и странах Западной Европы применяется мультидисциплинарный подход с участием пульмонолога, кардиолога, функционального диагноста, нутрициолога и реабилитолога [141, 142]. В Германии и Нидерландах рекомендованы нагрузочные кардиореспираторные тесты (СПЕТ), ЭхоКГ с оценкой резервных возможностей миокарда начиная с подросткового возраста [175, 176]. Обязательным является мониторинг АД, контроль метаболических показателей (метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, ожирение) [177, 179]. Коррекция питания, контроль массы тела и формирование здоровых привычек снижают риск сердечнососудистых событий [180].

В систему наблюдения включена психосоциальная поддержка, поскольку отмечаются снижение физической активности, утомляемость и ухудшение качества жизни [181]. Комплексная реабилитация с дыхательной гимнастикой, дозированной физической нагрузкой, психологической поддержкой и индивидуальными рекомендациями по образу жизни улучшает функциональное состояние и адаптацию [143, 144]. Международные рекомендации также подчёркивают необходимость динамического кардиологического мониторинга: в гайдлайне Европейского респираторного общества рекомендуется проведение регулярных эхокардиографических исследований у детей с тяжёлой БЛД для выявления ЛГ и оценки ремоделирования правых отделов сердца [182].

Согласно алгоритмам диагностики и ведения детей с БЛД и ЛГ (РН Association, 2015; University of California Davis, 2024), первичный скрининг ЭхоКГ проводится на 36-й неделе постконцептуального возраста (или с 4-й недели жизни у глубоко недоношенных на дыхательной поддержке), а после выписки при сохранении кислородотерапии исследование повторяют каждые 3–6 месяцев. При установленной умеренной или тяжёлой ЛГ в условиях стационара ЭхоКГ выполняется чаще — каждые 1–3 месяца [183, 184]. Американское торакальное общество [185] отмечает важность долгосрочного наблюдения не только за лёгочной функцией, но и за сердечно-сосудистой системой, так как у подростков и взрослых, перенесших БЛД, сохраняется риск ЛГ, правожелудочковой дисфункции и АГ

Так, в ряде публикаций описывается необходимость регулярной оценки АД у детей с БЛД, однако чёткой регламентации частоты его измерений не представлено [186]. В испанских рекомендациях по ведению пациентов с БЛД подчёркивается необходимость регулярного

контроля АД из-за риска развития системной гипертензии и гипертрофии ЛЖ [187]. Лучевая диагностика, включая КТ грудной клетки, применяется по строгим показаниям из-за лучевой нагрузки. МРТ сердца используется для оценки структуры и функции миокарда при подозрении на лёгочно-сердечные осложнения, при отсутствии стандартизированных интервалов обследования. Оценка сосудистой стенки (толщина комплекса интима–медиа) в клинические протоколы не входит и применяется преимущественно в научных исследованиях [188].

Исследования показывают, что у детей, перенёвших БЛД, часто выявляется утолщение комплекса интима–медиа, что рассматривается как ранний маркёр повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений [163]. Однако данный метод на сегодняшний день остаётся в сфере научных изысканий и не включён ни в национальные клинические рекомендации Минздрава РФ (2024), ни в международные руководства (ERS, 2020; ATS, 2021). Измерение толщины интима–медиа может рассматриваться как перспективное направление для дальнейших исследований, но пока не входит в стандарты диспансерного наблюдения детей с БЛД.

Современные исследования отмечают важность комплексного наблюдения детей с БЛД с применением расширенных методов диагностики: спирометрии, бодиплетизмографии, DLCO, углублённой ЭхоКГ (тканевой доплер, спекл-трекинг), оценки сосудистой жёсткости и АД (PWV, AIx, СМАД), а также определения биомаркеров (NT-proBNP, тропонин, CRP) и использования цифровых технологий для дистанционного мониторинга. [126, 185, 67]. Эти направления пока не включены в официальные рекомендации, но рассматриваются как перспективные и активно изучаются.

Недостаточно данных о роли генетических и эпигенетических факторов, ЗВУР, низкой массы тела, хронического воспаления и активации РААС в формировании КВ-нарушений при БЛД, а также об оптимальных мерах профилактики и прогностической ценности биомаркеров, что требует многоцентровых исследований [172, 108]. Перспективны регенеративные и таргетные методы, направленные на снижение воспаления и фиброза (стволовые клетки, факторы роста, экзосомы) [148], молекулярная диагностика и современные методы визуализации для персонализированного мониторинга рисков. Многоомные подходы (геномика, протеомика, метаболомика) позволяют выявлять индивидуальные паттерны уязвимости и прогнозировать ответ на терапию [73]. Интеграция цифровых технологий (носимые сенсоры, мобильные приложения) обеспечивает непрерывный мониторинг гемодинамики и активности, повышая своевременность вмешательств и приверженность наблюдению [74,178].

Резюме

Таким образом, БЛД представляет собой не только заболевание лёгких, но и состояние, рано влияющее на ССС. Недоношенность, сосудистая незрелость, гипоксия, воспаление и респираторная нагрузка нарушают формирование лёгочно-сердечной гемодинамики и приводят к раннему сосудистому фенотипу.

Снижение капиллярной плотности, эндотелиальная дисфункция, перегрузка правых отделов сердца и изменение сосудистой реактивности лежат в основе ранних функциональных сердечно-сосудистых изменений и сосудисто-кардиального ремоделирования. Эти нарушения длительно сохраняются субклиническими и ассоциируются с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Понимание патогенеза этих процессов обосновывает необходимость раннего и динамического наблюдения за ССС у детей с БЛД и с регулярной оценкой функционального состояния сердца и сосудов и реализацией профилактических мероприятий. Дальнейшие молекулярные и генетические исследования позволят уточнить механизмы формирования сосудисто-кардиального фенотипа и разработать персонализированные стратегии профилактики и ведения пациентов с БЛД.

ГЛАВА 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ 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 период с 2019 по 2023 годы проведено сравнительное когортное, ретроспективно-проспективное, контролируемое исследование, направленное на оценку клинико-функциональных и сердечно-сосудистых особенностей детей с БЛД в анамнезе.

2.1 Материалы исследования и критерии формирования групп наблюдения

Исследование включало ретроспективный и проспективный этапы. Для формирования исследуемой когорты, методом сплошной выборки из лечебно-профилактических учреждений г. Екатеринбурга (ГАУЗ СО «Детская городская поликлиника № 13», ГАУЗ СО «Детская городская больница № 8», ГАУЗ СО «ДГКБ № 11», ГАУЗ СО «ДГКБ № 9») были отобраны первичные медицинские документы недоношенных детей, состоявших под катамнестическим наблюдением и имеющих полные данные обследований на ключевых возрастных этапах. Всего было отобрано 1931 единица первичной медицинской документации недоношенных детей с БЛД и острым РДС. Анализировались выписки из родильных домов и формы № 112/у («История развития ребёнка»). Работа проводилась в три этапа, соответствующие дизайну исследования (Рисунок 1).

На первом этапе исследования из 1931 единицы первичной документации недоношенных детей, отобранных методом сплошной выборки из лечебно-профилактических учреждений г. Екатеринбурга, после применения критериев включения/невключения (отсутствие тяжёлых врождённых пороков и генетических синдромов, наличие катамнестического наблюдения, принадлежность к категориям БЛД или РДС) была сформирована ретроспективная когорта из 1631 ребёнка (Рисунок 3).

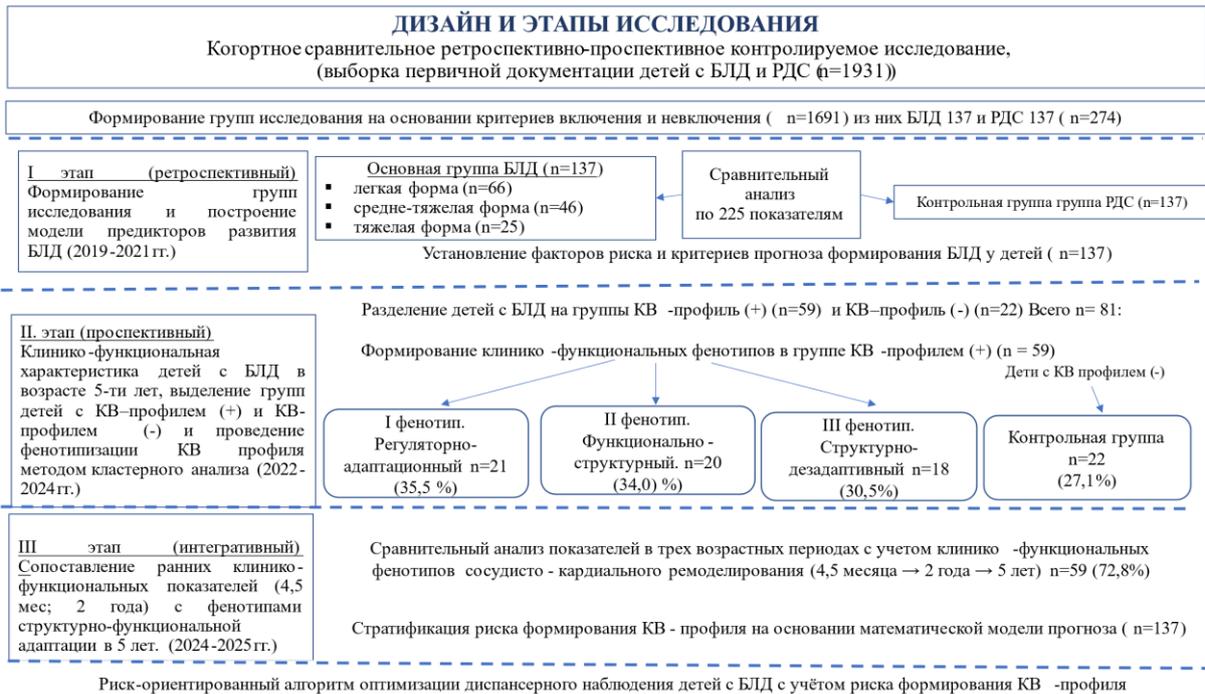


Рисунок 3 – Дизайн и этапы исследования

Внутри этой когорты идентифицированы все дети с БЛД (n=137) (основная группа). Контрольную группу составили дети с РДС (n=137). Подбор контрольной группы выполняли методом сопоставления (matching) по основным перинатальным характеристикам: сроку гестации, массе тела при рождении, полу и ряду клинических показателей. Качество сопоставления оценивали по стандартизированной разнице средних (standardized mean difference, SMD) до и после сопоставления (matching) (Таблица 4).

Таблица 4 – Баланс основных характеристик основной и контрольной групп до и после подбора стандартизированной разницы средних

Показатель	До подбора: SMD	После подбора: SMD
Гестационный возраст, нед	1,40	0,00*
Масса тела при рождении, г	1,70	0,15
Возраст матери, лет	0,05	0,03
ИВЛ, сутки	0,85	0,25
Сурфактант, %	0,00	0,00
Инфекции (сепсис), %	0,12	0,08

* Ожидаемое различие по сроку гестации между группами.
 Примечание: SMD – standardized mean difference (стандартизированная разница средних); ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких. Показатели с SMD < 0,1 считаются сбалансированными; 0,1–0,2 – допустимый дисбаланс; 0,2–0,3 – умеренный; >0,3 – существенный.

Согласно таблице 4, значения SMD < 0,1 считали свидетельством хорошего баланса; показатели в диапазоне 0,1–0,2 — допустимым дисбалансом. Различия по сроку гестации, массе тела сохранялись ожидаемо, поскольку отражают клиническую природу БЛД.

После сопоставления группы стали сравнимы по ключевым перинатальным и социально-демографическим характеристикам, что обеспечило корректность дальнейшего анализа.

Для последующего анализа дети основной группы были распределены по степеням тяжести БЛД в соответствии с общепринятой классификацией Jobe–Bancalari [155] лёгкая степень заболевания— 66 детей (48,1%), среднетяжёлая — 46 детей (33,5%), тяжёлая — 25 детей (18,2%).

В ретроспективный анализ включали данные перинатального и раннего неонатального периода, а также сведения возраста 4,5 месяца, использованные как единая точка отсчёта для последующего анализа ранних факторов риска.

Критерии включения:

- гестационный возраст 28–32 недели;
- наличие информированного добровольного согласия.

Критерии не включения:

- врождённые пороки развития лёгких;
- гемодинамически значимые врождённые пороки сердца;
- тяжёлая органическая патология ЦНС с выраженными стойкими неврологическими нарушениями (в том числе ДЦП), ограничивающими возможность проведения и интерпретацию функциональных исследований.

В ретроспективный анализ включали сведения о медикаментозной терапии, проводимой в перинатальном и раннем неонатальном периодах. Учитывали системные глюкокортикостероиды, ингаляционные препараты, антибактериальные, противогрибковые и противовирусные средства, а также ибупрофен для медикаментозного закрытия ОАП.

Препараты фиксировали по МНН с указанием торгового наименования, формы выпуска, дозировки и производителя. Перечень представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Характеристика использованных лекарственных препаратов

МНН	Торговое название, форма выпуска, дозировка	Производитель (страна)
Дексаметазон	Дексаметазон, раствор для внутривенного введения 4 мг/мл	КРКА (Словения) / Дальхимфарм (Россия)*
Будесонид	Пульмикорт®, суспензия для ингаляций 0,25 мг/мл, 0,5 мг/мл	AstraZeneca (Швеция)
Фенотерол + ипратропия бромид	Беродуал®, раствор для ингаляций	Boehringer Ingelheim (Германия)
Флуконазол	Флуконазол, раствор для внутривенного введения 2 мг/мл	Pfizer (США) / Вертекс (Россия)*

МНН	Торговое название, форма выпуска, дозировка	Производитель (страна)
Ибупрофен	Ибупрофен, раствор для внутривенного введения 5 мг/мл	Pedea®, Orphan Europe (Франция)
Антибактериальные препараты (β-лактамы, аминогликозиды)	Цефотаксим, Амикацин и др., растворы для в/в введения	Различные производители
Противовирусные препараты	Ацикловир, раствор для в/в введения	GlaxoSmithKline (Великобритания) / др.
<p>Примечания</p> <ol style="list-style-type: none"> МНН — международное непатентованное наименование лекарственного препарата. В таблице представлены лекарственные препараты, применявшиеся у пациентов в исследуемый период согласно данным медицинской документации. При проведении терапии допускалось использование лекарственных препаратов различных производителей при сохранении международного непатентованного наименования, лекарственной формы и дозировки. Знаком «*» обозначены препараты, применявшиеся в разные периоды наблюдения в зависимости от доступности лекарственного обеспечения. Антибактериальные и противовирусные препараты назначались в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и стандартами оказания медицинской помощи. Представленный перечень отражает основные группы применяемых лекарственных средств и не исключает использование их терапевтических аналогов при наличии клинических показаний. 		

Для оценки вклада (Таблица 5) ранних перинатальных факторов в формирование БЛД была построена логистическая регрессионная модель. В анализ включали основные показатели неонатального периода; отбор переменных проводили методом пошагового обратного исключения. Итоговая модель использовалась в исследовании как методологический инструмент для объективного выделения группы детей с БЛД и последующего построения модели риска заболевания

В таблице 6 отражены факторы включённые в логистическую модель риска формирования БЛД.

Таблица 6 – Факторы логистической модели риска формирования БЛД

Показатель	β	ОШ (95% ДИ)	p
Срок гестации, нед	-1,096	0,33 (0,23–0,49)	<0,001
ИВЛ, сутки	+0,157	1,17 (1,06–1,30)	0,003
CPAP, сутки	-0,061	0,94 (0,90–0,98)	0,001
Неонатальный сепсис (0/1)	-2,74	0,06 (0,01–0,55)	0,011
<p>Примечания</p> <ol style="list-style-type: none"> ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких, CPAP – постоянное положительное давление в дыхательных путях; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал. Переменная «сепсис» кодировалась как бинарная (1 – да, 0 – нет). 			

На втором этапе работы проводилось проспективное обследование детей из сформированной на первом этапе выборки. Для участия были приглашены все дети основной группы (n= 137). На обследование явились 81 ребёнок; средний возраст на момент обследования

составил 5,3 года (5,1–5,6 Q25–Q75). Невключение остальных пациентов было обусловлено отказом родителей, невозможностью прибыть на приём или утратой контакта.

Всем детям (n=81) проведён физикальный осмотр и выполнены инструментальные исследования ССС по стандартизированному протоколу: ЭКГ, ХМ-ЭКГ, СМАД, ЭхоКГ. Полученные данные вносили в единую электронную базу для обеспечения их стандартизированного представления и последующего сопоставления.

Результаты обследования детей в возрасте 5-ти лет послужили исходной точкой для стратификации пациентов на группы по наличию или отсутствию особенностей кардио-васкулярного (КВ)-профиля (КВ-профиль (+) и (-)), а также для выделения фенотипов БЛД на основании показателей, характеризующих состояние сердца и сосудов.

Понятие - КВ-профиль - в рамках настоящего исследования определено как совокупность количественных сердечно-сосудистых показателей (по данным ЭхоКГ, ЭКГ, ХМ-ЭКГ и СМАД), отражающих индивидуальные гемодинамические и электрофизиологические особенности ребёнка. Введение понятия КВ-профиля использовалось для распределения пациентов на подгруппы в рамках исследовательского фенотипирования. Данный термин не является клиническим диагнозом и не отражает наличие сердечно-сосудистой патологии, а применяется для описания вариаций нормальных и пограничных показателей у детей, перенёсших БЛД.

Возраст 5 лет выбран как первичная контрольная точка, поскольку именно к этому периоду у детей, перенёсших 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. Такой подход согласуется с рекомендациями Xiao N и соавт. [35], подчёркивающими 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.

Деление на группы КВ-профиль (+) и КВ-профиль (-) выполняли по заранее заданному алгоритму: ребёнка относили к КВ-профилю (+) при наличии ≥ 1 клинически значимого отклонения по данным СМАД, ЭКГ, ХМ ЭКГ или ЭхоКГ; при отсутствии отклонений ребёнок относился к КВ (-).

Кроме того, на этом этапе проведена кластеризация сердечно-сосудистых показателей с последующей экспертной верификацией, в результате чего были выделены три клинико-функциональных фенотипа.

Этот этап являлся якорным для исследования: результаты обследования детей в возрасте 5-ти лет использовались для стратификации пациентов на КВ-профиль (+) и КВ-профиль (-) и для дальнейшего фенотипирования.

Разделение детей 5-ти лет на группы с наличием и отсутствием сердечно-сосудистых особенностей выполняли на основании интегральной оценки данных ЭКГ/Холтер-ЭКГ, суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и ЭхоКГ. Для каждого ребёнка формировалась стандартизированная карта показателей; классификация выполнялась автоматически на основании предварительно определённых клинико-функциональных критериев. Подробные основания отнесения пациентов к группе с КВ-профилем (+) и (-) представлены в главе 4.

Кластерный анализ и формирование клинико-функциональных фенотипов. Фенотипизацию проводили среди детей, прошедших полное комплексное обследование в возрасте 5-ти лет (n=81). В кластеризацию включали структурные и функциональные показатели сердечно-сосудистой системы, полученные по данным ЭхоКГ Холтер ЭКГ и суточного мониторирования АД

В анализ включали следующие группы параметров: признаки ЛГ, размеры и функция ПЖ; особенности сердечного ритма; изменения реполяризации; параметры АД по данным СМАД.

Количественные показатели предварительно стандартизировали методом z-преобразования. Для расчёта расстояний использовали евклидову метрику. Первичный этап кластеризации выполняли иерархическим методом Уорда, после чего устойчивость выделенных кластеров проверяли с использованием алгоритма k-means [189].

По итогам кластерного анализа были выделены три стабильных клинико-функциональных фенотипа, отражающие различные варианты сосудисто-кардиальной адаптации у детей с БЛД. (Численное распределение детей по фенотипам представлено в разделе «Результаты».)

План проспективного обследования детей в возрасте 5-ти лет в этом возрасте приведён в таблице 7.

Таблица 7 – План проспективного этапа исследования

Блок обследования	Визит 1	Визит 2	Визит 3
<i>Административные процедуры</i>			
Информированное согласие	+	–	–
Оценка критериев включения/исключения	+	–	–
Составление индивидуального плана обследования	+	–	–

Блок обследования	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Сбор анамнестических данных			
Семейный, перинатальный и медико-биологический анамнез	+	–	–
Уточнение анамнеза	–	+	–
Клинический осмотр			
Общий медицинский осмотр	+	+	–
Опросниковые методы			
Оценка качества жизни	+	–	–
Лабораторные методы			
ОАК, ОАМ, биохимия, тропонин, КЩС крови	+	–	–
Инструментальные методы			
ЭКГ, ЭхоКГ	+	+	–
Холтеровское мониторирование ЭКГ	–	+	–
Суточное мониторирование АД (СМАД)	–	+	–
УЗИ почек и тимуса*	+	–	–
Оценка результатов и рекомендации			
Комплексная оценка данных	–	+	+
Формирование рекомендаций	–	–	+
Примечания 1 «+» – выполнение процедуры на визите; «–» – процедура не выполнялась. 2 ЛД – бронхолегочная дисплазия; ОАК – общий анализ крови; ОАМ – общий анализ мочи; КЩС – кислотно-щелочное состояние. 3. Все инструментальные и лабораторные исследования проводились одной обученной медицинской сестрой и одним врачом-функционалистом, что обеспечивало стандартизацию методик, воспроизводимость измерений и минимизацию межоператорных различий.			

Как видно из таблицы 7 проспективное обследование детей в возрасте 5-ти лет проводилось поэтапно (три визита) и включало административный блок, сбор анамнестических данных, клинический осмотр, опрос, лабораторные и инструментальные методы с последующей оценкой результатов и формированием рекомендаций при строгой стандартизации всех процедур.

Визит 1. Оформление информированного согласия, сбор семейного и перинатального анамнеза, физикальный осмотр. Выполнены клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимическое исследование крови ЭКГ и ЭхоКГ. На основании данных первого визита определяли необходимость уточнения функциональных показателей и динамического наблюдения.

Визит 2. Через месяц проводился повторный осмотр с уточнением анамнеза. Выполнены ЭхоКГ, холтеровское мониторирование ЭКГ и суточное мониторирование АД. Полученные результаты требовали итоговой интеграции и клинической интерпретации на заключительном этапе.

Визит 3. Через три месяца проводилась итоговая оценка клинико-лабораторных и инструментальных данных. Определялся статус КВ-профиля (КВ- (+), КВ (-) и формировались индивидуальные рекомендации.

Структура и объём выполненных лабораторных и инструментальных исследований на проспективном этапе суммированы в таблице 8.

Таблица 8 – Общий объем и перечень проведенных исследований на проспективном этапе (n=81)

Методы исследования	Дети с БЛД (n=81)		
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	n
Лабораторные методы			
Клинический анализ крови	59	22	81
Клинический анализ мочи	59	22	81
Биохимический анализ крови	59	22	81
Кислотно-щелочное состояние	59	22	81
Тропонин крови	42	10	52
Функциональная диагностика			
ЭКГ	59	22	81
Эхокардиография	59	22	81
ХМ ЭКГ	59	22	81
Суточное мониторирование АД	59	22	81
Спирометрия (с бронходилатационной пробой)	59	22	81
УЗИ почек	59	22	81
УЗИ тимуса	59	22	81
Лучевая диагностика			
КТ органов грудной клетки	42	15	57
Итого	674	245	929
Примечание: ЧСС- частота сердечных сокращений уд/мин; ЧД- частота дыхания; АД - артериальное давление; ОАК - общий анализ крови; ОАМ - общий анализ мочи; КЩС крови - кислотно-щелочное состояние; ЭХО - КГ- эхокардиография; ХМ- холтеровское мониторирование; УЗДГ- ультразвуковая доплерография; СМАД – суточное мониторирование артериального давления; УЗИ-ультразвуковое исследование; ФГДС- фиброэзофагогастроуденоскопия; КТ грудной клетки- компьютерная томография органов грудной клетки.			

По данным таблицы 8, на проспективном этапе исследования было проанализировано 929 единиц информации, каждая из которых соответствовала однократному выполнению конкретного лабораторного, инструментального или лучевого метода обследования.

На этапе завершения исследования по итогам проведённого анализа разработан алгоритм оптимизации диспансерного наблюдения детей с БЛД с учётом степени риска формирования КВ-профиля, рассчитанного при завершении перинатального этапа наблюдения.

На третьем этапе проведен интегративный анализ в основной группе детей с БЛД (n=81). Контрольная группа, сформированная на ретроспективном этапе, в данном анализе не участвовала, так как целью являлась оценка влияния ранних факторов риска внутри когорты детей с БЛД.

В анализ включали только тех детей, для которых имелись данные трёх возрастных точек: 4,5 месяца → 2 года → 5 лет. Возраст 4,5 мес. выбран в связи с тем, что к этому времени все дети были выписаны из перинатального центра.

Для проведения интегративного анализа использовали ранние клинико-функциональные данные: ЭхоКГ, рентгенографию органов грудной полости УЗИ почек, сведения об ОАП, объёме терапии и наличии ранних сердечно-сосудистых-особенностей. Возраст 2-х лет выбран как этап раннего исхода БЛД. На этом этапе анализировали физическое развитие, сопутствующие состояния, данные формы 112/у и наличие сердечно-сосудистых -нарушений. Средний возраст — 2,3 года (2,1–2,5 Q25–Q75).

Показатели детей 5-ти лет использовали в настоящем аналитическом этапе в качестве опорной точки. В дальнейшем сопоставлении применялись не отдельные измерения, а итоговые классификационные данные, сформированные на основании комплексного обследования детей в возрасте 5-ти лет, а именно: распределение детей на группы с КВ-профилем (+) и (-); принадлежность к одному из трёх выделенных клинико-функциональных фенотипов.

Сопоставление показателей детей в возрасте 4,5 месяца и 2 лет с итоговыми данными в возрасте 5-ти лет проводилось с целью оценки связи ранних клинико-функциональных характеристик с формированием КВ-профиля и фенотипов сердечно-сосудистой адаптации [180].

Построение прогностической модели риска КВ-профиля у детей с БЛД. Для оценки влияния ранних факторов на вероятность формирования КВ-профиля (+) и (-) у детей с БЛД была построена многовариантная логистическая регрессионная модель. В анализ включали данные перинатального, неонатального (0–28 суток), и период постнеонатальной адаптации до выписки (до 2,5–3 месяцев жизни) и показатели в возрасте 4,5 месяца скорректированного возраста. Зависимая переменная определялась как наличие или отсутствие КВ-особенностей (наличие ≥ 1 значимого ЭхоКГ или электрокардиографических изменений (нарушения ритма и/или процессов реполяризации)). Отбор независимых переменных выполняли методом пошагового обратного исключения (backward stepwise). В итоговую модель включали только предикторы с уровнем значимости $p < 0,05$. Индивидуальная вероятность КВ-профиля (+) и (-) рассчитывалась по логистической функции. Оптимальное пороговое значение вероятности определяли по критерию Юдена на основе ROC-анализа. Построенная модель оценки риска КВ-

профиля (+) основана на данных раннего неонатального периода, тогда как сердечно-сосудистые изменения у детей оценивались в возрасте 5-ти лет.

Прогностическая модель КВ-профиля (+) была разработана только для той когорты, которая соответствовала указанным критериям включения и невключения. Применение формулы к детям, не имеющим аналогичных характеристик по гестационному возрасту и структуре соматического статуса, методологически некорректно. Построена исследовательская прогностическая модель, представленная в виде расчётной формулы

2.2 Методы исследования и диагностическое оборудование

Физическое развитие детей в возрасте 2 и 5 лет оценивали согласно международным стандартам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с использованием программного обеспечения WHO Anthro (версия 3.2.2). Рассчитывали Z-оценки: рост-для-возраста, масса-для-возраста, индекс массы тела-для-возраста и масса-для-роста [182]. В возрасте 2 лет антропометрические показатели (масса тела и рост) анализировали ретроспективно на основании данных медицинской документации.

В возрасте 5 лет рост и массу тела измеряли при очном визите: рост — в положении стоя без обуви с использованием стационарного ростомера, масса тела — на напольных электронных весах без верхней одежды и обуви. Оценку проводили по стандартам ВОЗ с расчётом соответствующих Z-оценок.

Нервно-психическое развитие в возрасте 2-х лет оценивали по стандартизированным методикам: Denver Developmental Screening Test II и шкале развития Гриффитс (адаптация Е.С. Кешишян). Оценка проводилась с учётом скорректированного возраста и включала моторные, речевые, социальные и когнитивные функции [31, 32].

2.2.1 Методы исследования сердечно-сосудистой системы

Измерение артериального давления. Оценку АД проводили ввиду известной частоты его нарушений у детей с БЛД. [209, 210]. Измерение выполняли аускультативным методом по Короткову с использованием возрастных манжет: трижды, с интервалом 5 минут, на обеих руках, в положении сидя, после периода покоя. В анализ включали среднее значение повторных измерений в соответствии с клиническими рекомендациями по диагностике и лечению артериальной гипертензии у детей и подростков (2020) [184-185]. Значения АД оценивали с учётом пола, возраста и роста; классификацию выполняли по перцентильным таблицам указанных рекомендаций.

СМАД проводили в соответствии с современными рекомендациями ААР, ESH и Российскими клиническими рекомендациями по диагностике артериальной гипертензии у детей и подростков (2020) [165-166]. В анализ включали средние значения САД, ДАД и среднего АД за сутки, день и ночь, а также показатели регуляции артериального давления: индекс времени (ИВ) и суточный индекс (СИ). ИВ определяли как долю измерений, превышающих нормативные перцентильные значения для возраста, пола и роста.

Стандартная ЭКГ включена в протокол как скрининговый метод выявления электрофизиологических признаков правожелудочковой нагрузки и нарушений ритма у детей с БЛД, которые, по данным современных исследований, ассоциированы с тяжестью заболевания и ЭхоКГ-показателям лёгочного сердца [215-222]. ЭКГ регистрировали в положении лёжа, стоя (ортостатическая проба) и после нагрузки (10 приседаний) для оценки вегетативных реакций. Исследование выполняли электрокардиографом Nihon Kohden ECG-9132K (Япония) при скорости регистрации 50 мм/с.

Холтеровское мониторирование электрокардиограммы. ХМ-ЭКГ проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями РКО/РОХМИНЭ/РАСФД (2013 г.) [190] и Национальными российскими рекомендациями по применению методики холтеровского мониторирования ЭКГ в клинической практике (Макаров Л.М. и соавт., 2014) [191].

Исследование выполнялось с использованием портативного регистратора «Миокард-Холтер-2» с последующей компьютерной обработкой данных в программном обеспечении производителя. Продолжительность мониторирования составляла 24 часа. Регистрация ЭКГ осуществлялась в 12-канальном режиме.

Перед началом исследования проводилась стандартная подготовка кожных покровов и наложение электродов. В период мониторирования пациенты вели дневник с фиксацией периодов сна и бодрствования, физической активности и субъективных жалоб.

Анализ ХМ-ЭКГ включал оценку основного ритма, суточной динамики ЧСС, нарушений ритма и проводимости. Оценивались суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы, эпизоды тахи- и брадиаритмий, а также паузы ритма. Дополнительно рассчитывался циркадный индекс (отношение средней дневной ЧСС к средней ночной ЧСС), характеризующий степень суточной автономной регуляции сердечного ритма.

Синусовая брадикардия и синусовая тахикардия диагностировались с учетом возрастных нормативных значений ЧСС. Желудочковая экстрасистолия анализировалась по количеству, морфологии и характеру распределения в течение суток; к экстрасистолии высокой градации относили частые, полиморфные, парные и групповые формы.

Эхо-КГ включили в протокол как основной метод оценки структурно-функционального состояния сердца и признаков ЛГ у детей, перенёсших БЛД, что соответствует данным современных исследований [172, 173]. Исследование проводили на аппарате Philips HD 11XE (Philips Medical Systems, США) с фазированным датчиком 2,5–5 МГц в М- и В-режимах из стандартных парастернальных и апикальных позиций. Оценивали размеры камер сердца (КДР, КСР), объёмные показатели левого желудочка (КДО, КСО), толщину стенок (ТМЖП, ТЗСЛЖ, ТСПЖ), а также систолическую функцию ЛЖ (ФВ), параметры правых отделов (размер полости ПЖ) и ЛА, наличие и степень клапанной регургитации, а также внутрисердечные шунты. Интерпретация размеров камер сердца и толщины стенок миокарда осуществлялась с использованием нормативных значений для детского возраста с учетом площади поверхности тела, в виде Z-скоров. Нормальными считались значения Z-скора в пределах от -2 до $+2$; значения Z -скора $> +2$ расценивались как дилатация или гипертрофия соответствующих структур. Показатели рассчитывали по стандартным Эхо-КГ методикам.

Оценка легочной гемодинамики в ретроспективной части исследования

В ретроспективной части исследования оценка легочной гемодинамики проводилась на основании данных медицинской документации (протоколы ЭхоКГ, выписки). При наличии формулировки «признаки легочной гипертензии» данный факт фиксировался как указание на вероятные эхокардиографические признаки повышения давления в легочной артерии. Количественная эхокардиографическая верификация (TR Vmax, расчет sPAP) и инвазивное подтверждение диагноза отсутствовали. Термин «легочная гипертензия» использовался исключительно в контексте записи в документации.

Фракция выброса левого желудочка рассчитывалась по методу Тейхольца. Сведения о признаках лёгочной гипертензии (ЛГ) учитывались по данным медицинской документации неонатального периода (заключения ЭхоКГ, выполненные в перинатальных центрах). У части детей признаки ЛГ носили транзиторный характер и регистрировались исключительно в раннем возрасте. При динамическом наблюдении после достижения возраста 1 года признаки ЛГ по данным ЭхоКГ не выявлялись и в дальнейшем не повторялись. По результатам обследования в возрасте 5 лет признаков ЛГ у включённых в исследование детей не зарегистрировано.

Анализ крови на тропонин I. Тропонин I определяли однократно в рамках биохимического обследования. Забор крови выполняли натощак; анализ проводили методом хемилюминесцентного ИФА (Immulite 2000 XPi, Siemens). Показатель использовали как скрининговый; все значения были в пределах нормы, поэтому тропонин I не включали в статистический анализ.

2.2.2 Методы исследования органов дыхания

Трансмиссионная пульсоксиметрия. Пульсоксиметрию выполняли рутинно при амбулаторном осмотре для ориентировочной оценки сатурации кислорода. Измерение носило разовый характер и не предоставляло количественных параметров для последующего статистического анализа, поэтому не рассматривалось как самостоятельный метод исследования.

Мультиспиральная компьютерная томография грудной клетки. Мультиспиральную компьютерную томографию применяли для оценки структурных изменений лёгочной ткани у детей с БЛД [178]. КТ органов грудной клетки выполнялась селективно по клиническим показаниям и не использовалась как рутинный метод обследования. У части пациентов исследование не проводилось ввиду отсутствия показаний. Исследование выполняли у детей 5–6 лет без седации; неполная задержка дыхания допускалась и учитывалась при интерпретации. Оценивали следующие признаки ремоделирования лёгких: воздушные ловушки и мозаичную вентиляцию; зоны гиповентиляции и гиперпневматизации; утолщение и деформацию бронхов; субплевральные изменения (очаги, линейные тени, плевропульмональные спайки); участки «матового стекла» и локальные уплотнения; признаки фиброза и уменьшения объёма долей; буллы >1 см; ателектазы.

Исследование функции внешнего дыхания (спирометрия). Спирометрию применяли для оценки вентиляционной функции и выявления признаков бронхиальной обструкции у детей с БЛД [177]. Методика проведения. Исследование выполняли утром на спирографе «Спиrolан 979» (Россия) в положении сидя после инструктажа. Регистрировали не менее трёх технически удовлетворительных попыток; для анализа использовали лучшую кривую. Интерпретацию проводили в относительных значениях (% от должных) согласно рекомендациям ERS/ATS 2019–2022 [176].

Бронходилатационная проба. После исходной спирометрии выполняли ингаляцию сальбутамола 100 мкг через спейсер, повторную регистрацию проводили через 15 минут. Пробу считали положительной при приросте ОФВ₁ \geq 12 %. Критерии исключения. Исследование не проводили при приёме бронходилататоров перед визитом, острой респираторной инфекции, температуре тела \geq 37,5 °С или выраженных симптомах бронхоспазма. Оценивали показатели ОФВ₁, ФЖЕЛ, ОФВ₁/ФЖЕЛ и МОС_{25–75}, а также обратимость обструкции по результатам бронходилатационной пробы.

2.2.3 Методы исследования других органов и систем

Дополнительные клинические методы УЗИ. УЗИ тимуса выполняли как часть стандартного клинического обследования для исключения структурных отклонений. Все показатели соответствовали возрастной норме, поэтому метод не включали в статистический анализ. УЗИ почек проводили для скрининговой оценки анатомического состояния мочевой системы. Структурных изменений не выявлено; метод не использовался в аналитической части исследования.

2.2.4 Лабораторные методы исследования

Клинический анализ крови выполняли для оценки клеточных показателей крови и воспалительных параметров [121]. Забор венозной крови проводили утром натощак в стандартных условиях, в пробирки с ЭДТА. Анализ выполняли на гематологическом анализаторе Sysmex (Япония). Показатель использовали как общий клинический параметр; интерпретация значений носила описательный характер.

Биохимический анализ крови проводили как часть стандартного клинического обследования перед функциональными методами. Забор крови осуществляли натощак; исследование выполняли на биохимическом анализаторе в соответствии с процедурой лаборатории.

Определение кислотно-основного состояния (КЩС) крови определяли в рамках расширенного лабораторного обследования в возрасте 5-ти лет. Венозную кровь брали натощак; анализ выполняли стандартными методами с определением pH, pCO₂, pO₂ и бикарбонатов. Показатели КЩС использовали как фоновую клиническую характеристику; значимых отклонений не выявлено, поэтому метод не включали в статистический анализ.

Клинический анализ мочи выполняли как стандартный скрининговый метод для оценки состояния мочевыделительной системы. Утренняя моча собиралась из средней порции; исследование проводили автоматизированным методом «сухой химии» на системе iRICELL 3000 (Beckman Coulter, США) с микроскопией осадка. Все показатели соответствовали нормативным значениям для данного возраста, поэтому клинический анализ мочи использовали как фоновую клиническую характеристику и не включали в статистический анализ [233].

Оценку качества жизни проводили с использованием международного валидизированного опросника PedsQL™ 4.0 (разрешение Map Research Institute, 13.01.2014). Анализ включал общий показатель качества жизни и индекс психосоциального функционирования. [192]. Для детей 5–7-ми лет применялась детская версия опросника, а для

их родителей — родительская форма (ргоху-версия), позволяющая получить комплексное представление о физическом, эмоциональном, социальном и школьном функционировании ребёнка. Дополнительно рассчитывался интегральный психосоциальный индекс. Структура опросника приведена в Приложении А.

2.3 Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическую обработку данных выполняли с использованием IBM SPSS Statistics 26.0, Statistica 13.0 и Microsoft Excel 2019. Дополнительная обработка данных выполнялась в Python 3.10 с использованием библиотек pandas, numpy, scikit-learn и matplotlib. В Python проводили очистку данных, построение корреляционных матриц, кластеризацию (k-means, иерархическая), ROC-анализ и визуализацию результатов. Применение Python обеспечивало воспроизводимость расчётов и контроль корректности данных.

Описание данных. Качественные переменные представлены в виде n (%). Количественные данные проверяли на нормальность распределения по критерию Шапиро–Уилка. При нормальном распределении показатели описывали как $M \pm SD$, где M — среднее значение (mean), SD — стандартное отклонение (standard deviation), при ненормальном — как Me (Q25; Q75), где Me — медиана (median), Q25 и Q75 — 25-й и 75-й перцентили соответственно (межквартильный размах).

Сравнение групп. Для независимых выборок использовали U-критерий Манна–Уитни. Количественные показатели сравнивали с использованием непараметрических критериев: для независимых выборок — U-критерия Манна–Уитни, для зависимых — критерия Вилкоксона. Качественные переменные сравнивали с использованием критерия χ^2 Пирсона; при малых ожидаемых частотах применяли точный критерий Фишера.

Корреляционный анализ. Взаимосвязи оценивали коэффициентами Пирсона (при нормальном распределении) или Спирмена (при ненормальном). Формировали корреляционную матрицу.

Регрессионный анализ. Для оценки факторов риска использовали однофакторную и многофакторную логистическую регрессию с расчётом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ). Для количественных зависимых переменных применяли линейную регрессию. Классификационные модели строили методом пошагового дискриминантного анализа.

Прогностическую способность моделей оценивали с использованием ROC-анализа (анализа кривой «чувствительность–специфичность») с расчётом площади под кривой (AUC, area under the curve), чувствительности, специфичности и общей точности модели.

Рассчитывали положительную прогностическую ценность (PPV) и отрицательную прогностическую ценность (NPV) при оптимальном пороге отсечения.

Калибровка модели. Сопоставляли ожидаемое и наблюдаемое число событий в группах риска; применяли тест Хосмера–Лемешева.

Кластерный анализ. Фенотипы выделяли методом k-средних; устойчивость кластеров проверяли иерархической кластеризацией.

Формирование клинико-функциональных фенотипов проводили среди детей, прошедших полное комплексное обследование в возрасте 5 лет (n=81). В кластерный анализ включали структурные и функциональные показатели сердечно-сосудистой системы, полученные по данным ЭхоКГ, ХМ-ЭКГ и СМАД. В анализ включали размеры и функцию ПЖ, особенности сердечного ритма, изменения реполяризации, а также параметры АД.

Все исследования проводились в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г.) и её последними редакциями (Форталеза, 2013 г.) [194].

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Факторы риска и прогностические критерии формирования БЛД у детей

Для анализа факторов риска формирования БЛД использовались две предварительно сбалансированные группы недоношенных детей с БЛД (n=137) и без БЛД (n=137), что позволяло оценить влияние клинических и неонатальных характеристик на риск развития заболевания. Контрольную группу составили недоношенные дети с РДС без формирования БЛД, это позволило сопоставить пациентов с исходно сопоставимым фоном незрелости и респираторной нагрузки и выделить факторы, ассоциированные с формированием БЛД.

В настоящей работе термин «незрелость» используется в обобщённом клинико-функциональном смысле и не сводится исключительно к сроку гестации, отражая совокупность факторов, характерных для глубоко недоношенных детей.

При анализе факторов риска формирования БЛД использованы клинические и неонатальные показатели, отражающие основные механизмы развития заболевания и подтверждённые данными современной литературы. [179, 183].

Для оценки исходного уровня незрелости и внутриутробного развития проведён анализ перинатальных характеристик новорождённых в группах БЛД и контроля. Оценивались гестационный возраст, масса и длина тела, окружности головы и груди, а также баллы по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах (Таблица 9).

Таблица 9 – Сравнительная характеристика перинатальных показателей новорождённых в основной и контрольной группах (n=274)

Показатель	Основная группа (n=137)	Контрольная группа (n=137)	P
Гестационный возраст, нед., (Q25–Q75)	28 (28–28)	34 (32–35)	0,001
Мальчики, абс (%)	74 (54,0)	74 (54,0)	≥0,05
Масса при рождении, г (Q25–Q75)	980 (900–1100)	2000 (1600–2495)	0,014
Длина тела при рождении, см(Q25–Q75)	35 (34–37)	45 (41–48)	0,018
Окружность головы, см(Q25–Q75)	25 (24–27)	31 (29–33)	0,026
Окружность груди, см(Q25–Q75)	22 (21–24)	29 (26–32)	0,012
Апгар, 1 минута(Q25–Q75)	4 (3–5)	5 (5–6)	≥0,05
Апгар, 5 минут(Q25–Q75)	5 (5–6)	6 (6–7)	≥0,05
Примечания			
1 БЛД – бронхолёгочная дисплазия.			
2 p < 0,05 считали статистически значимым.			
3 Показатели отражают степень недоношенности и антестрессовые условия родов, которые формируют исходный риск БЛД.			

Как следует из таблицы 9, дети с БЛД характеризовались более выраженной степенью недоношенности: гестационный возраст составлял 28 недель против 34 недель в контрольной группе, масса тела и антропометрические показатели при рождении были статистически значимо ниже ($p < 0,05$). Выявленные различия сохранялись в раннем постнатальном периоде, в связи с чем далее проанализированы клинические характеристики неонатального этапа у детей основной и контрольной групп (Таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительные характеристики неонатального периода у новорождённых в основной и контрольной группах (n=274)

Показатель	БЛД (n=137)	Контроль (n=137)	p
ИВЛ (сутки) (Q25–Q75)	7,0 (3–17)	1,0 (0–1)	0.001
ИВЛ, абс. (%)	122 (89,0)	52 (37,9)	0,001
СРАР (сутки) (Q25–Q75)	12 (4–22)	1 (0–1)	0.001
СРАР, абс. (%)	135 (98,5)	128 (93,4)	0,032
О ₂ -терапия (сутки) (Q25–Q75)	47 (37–66)	1 (1–3,5)	0.001
Апноэ, абс. (%)	17 (12,4)	4 (2,9)	0,004
ДН-2 степени, абс. (%)	26 (18,9)	91 (66,4)	0,001
ДН-3 степени, абс. (%)	104 (75,7)	34 (24,8)	0,001
Сурфактант (доза, мг) (Q25–Q75)	168 (120–240)	127 (120–240)	0.043
Сурфактант, абс. (%)	134 (97,8)	134 (97,8)	$\geq 0,05$
Пневмония, абс. (%)	9 (6,6)	2 (1,5)	0,032
Сепсис, абс. (%)	10 (7,2)	6 (4,4)	$\geq 0,05$
ЦМВ-инфекция, абс. (%)	25 (18,2)	8 (5,8)	0,002
НЭК, абс. (%)	12 (8,7)	1 (0,7)	0,002
Лёгочное кровотечение, абс. (%)	8 (5,8)	1 (0,7)	0,018
Анемия тяжёлая, абс. (%)	83 (60,6)	3 (2,2)	0,001
Церебральная ишемия III, абс. (%)	102 (74,5)	24 (17,5)	0,001
Гидроцефалия, абс. (%)	9 (6,6)	2 (1,5)	0,032
Ретинопатия тяжёлая, абс. (%)	41 (29,9)	0 (0,0)	0,001
<p>Примечания</p> <p>1. ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких; СРАР (СИПАП) – неинвазивная респираторная поддержка постоянным положительным давлением; О₂-терапия – кислородотерапия; ДН – дыхательная недостаточность; НЭК – некротизирующий энтероколит; ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция; РОП – ретинопатия недоношенных.</p> <p>2. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.</p>			

Как следует из таблицы 10, у детей с БЛД в неонатальном периоде отмечалась выраженная потребность в респираторной поддержке: длительность ИВЛ, СРАР и

кислородотерапии статистически значимо превышала показатели контрольной группы ($p < 0,05$). Частота применения ИВЛ (89,0% против 37,9%; $p = 0,001$) и СРАР (98,5% против 93,4%; $p = 0,032$), а также эпизодов апноэ (12,4% против 2,9%; $p = 0,004$) была выше у детей с БЛД.

В группе БЛД преобладала тяжёлая ДН, преимущественно III степени (75,7% против 24,8%; $p = 0,001$). Частота инфекционных осложнений (пневмония, ЦМВ-инфекция, НЭК) и системных нарушений, включая тяжёлую анемию, церебральную ишемию III степени, гидроцефалию и тяжёлую ретинопатию недоношенных, также была статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,013$).

Полученные данные характеризуют выраженность ранней респираторной и системной нагрузки у детей с формированием БЛД. Проанализированы неонатальные показатели у детей с БЛД с учётом степени тяжести болезни (Рисунок 4).

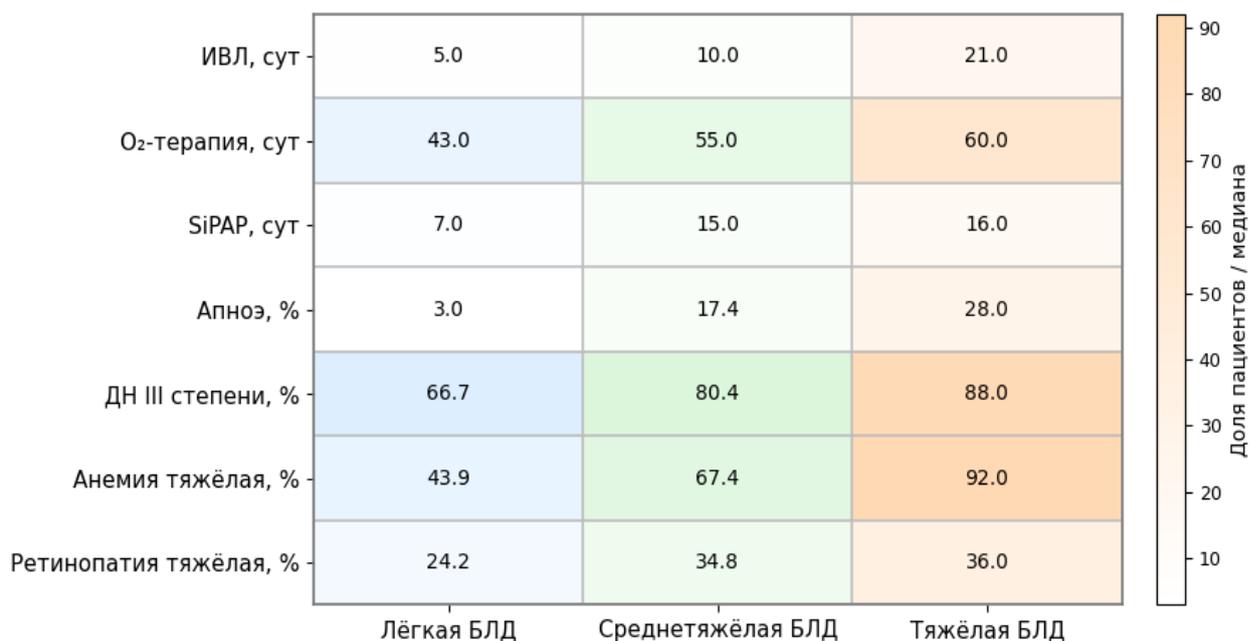


Рисунок 4 – Неонатальные клиничко-функциональные показатели в зависимости от степени тяжести БЛД

Согласно рисунку 4, с увеличением степени тяжести БЛД регистрировались более высокие показатели респираторной поддержки и частоты тяжёлых неонатальных осложнений; выявленные различия носили статистически значимый характер ($p < 0,027$). Следующим этапом работы была оценка показателей состояния при выписке детей из перинатального центра (Таблица 11).

Таблица 11 – Показатели состояния детей в основной и контрольной группах при завершении этапа наблюдения в перинатальном центра (n=274)

Показатель	Основная группа (n=137)	Контрольная группа (n=137)	p
Масса тела при выписке, г (Q25–Q75)	2533 (2247–2729)	2350 (2180–2616)	$\geq 0,05$
Фактический возраст при выписке, мес (Q25–Q75)	2,6 (1,5–4,5)	0,73 (0,57–1,0)	0,001
Скорректированный ПКВ при выписке, нед (Q25–Q75)	38 (37–39)	36 (35–37)	0,021
Примечания 1. ПКВ – постконцептуальный возраст; БЛД – бронхолёгочная дисплазия. 2. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.			

Согласно таблице 11, дети с БЛД выписывались в статистически значимо в более поздние сроки: фактический возраст при выписке в основной группе составил 2,6 месяца против 0,73 месяца в контрольной группе. Скорректированный постконцептуальный возраст также был выше (38 против 36 недель) $p=0,021$. Различий по массе тела при выписке между группами не выявлено ($p \geq 0,05$).

Многофакторный анализ факторов риска формирования БЛД.

С целью систематизации и количественной оценки вклада известных ранних факторов в формирование БЛД проведён многофакторный логистический регрессионный анализ. В рамках данного этапа исследования не ставилась задача выявления новых предикторов БЛД; анализ выполнен для воспроизведения структуры факторов риска заболевания в исследуемой когорте и их последующего сопоставления с клинико-функциональными характеристиками сердечно-сосудистой системы у детей в возрасте 5-ти лет.

Этап 1. Полный набор факторов.

В анализ включён расширенный перечень ранних перинатальных и неонатальных показателей, потенциально ассоциированных с риском формирования БЛД (n=13): гестационный возраст, масса тела при рождении, оценки по шкале Апгар (1-я и 5-я минуты), многоплодие, способ родоразрешения, длительность ИВЛ и СРАР, кратность введения сурфактанта, наличие ОАП и ДМЖП, эпизод неонатального сепсиса, церебральная ишемия, тяжёлая ретинопатия недоношенных.

Этап 2. Итоговый набор значимых факторов.

Отбор переменных проводился методом пошагового обратного исключения с последовательным исключением показателей при $p > 0,05$ до получения устойчивого итогового набора. В анализе сохранены четыре статистически значимых фактора: гестационный возраст, длительность ИВЛ, длительность СРАР и наличие неонатального сепсиса (0/1). Указанные

показатели использованы для расчёта линейного предиктора и оценки вероятности формирования БЛД (Таблица 12).

Таблица 12 – Значимые факторы риска БЛД, отобранные методом пошагового исключения

Показатель	β	ОШ (95% ДИ)	p
Срок гестации, недели.	-1,096	0,33 (0,23–0,49)	<0,001
ИВЛ, сутки	+0,157	1,17 (1,06–1,30)	0,003
СРАР, сутки	-0,061	0,94 (0,90–0,98)	0,001
Сепсис (0/1)	-2,74	0,06 (0,01–0,55)	0,011
<p>Примечания</p> <p>1. Представлены коэффициенты логистической регрессии, отношения шансов и p-значения для переменных, вошедших в итоговую модель после пошагового обратного исключения (backward stepwise).</p> <p>2. Сепсис указан как бинарная переменная (0 – нет, 1 – да).</p>			

В таблице 12 представлены переменные, отобранные по результатам многофакторного логистического регрессионного анализа после пошагового исключения. Полученные показатели использованы для расчёта линейного предиктора (логита) и оценки вероятности формирования БЛД.

Формула логита (1):

$$\text{logit}(p)=15,9-1,10\cdot(\text{ГВ})+0,16\cdot(\text{ИВЛ, сут})-0,06\cdot(\text{СРАР, сут})-2,75\cdot(\text{сепсис}) \quad (1)$$

где ГВ – гестационный возраст (недели);

ИВЛ, сут. – длительность искусственной вентиляции лёгких (сутки);

СРАР, сут – длительность респираторной поддержки в режиме СРАР (сутки);

сепсис – индикаторный признак: 1 – при наличии диагноза, 0 – при его отсутствии;

p – вероятность развития БЛД.

Для интерпретации результатов логистического регрессионного анализа использовали классический порог вероятности $p=0,5$: значения $p\geq 0,5$ расценивались как высокий риск формирования БЛД, $p<0,5$ — как низкий риск.

Интерпретация и аналитическая роль результатов.

Проведённый многофакторный логистический регрессионный анализ завершает этап факторной оценки риска формирования БЛД и отражает совокупность независимых факторов, статистически ассоциированных с развитием заболевания. Расчёт линейного предиктора использовался исключительно как инструмент количественной оценки вклада ключевых ранних факторов и не применялся для клинической диагностики.

Выделенные факторы характеризуют структуру раннего риска формирования БЛД и использованы на последующих этапах исследования для анализа их возможных ассоциаций с клинико-функциональными характеристиками детей.

Далее проведена оценка связи выявленных факторов с тяжестью БЛД. С этой целью дети, согласно дизайну исследования с БЛД были распределены по степеням тяжести заболевания (лёгкая, среднетяжёлая и тяжёлая), после чего проанализированы показатели, вошедшие в итоговый набор факторов: гестационный возраст, длительность ИВЛ и СРАР, а также частота неонатального сепсиса (Таблица 13).

Таблица 13 – Ранние предикторы формирования БЛД в зависимости от степени тяжести заболевания (n=137)

Показатель	Легкая степень БЛД (n=66)	Среднетяжелая степень БЛД (n=46)	Тяжелая степень БЛД (n=25)	p
Гестационный возраст, нед(Q25–Q75)	29 (28–30)	28 (28–29)	28 (28–28)	$\geq 0,05$
ИВЛ, сут(Q25–Q75)	5,0 (1,7–8,0)	10,0 (4,0–17,2)	21,0 (9,0–40,0)	I и III= 0,002; II и III < 0,001
СРАР, сут(Q25–Q75)	7,0 (3,0–17,0)	15,0 (6,7–24,0)	16,0 (7,0–26,0)	II и III= 0,05
Сепсис, n (%)	3 (4,5%)	3 (6,5%)	4 (16%)	$\geq 0,05$
<p>Примечания</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ГВ – гестационный возраст; ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких; СРАР – респираторная поддержка постоянным положительным давлением 2. Для количественных показателей использован критерий Kruskal–Wallis с последующим попарным сравнением методом Dunn, для категориальных переменных – критерий χ^2. 3. Данные представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Q25–Q75). 4. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. 				

Как показано в таблице 13, у детей с тяжёлой степенью БЛД отмечались статистически значимые различия по длительности ИВЛ: медиана увеличивалась от 5 суток при лёгкой степени до 21 суток при тяжёлой (лёгкая по сравнению с тяжёлой: $p = 0,002$; среднетяжёлая по сравнению с тяжёлой: $p < 0,001$). Аналогичная тенденция выявлена для длительности СРАР, при этом различия между среднетяжёлой и тяжёлой степенью не достигали статистической значимости ($p = 0,05$). Гестационный возраст и частота неонатального сепсиса между степенями тяжести БЛД не различались ($p \geq 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что часть ранних факторов ассоциирована не только с формированием БЛД, но и с выраженностью ее тяжести.

Резюме

Полученные результаты воспроизводят известные по данным литературы факторы риска формирования БЛД и не направлены на выявление новых детерминант заболевания. Ретроспективный анализ показал, что формирование БЛД у недоношенных детей происходит

на фоне антенатального и раннего постнатального неблагополучия, сопровождающегося меньшим сроком гестации и выраженной морфофункциональной незрелостью при рождении.

В неонатальном периоде у детей с БЛД отмечалась выраженная респираторная и системная нагрузка, включающая длительную респираторную поддержку, высокую частоту ДН, инфекционных и гипоксически-ишемических осложнений. С увеличением степени тяжести БЛД отмечалось нарастание ранней респираторной и системной нагрузки, проявлявшееся увеличением длительности и интенсивности респираторной поддержки, преобладанием ДН III степени, а также более частым развитием пневмонии, ЦМВ инфекции, НЭК, тяжёлой анемии, церебральной ишемии III степени, гидроцефалии и тяжёлой ретинопатии недоношенных.

Проведённый многофакторный логистический регрессионный анализ позволил систематизировать вклад ключевых ранних факторов, ассоциированных с формированием БЛД, и охарактеризовать структуру раннего риска заболевания в исследуемой когорте. Полученные результаты использованы в дальнейшем как контрольный аналитический этап для сопоставления ранних факторов БЛД с клинико-функциональными характеристиками ССС у детей в возрасте 5-ти лет.

3.2 Клинико-функциональная характеристика детей с БЛД в анамнезе и формирование фенотипов заболевания

Проспективный этап исследования проведён с целью выявления признаков формирования КВ-профиля у детей с БЛД в анамнезе и уточнения фенотипических вариантов заболевания.

Для обследования были приглашены 137 детей с БЛД в анамнезе в возрасте 5-ти лет, ранее включённые в ретроспективный анализ. На визит явился 81 ребёнок (59,1%).

Всем детям, доступным для обследования, был проведён унифицированный клинико-функциональный протокол, включавший клинический осмотр, ЭхоКГ, СМАД, ЭКГ, ХМ-ЭКГ. Дополнительно анализировались данные амбулаторных карт, показатели физического развития и сведения об интеркуррентных заболеваниях, отражённые в первичной медицинской документации.

Процедура распределения детей на группы с КВ-профилем (+) и КВ-профилем (-) основывалась на алгоритме, представленном в разделе «Материалы и методы» (глава 2), и включала последовательный анализ отклонений от возрастных нормативов по ключевым функциональным системам.

В группу КВ-профиля (+) включались все дети ($n = 59$), у которых было выявлено хотя бы одно отклонение изучаемых показателей. Признаком формирования КВ-профиля (+)

считалось наличие ≥ 1 клинически значимого отклонения по данным СМАД, ЭКГ, ХМ-ЭКГ или ЭхоКГ. При отсутствии указанных отклонений ребёнок относился к группе КВ-профиля (-).

Для отнесения детей 5-ти летнего возраста к группе с наличием или отсутствием особенностей КВ-профиля выполнялась интегральная оценка 56 параметров, включённых в стандартизированную карту пациента.

Критерии особенностей КВ-профиля по данным ЭКГ и ХМ-ЭКГ включали: устойчивый предсердный ритм, выраженную синусовую брадикардию, эпизоды синусовой тахикардии, суправентрикулярную и редкую желудочковую экстрасистолию, нарушения процессов реполяризации, внутрисердечные и внутрижелудочковые нарушения проводимости.

Критерии особенностей КВ-профиля по данным СМАД включали: повышение среднесуточного или дневного/ночного систолического АД, снижение суточного индекса САД, циркадный профиль типа non-dipper. Показатели диастолического АД в анализ не включались ввиду отсутствия диагностической значимости.

Критерии особенностей КВ-профиля по данным ЭхоКГ включали: увеличение размеров ЛП, снижение систолической функции ЛЖ, увеличение ПЖ, наличие трикуспидальной или лёгочной регургитации, а также увеличение диаметра восходящей аорты.

Таким образом, вся выборка детей 5-ти лет ($n=81$) была разделена на две группы: дети с КВ-профилем (+) — 59 (72,8%); дети с КВ-профилем (-) — 22 (27,2%).

В группе КВ-профиля (+) ($n=59$) лёгкая, среднетяжёлая и тяжёлая степени БЛД встречались у 19 (32,2%), 22 (37,2%) и 18 (30,5%) детей, соответственно; в группе КВ-профиля (-) ($n = 22$) — у 11 (50,0%), 7 (31,8%) и 4 (18,2%) детей, соответственно.

Разделение служило основой для анализа исходов в возрасте 5-ти лет и последующей стратификации по степени выраженности кардиоваскулярных особенностей с выделением фенотипов сосудисто-кардиальной адаптации. Первичное распределение детей на группы КВ-профиль (+) и КВ-профиль (-) позволило определить частоту выявляемых отклонений в 5-ти летнем возрасте.

У детей группы КВ-профиля (+) выявленные изменения носили неоднородный характер: отмечалось различное число одновременно присутствующих критериев, что отражало вариабельность сочетаний регуляторных, функциональных и гемодинамических особенностей. Таблица 14 демонстрирует распределение таких сочетаний и подтверждает существование нескольких вариантов адаптационного ответа сердечно-сосудистой системы у детей, перенёсших БЛД.

Таблица 14 – Частота сочетаний клинически значимых критериев КВ-профиля у детей группы КВ-профиля (+) (n = 59)

Сочетание критериев КВ-профиля (+)	n	%
Только 1 критерий	21	35,6
2 критерия	18	30,5
≥3 критериев	20	33,9
Всего (КВ-профиль (+))	59	100

Согласно таблице 14, в группе КВ-профиля (+) отмечено равномерное распределение детей с 1, 2 и ≥3 критериями КВ-профиля (+), что отражает гетерогенность сочетаний выявленных отклонений. Такая вариабельность структуры нарушений указывала на существование различных вариантов адаптационного ответа ССС после перенесённой БЛД.

В связи с этим следующим этапом был выполнен кластерный анализ, позволивший выделить фенотипические варианты КВ-профиля и уточнить внутреннюю структуру группы КВ-профиля (+) в дополнение к бинарной классификации по признаку наличия/отсутствия дисфункции. Важно отметить, что выделенные фенотипы отражают не «градиент тяжести», а качественно различные варианты сосудисто-кардиальной адаптации, сформированные на основе независимых клинико-функциональных доминант.

Фенотипы рассматриваются как исследовательская характеристика и не являются диагнозом; их задача — отразить неоднородность адаптационных процессов сердечно-сосудистой системы и обосновать риск-ориентированную маршрутизацию динамического наблюдения.

Кластерный анализ показателей СМАД, ЭКГ/ХМ-ЭКГ и ЭхоКГ у детей с КВ-профилем (+) (n=59). Исходные показатели СМАД, ЭхоКГ и ХМ-ЭКГ полученные у детей, использовали в качестве входного набора переменных для кластерного анализа (Таблица 15).

Таблица 15 – Исходные сердечно-сосудистые показатели у детей с КВ-профилем (+) (n=59)

Показатель	Значение
СМАД	
САД сутки, мм рт. ст. (Q25–Q75)	103.2 (98.7–107.7)
САД день, мм рт. ст. (Q25–Q75)	107.5 (105 – 110)
САД ночь, мм рт. ст. (Q25–Q75)	97.0 (92 – 102)
Суточный индекс САД, (Q25–Q75)	8.5 (6 – 11)
Non-dippers, абс %	34 (57.6)

Показатель	Значение
<i>ЭхоКГ</i>	
Левое предсердие, мм(Q25–Q75)	18.0 (17 – 19)
Ударный объём, мл(Q25–Q75)	21.0 (19 – 23)
Фракция укорочения, (Q25–Q75)	31.0 (30 – 32)
Фракция выброса, (Q25–Q75)	62.0 (59 – 65)
ПЖ абс %	0 (0,0)
<u>Холтер ЭКГ</u>	
Суправентрикулярные ЭС ≥ 1 /сутки, абс %	22 (37.3)
Желудочковые ЭС ≥ 1 /сутки, абс %	14 (23.7)
Парные ПЭС, %	9 (15.3)
Групповые НЖЭС, абс %	7 (11.9)
max ЧСС, уд/мин(Q25–Q75)	160 (148 – 172)
min ЧСС, уд/мин(Q25–Q75)	68 (62 – 74)
Примечание: САД – систолическое артериальное давление; СИ – суточный индекс; ЛП – левое предсердие; УО – ударный объём; ФУ – фракция укорочения; ФВ – фракция выброса; ЭС – экстрасистолы; ПЭС – предсердные экстрасистолы; ЖЭС – желудочковые экстрасистолы; НЖЭС – наджелудочковые экстрасистолы; МЖП – межжелудочковая перегородка; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; СВЭ – суправентрикулярные экстрасистолы; ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ.	

Показатели, представленные в таблице 15, использовались в качестве входных переменных кластерного анализа. На основании совокупности значений СМАД, ЭхоКГ и ХМ-ЭКГ были выделены три фенотипических варианта сосудисто-кардиального профиля.

Внутри группы КВ-профиля (+) ($n = 59$) структура выявленных отклонений была неоднородной: у 21 ребёнка (35,6%) выявлен один критерий КВ-профиля, у 20 детей (33,9%) — два критерия, у 18 детей (30,5%) — три и более критериев. Это подтверждает гетерогенность группы и обосновывает применение кластерного анализа. Проведён сравнительный анализ показателей сердечно-сосудистой системы в подгруппах детей, стратифицированных по степени тяжести БЛД и наличию КВ-профиля (+/-) (Рисунок 5).

САД сутки	100.5	103.2	105.0	99.0	101.5	103.0
САД день	105.0	107.5	109.0	104.0	106.5	108.0
САД ночь	94.0	96.5	98.0	92.5	95.0	97.0
Суточный индекс САД	9.5	8.5	7.0	10.0	9.0	8.0
Non-dippers, %	42.1	59.1	72.2	36.4	42.9	50.0
ЛП, мм	17.5	18.0	18.5	17.0	17.5	18.0
УО, мл	20.0	21.0	22.0	19.5	20.5	21.5
ФУ, %	32.0	31.0	30.0	32.5	31.5	31.0
ФВ, %	63.0	62.0	60.0	64.0	63.0	62.0
max ЧСС	155.0	160.0	165.0	152.0	158.0	162.0
	Лёгкая (КВ+)	Среднетяжёлая (КВ+)	Тяжёлая (КВ+)	Лёгкая (КВ-)	Среднетяжёлая (КВ-)	Тяжёлая (КВ-)

Примечания

1. САД – систолическое артериальное давление (сутки – среднесуточное, день – дневное, ночь – ночное); суточный индекс САД – показатель ночного снижения систолического артериального давления; non-dippers – доля пациентов без физиологического ночного снижения артериального давления; ЛП – размер левого предсердия; УО – ударный объём; ФУ – фракция укорочения; ФВ – фракция выброса; max ЧСС – максимальная частота сердечных сокращений по данным суточного мониторирования; БЛД – бронхолёгочная дисплазия; КВ-профиль – кардиоваскулярный профиль.

2. Значения представлены в соответствующих единицах (мм рт. ст., мм/мл/%, уд/мин, %); цветовая шкала – относительная интенсивность внутри групп.

Рисунок 5 – Показатели сердечно-сосудистой системы в зависимости от степени тяжести БЛД и КВ-профиля

На рисунке 5 представлены показатели САД (сутки, день, ночь), суточного индекса САД, доли non-dippers, ЭхоКГ параметры и максимальная ЧСС в подгруппах, стратифицированных по степени тяжести БЛД и наличию КВ-профиля (+/-).

В группе КВ-профиля (+) более высокие значения САД и max ЧСС отмечались у детей, перенесших среднетяжёлую и тяжёлую БЛД по сравнению с лёгкой, при сопоставимой доле non-dippers. В группе КВ-профиля (-) выраженных различий по степени тяжести БЛД не выявлено.

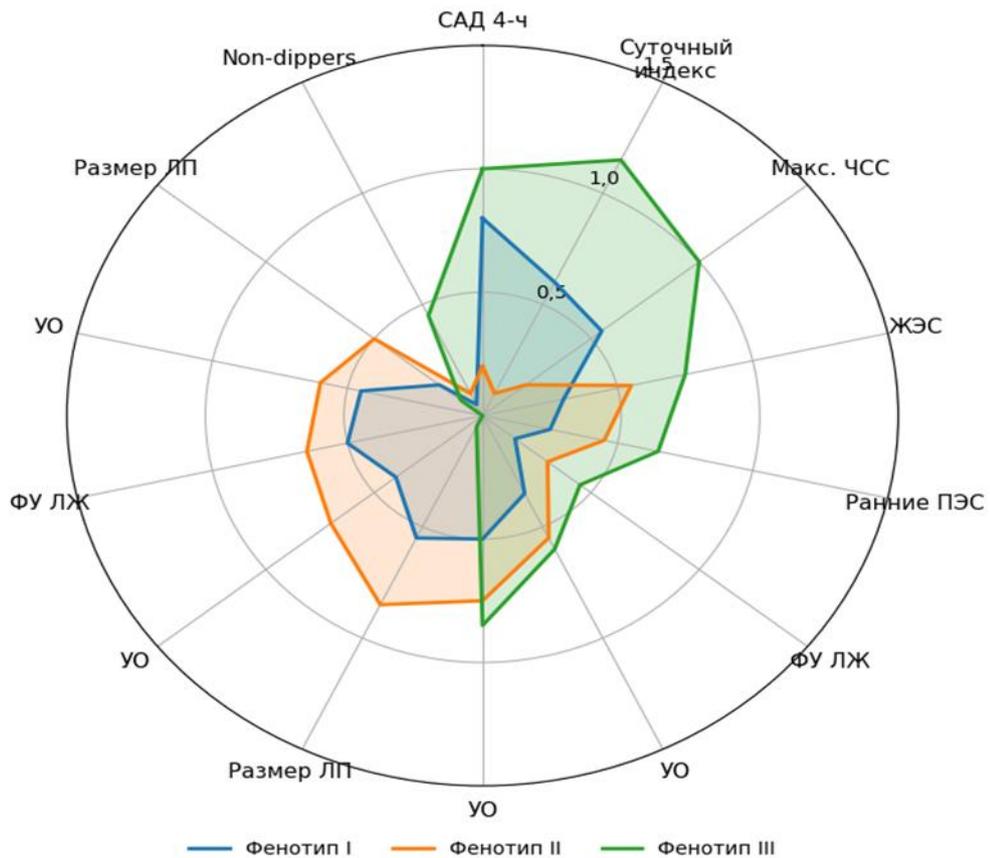
Кластеризация выполнена методом k-means в среде Python на стандартизованном наборе показателей СМАД, ЭхоКГ и ХМ-ЭКГ. Выделены три фенотипа, различающиеся по совокупности сосудистых, структурных и электрофизиологических параметров. Их характеристики представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Характеристика трёх фенотипов у детей с КВ-профилем (+) (n=59)

Показатель	Фенотип I (n=21)	Фенотип II (n= 20)	Фенотип III (n=18)
Non-dippers абс. (%)	9 (43)	12 (60)	14 (78,8)
САД 24 часа (мм рт. ст.) (Q25–Q75)	98.0 (95.0 – 101.0)	102.0 (100.0 – 104.0)	108.0 (106.0 – 110.0)
Суточный индекс САД (Q25–Q75)	11.0 (10.0 – 12.0)	8.0 (7.0 – 9.0)	6.0 (5.0 – 7.0)
Макс. ЧСС по ХМ уд/мин (Q25–Q75)	148 (145 – 151)	158 (155 – 161)	172 (169 – 175)
ЖЭС абс. (%)	2 (9,5)	8 (40,0)	12 (67,7)
Парные ПЭС абс.%	5 (38,0)	4 (20,0)	8 (44,4)
ФУ ЛЖ (Q25–Q75)	31.0 (30.5 – 31.5)	30.0 (29.5 – 30.5)	29.0 (28.5 – 29.5)
УО (мл) (Q25–Q75)	22.0 (21.0 – 23.0)	21.0 (20.0 – 22.0)	19.0 (18.0 – 20.0)
ЛП (мм) (Q25–Q75)	17.0 (16.5 – 17.5)	18.0 (17.5 – 18.5)	18.5 (18.0 – 19.0)
<p>Примечания</p> <p>1. САД – систолическое артериальное давление; СИ – суточный индекс; ЧСС – частота сердечных сокращений; ЛП – левое предсердие; УО – ударный объём; ФУ – фракция укорочения; ЖЭС – желудочковые экстрасистолы; ПЭС – предсердные экстрасистолы; ЭС – экстрасистолы; non-dipper – профиль с ослабленным ночным снижением артериального давления; ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ.</p> <p>2. Степень тяжести БЛД не входила в алгоритм кластеризации и была проанализирована отдельно как внешняя характеристика фенотипов.</p>			

Согласно таблице 16, кластерный анализ показателей СМАД, ЭхоКГ и ХМ-ЭКГ выявил три группы детей, различающиеся по сосудистым, функциональным и электрофизиологическим параметрам; фенотипические обозначения носят рабочий характер.

Фенотип I («регуляторно-адаптационный») характеризовался особенностями суточной регуляции АД при сохранённых структурных показателях сердца. Фенотип II («функционально-структурный») сочетал функциональные отклонения с пограничными структурными параметрами. Фенотип III («структурно-дезадаптивный») имел пограничные структурные и электрофизиологические особенности с признаками функционального напряжения. Фенотипические различия КВ-профиля представлены на рисунке 6.



Примечание: САД 4-ч – среднее систолическое артериальное давление в период 4-часового мониторирования по данным СМАД; суточный индекс – показатель ночного снижения АД (%); макс. ЧСС – максимальная частота сердечных сокращений по данным ХМ-ЭКГ; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; ранние ПЭС – ранние предсердные экстрасистолы; ФУ ЛЖ – фракция укорочения левого желудочка; УО – ударный объем сердца; размер ЛПП – переднезадний размер левого предсердия; Non-dippers – пациенты с отсутствием физиологического ночного снижения артериального давления (<10%).

Рисунок 6 – Структура фенотипических различий сосудисто-кардиального профиля у детей с КВ-профилем (+)

Фенотип I (регуляторно-адаптационный, n=21) характеризовался САД за 24 ч 98 мм рт. ст., сохранённым или умеренно сниженным суточным индексом (11%) и редкими нарушениями ритма. Показатели Эхо-КГ находились в пределах референсных значений; признаков дилатации камер сердца или снижения систолической функции левого желудочка не выявлено. Ударный объем и фракция укорочения соответствовали нормативным интервалам. Желудочковые и парные наджелудочковые экстрасистолы регистрировались эпизодически и не носили клинически значимого характера.

Фенотип II (функционально-структурный, n=20) отличался сочетанием сосудисто-регуляторных особенностей с пограничными структурно-функциональными характеристиками. Отмечались особенности суточной регуляции АД. По данным ЭхоКГ показатели ЛП, УО и ФУ

находились в пределах нормативных интервалов. По данным ХМ-ЭКГ чаще регистрировались суправентрикулярные экстрасистолы и эпизоды синусовой тахикардии.

Фенотип III (структурно-дезадаптивный, n=18) характеризовался наиболее выраженным сочетанием гемодинамических, структурных и особенностей ритма. Отмечались более высокие значения среднесуточного САД и снижение суточного индекса по сравнению с I и II фенотипами. По данным ЭхоКГ показатели ЛП, УО и ФУ находились в пределах нормативных интервалов, однако в сравнительном анализе отражали более выраженные функциональные особенности.

По данным ХМ-ЭКГ чаще регистрировались желудочковые и парные предсердные экстрасистолы, что указывало на большую представленность ритмических особенностей в данной группе. Частота регистрации желудочковых экстрасистол достигала 67%, парные предсердные экстрасистолы выявлялись у 44% детей.

Распределение степени тяжести БЛД между фенотипами было перекрывающимся: в фенотипе I преобладала лёгкая БЛД (43%), в фенотипе II — лёгкая (50,0%) и среднетяжёлая (35,0%) степень, в фенотипе III чаще встречалась тяжёлая степень БЛД (44,4%) при наличии лёгкой (22,2%) и среднетяжёлой (33,3%) степеней тяжести болезни. Связь между тяжестью БЛД и фенотипом была слабой и статистически незначимой (Cramér's $V \approx 0,21$; $\chi^2 p=0,27$). Фенотип III ассоциировался с большей перинатальной и респираторной нагрузкой и повышенными значениями суточного САД, что указывает на модифицирующее, но не детерминирующее влияние этих факторов.

Совокупность признаков характеризует наиболее комплексный фенотип по сравнению с I–II (Таблица 17).

Таблица 17 – Показатели СМАД, ЭхоКГ и ХМ-ЭКГ в трёх фенотипах (n=59)

Показатель	Фенотип I (n=21)	Фенотип II (n=20)	Фенотип III (n=18)	Тренд	p
САД сутки, мм рт. ст. (Q25–Q75)	105 (102–108)	108 (105–111)	112 (109–114)	↑	I-II=0.03, I-III<0.001, II-III=0.004
САД день, мм рт. ст. (Q25–Q75)	107 (104–110)	110 (107–113)	113 (110–115)	↑	I-II=0.04, I-III<0.001, II-III=0.01
САД ночь, мм рт. ст. (Q25–Q75)	98 (96–101)	100 (98–103)	102 (100–105)	↑	I-II=0.04, I-III<0.001, II-III=0.02
Суточный индекс САД, (Q25–Q75)	9.6 (8.8–11.0)	7.4 (6.5–8.2)	5.4 (4.8–6.0)	↓	I-II<0.001, I-III<0.001, II-III<0.001
Non-dippers по САД, абс.%	8 (38.1)	11 (55.0)	14 (77.8)	↑	I-III=0.01

Показатель	Фенотип I (n=21)	Фенотип II (n=20)	Фенотип III (n=18)	Тренд	p
Размер ЛП, мм(Q25–Q75)	17 (16–18)	18 (17–19)	19 (18–20)	↑	I-II=0.01, I-III<0.001, II-III=0.02
Ударный объём, мл(Q25–Q75)	25 (23–27)	22 (21–23)	20 (19–22)	↓	I-II<0.001, I-III<0.001, II-III=0.01
Фракция выброса (ФВ), (Q25–Q75)	65 (60–67)	62 (59–64)	59 (55–61)	↓	I-III=0.003, II-III=0.04
Фракция укорочения (ФУ), (Q25–Q75)	34 (32–35)	32 (30–33)	30 (28–31)	↓	I-II=0.02, I-III<0.001, II-III=0.01
Нарушения реполяризации, абс.%	3 (14.3)	5 (25.0)	7 (38.9)	↑	≥0.05
Суправентрикулярные ЭС, абс.%	5 (23.8)	8 (40.0)	10 (55.6)	↑	I-III=0.04
Парные ПЭС, абс.%	3 (14.3)	6 (30.0)	9 (50.0)	↑↑	I-III=0.02
Одиночные ЖЭС, абс.	1 (4.8)	2 (10.0)	4 (22.2)	↑	I-III=0.04
Синусовая аритмия, абс.%	6 (28.6)	8 (40.0)	9 (50.0)	↑	≥0.05
Брадикардия, абс.%	1 (4.8)	2 (10.0)	3 (16.7)	↑	≥0.05
Синусовая тахикардия, абс.%	2 (9.5)	3 (15.0)	4 (22.2)	↑	≥0.05
Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ЛП – левое предсердие; ФВ – фракция выброса; ФУ – фракция укорочения; ЭС – экстрасистолы; ПЭС – предсердные экстрасистолы; ЖЭС – желудочковые экстрасистолы; non-dippers – профиль с ослабленным ночным снижением артериального давления; «н/д» – различия статистически недостоверны.					

Согласно таблице 17, от фенотипа I к фенотипу III формируется градиент изменений показателей СМАД, включающий повышение значений САД в суточном, дневном и ночном периодах и снижение суточного индекса на фоне увеличения доли профиля non-dipper ($p < 0.05$).

По данным ЭхоКГ в фенотипе III отмечались большие размеры левого предсердия и более низкие значения ударного объёма и фракции укорочения по сравнению с фенотипами I–II при сохранении показателей в пределах возрастной нормы.

По данным ХМ-ЭКГ от фенотипа I к фенотипу III увеличивалась частота суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол, включая парные формы, без формирования клинически значимых нарушений ритма.

В целом фенотип III характеризуется наиболее комплексным сочетанием пограничных гемодинамических, структурных и электрофизиологических особенностей при сохранённой сократительной функции миокарда.

Отмеченные фенотипические различия реализуются независимо от степени тяжести БЛД, рассматриваемой отдельно как внешняя характеристика.

Для наглядного представления фенотипических различий сформирована тепловая кластерная карта, отражающая распределение показателей в трёх фенотипах и контрольной группе (Рисунок 7).

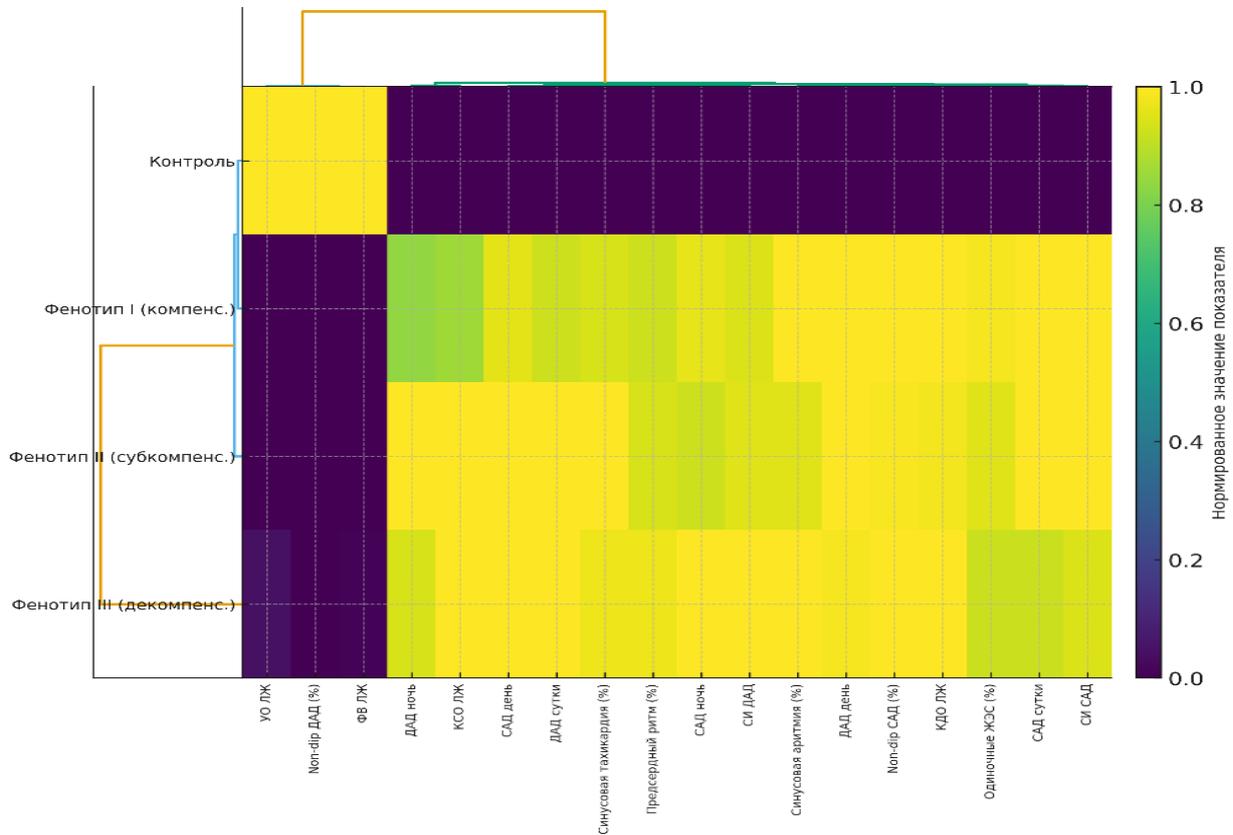


Рисунок 7 – Тепловая карта (дендрограмма) результатов иерархического кластерного анализа

Тепловая кластерная карта (Рисунок 7) отражает результаты иерархического кластерного анализа стандартизированных (z -преобразованных) показателей СМАД, ЭхоКГ и ХМ-ЭКГ у детей. Нормирование показателей (0–1) использовалось для сопоставимости и визуализации различий между фенотипами.

Иерархическая кластеризация позволила выделить три группы параметров: регуляторные (показатели ритма и нарушений ритма по данным ХМ-ЭКГ), функциональные (объёмы и сократительная функция сердца по данным ЭхоКГ) и кардиоваскулярные (показатели АД и циркадного профиля по данным СМАД).

По оси строк представлены сосудисто-кардиальные фенотипы и контрольная группа. Тепловая карта демонстрирует градиент изменений показателей от фенотипа I к фенотипу III с нарастанием сосудисто-регуляторных и циркадных особенностей при сохранении значений в пределах возрастных норм.

Фенотип I характеризуется показателями, близкими к референсным.

Фенотип II — умеренными функциональными особенностями.

Фенотип III — пограничными гемодинамическими и регуляторными изменениями.

Контрольная группа отличалась минимальной вариабельностью показателей. Выделенные фенотипы отражают постепенное усиление сосудисто-регуляторных и структурно-функциональных особенностей у детей с БЛД к 5-ти летнему возрасту.

Для оценки клинической значимости выявленных различий следующим этапом проведено сравнение детей с наличием и отсутствием КВ-профиля (+).

Анализ показателей, характеризующих состояние ССС.

Проанализированы результаты кабинетного измерения артериального давления у детей (Таблица 18).

Таблица 18 – Показатели АД у детей в зависимости от особенностей КВ-профиля

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		
	КВ-прфиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
САД (Q25–Q75)	103.2 (100.3–107.7)	98.7 (95–102)	0.0317
ДАД (Q25–Q75)	73.1 (70.1–77.9)	70.4 (69–75)	≥0.05
Примечание: БЛД- бронхолегочная дисплазия, КВ- кардиоваскулярный. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.			

После анализа абсолютных значений АД при кабинетном измерении проведена оценка его перцентильного распределения с учётом пола, возраста и роста. Это позволило корректно классифицировать уровни АД у детей и сопоставить частоту нормального и высокого нормального АД в группах с различным кардиоваскулярным профилем. Результаты представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Распределение уровней АД по данным измерения (по Короткову) в зависимости от особенностей КВ профиля, абс., (%), n=81

Уровень АД	КВ-профиль (+) n=59	КВ-профиль (-), n=22	p
Нормальное АД	45 (76,2)	21 (95,4)	0,049
Высокое нормальное АД	14 (23,7)	1(4,5)	0,049
Артериальная гипертензия	0 (0%)	0 (0%)	≥0,05
Примечание: категории АД определялись по перцентильным таблицам с учётом пола, возраста и роста: нормальное АД — <90 перцентиль; высокое нормальное АД — 90–95 перцентилей; АГ — ≥95 перцентиль. КВ- кардиоваскулярный.			

Как следует таблицы 19 у из в структуре уровней АД у детей с КВ-профилем (+) преобладало нормальное АД, однако его частота была ниже по сравнению с группой КВ-профиля (-) (76,2% и 95,4% соответственно; p=0,049). Высокое нормальное АД у детей с КВ-профилем (+) выявлялось чаще (23,7% против 4,5%; p=0,049). Случаев АГ по данным при измерении АД на приеме в обеих группах не зарегистрировано. Исходя из таблицы 18 и 19 при разовом измерении АД различий между группами не выявлено, что обосновало анализ

суточного профиля АД по данным СМАД. Медианные показатели систолического и диастолического давления за сутки, дневной и ночной периоды представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Медианные показатели СМАД у детей в зависимости от особенностей КВ-профиля

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
САД сутки (24 часа) (Q25–Q75)	110.2 (106.2–116.2)	107.6 (102–112)	0.0314
САД день (8:00–22:00) (Q25–Q75)	113.9 (109.9–119.4)	110.7 (106.5–114.2)	0.028
САД ночь (00:00–06:00) (Q25–Q75)	104.5 (100.4–108.6)	102.4 (98.4–106.7)	0.017
ДАД сутки (Q25–Q75)	65.7 (63.0–69.7)	62.6 (60.5–66.7)	≥0.05
ДАД день (Q25–Q75)	68.4 (65.0–71.7)	64.7 (60.3–68.6)	≥0.05
ДАД ночь (Q25–Q75)	60.1 (58.3–64.5)	58.5 (56.9–62.2)	≥0.05

Примечание: БЛД- бронхолегочная дисплазия, КВ- кардиоваскулярный. САД ÷ систолическое артериальное давление; ДАД диастолическое артериальное давление, p – уровень статистической значимости различий.

По данным таблицы 20 у детей с КВ-профилем (+) отмечены более высокие значения САД во все периоды суток. Медиана суточного САД составила 110,2 мм рт. ст. против 107,6 мм рт. ст. в группе КВ-профиля (-) (p=0,0314); дневного — 113,9 против 110,7 мм рт. ст. (p=0,028); ночного — 104,5 против 102,4 мм рт. ст. (p=0,017). Показатели ДАД в суточный, дневной и ночной периоды между группами статистически значимо не различались (p≥0,05).

Для уточнения характера суточной регуляции САД по данным СМАД проведена оценка перцентильного распределения САД в суточном, дневном и ночном периодах с учётом возраста и роста, пола. Это позволило выявить особенности распределения нормальных и пограничных значений САД у детей в зависимости от КВ профиля. Результаты представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Перцентильная категория среднего САД по данным СМАД в зависимости от особенностей КВ профиля, абс., (%), n=81

Перцентильная категория САД	КВ-профиль (+), n=59	КВ-профиль (-), n=22	p
За сутки (24 часа)			
САД <90 перцентилей (норма)	34 (57,6)	22 (100,0)	0,001
САД ≥ 90– <95 перцентилей	24 (40,6)	0 (0,0)	0,001
САД ≥95 перцентилей	1 (1,7)	0 (0,0)	≥0,05
Днём (08:00–22:00)			
САД <90 перцентилей (норма)	49 (83,0)	22 (100,0)	0,04
САД ≥ 90– <95 перцентилей	10 (16,9)	0 (0,0)	0,04
САД ≥95 перцентилей	0 (0,0)	0 (0,0)	≥0,05
Ночью (00:00–06:00)			
САД <90 перцентилей (норма)	45 (76,2)	22 (100,0)	0,012

Перцентильная категория САД	КВ-профиль (+), n=59	КВ-профиль (-), n=22	p
САД ≥ 90 – <95 перцентилей	14 (23,7)	0 (0,0)	0,012
САД ≥ 95 перцентилей	0 (0,0)	0 (0,0)	$\geq 0,05$

Примечание: перцентильная оценка выполнена с учётом пола, возраста и роста. Перцентильная категория САД — систолического АД; КВ кардиоваскулярный, 24 часа — среднесуточный период суточного мониторирования АД; день (08:00–22:00) — дневной период мониторирования; ночь (00:00–06:00) — ночной период мониторирования; перцентиль — статистический показатель, отражающий положение значения АД относительно возрастно-половых нормативов.

По данным СМАД (Таблица 21) у детей с КВ-профилем (–) во всех временных интервалах регистрировались нормальные значения САД (<90-го перцентилей). В группе КВ-профиля (+) нормальные значения САД выявлялись реже в суточном, дневном и ночном периодах, при этом пограничные значения САД (≥ 90 – <95 перцентилей) регистрировались во всех временных интервалах и отсутствовали в группе КВ-профиля (–). Значения САД ≥ 95 -го перцентилей носили единичный характер и статистически значимых различий между группами не имели. Полученные данные указывают на особенности суточной регуляции САД у детей с КВ-профилем (+).

После анализа перцентильного распределения САД по данным СМАД проведена оценка перцентильных категорий ДАД в суточном, дневном и ночном периодах в зависимости от КВ-профиля. Результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Перцентильная категория среднего ДАД по данным СМАД в зависимости от особенностей КВ профиля, абс., (%), n=81

Перцентильная категория ДАД	КВ-профиль (+), n=59	КВ-профиль (-), n=22	p
За сутки (24 часа)			
ДАД <90 перцентилей (норма)	50 (84,7)	22 (100,0)	$\geq 0,05$
ДАД ≥ 90 – <95 перцентилей	9 (15,2)	0 (0,0)	$\geq 0,05$
ДАД ≥ 95 перцентилей	0 (0,0)	0 (0,0)	$\geq 0,05$
Днём (08:00–22:00)			
ДАД <90 перцентилей (норма)	53 (89,8)	22 (100,0)	$\geq 0,05$
ДАД ≥ 90 – <95 перцентилей	6 (10,1)	0 (0,0)	$\geq 0,05$
ДАД ≥ 95 перцентилей	0 (0,0)	0 (0,0)	$\geq 0,05$
Ночью (00:00–06:00)			
ДАД <90 перцентилей (норма)	55 (93,2)	22 (100,0)	$\geq 0,05$
ДАД ≥ 90 – <95 перцентилей	4 (6,7)	0 (0,0)	$\geq 0,05$
ДАД ≥ 95 перцентилей	0 (0,0)	0 (0,0)	$\geq 0,05$

Примечание: перцентильная оценка выполнена с учётом пола, возраста и роста. Перцентильная категория ДАД — диастолического АД; КВ-кардиоваскулярный; 24 часа — среднесуточный период мониторирования АД; день (08:00–22:00) — дневной период мониторирования; ночь (00:00–06:00) — ночной период мониторирования; перцентиль — статистический показатель, отражающий положение значения АД относительно возрастно-половых нормативов. КВ-кардиоваскулярный

По данным таблицы 22, СМАД во всех временных интервалах у детей с КВ-профилем (–) регистрировались нормальные значения ДАД (<90-го перцентиля). В группе КВ-профиля (+) нормальные значения ДАД выявлялись в суточном, дневном и ночном периодах; пограничные значения ДАД (90–95-е перцентили) регистрировались во всех интервалах, статистически значимых различий между группами не выявлено. Значения ДАД \geq 95-го перцентиля в обеих группах отсутствовали.

Для оценки суточного контроля АД и выявления ранних отклонений его регуляции проведен анализ индекса времени гипертензии (Таблица 23).

Таблица 23 – Распределение вариантов индекса времени гипертензии (ИВГ) по данным СМАД в зависимости от особенностей КВ профиля, абс., (%), n=81

Вариант ИВГ	КВ-профиль (+), n=59	КВ-профиль (–), n=22	p
<i>САД</i>			
ИВГ <25%	45 (76,2)	22 (100,0)	0,012
ИВГ 25–50%	14 (23,7)	0 (0,0)	0,032
ИВГ >50%	0 (0,0)	0 (0,0)	\geq 0,05
<i>ДАД</i>			
ИВГ <25%	59 (100,0)	22 (100,0)	\geq 0,05
ИВГ 25–50%	0 (0,0)	0 (0,0)	\geq 0,05
ИВГ >50%	0 (0,0)	0 (0,0)	\geq 0,05
Примечания:			
1. Перцентильная оценка выполнена с учётом пола, возраста и роста.			
2. Вариант ИВГ — индекс времени гипертензии (процент времени, в течение которого АД превышает нормативные значения); САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; КВ-кардиоваскулярный.			

Как показано в таблице 23, при анализе распределения вариантов ИВГ по данным суточного мониторирования АД выявлены статистически значимые различия между группами по САД. В группе детей с КВ-профилем (+) нормальные значения ИВГ САД (<25%) регистрировались у 76,2% обследованных, тогда как в группе КВ-профиля (–) — у 100,0% детей (p = 0,012).

ИВГ САД в диапазоне 25–50% был выявлен у 23,7% детей с КВ-профилем (+) и не регистрировался в группе КВ-профиля (–) (p = 0,032). Повышение ИВГ САД более 50% в обеих группах не отмечено.

По ДАД различий между группами не выявлено: во всех случаях значения ИВГ ДАД находились в пределах <25% (p \geq 0,05).

Различия между группами определялись умеренным повышением систолической нагрузки при сопоставимых значениях ДАД. Для уточнения суточной динамики АД и циркадного профиля проведён анализ суточных индексов и типов ночного снижения АД. Основные результаты анализа суточного профиля АД представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Суточный индекс АД и распределение профиля non-dipper в зависимости от особенностей КВ-профиля

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		
	КВ-профиля (+) (n=59)	КВ-профиля (-) (n=22)	p
Суточный индекс САД (Q25–Q75)	8.9 (7.1 – 10.8)	7.0 (5.5 – 8.5)	0.042
Non-dippers по САД, абс %	37 (62.7)	10 (45.5)	0.03
Суточный индекс ДАД (Q25–Q75)	12.2 (10.1 – 14.3)	9.4 (7.8 – 11.0)	≥0.05
Non-dippers по ДАД, абс, %	12 (20.3)	8 (36.4)	≥0.05
Примечание: БЛД- бронхолегочная дисплазия, КВ.- кардиоваскулярный, САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СИ – суточный индекс; Non-dippers – лица без ночного снижения артериального давления.			

По данным таблицы 24 у детей с КВ-профилем (+) отмечено снижение СИ САД. Значения СИ САД составили 8,9% против 7,0% в группе КВ-профиля (-) (p=0,042), что указывает на уменьшение ночного снижения САД. Различия по СИ ДАД между группами статистически значимыми не были (12,2% против 9,4%, p≥0,05). Частота профиля non-dipper по САД была выше у детей с КВ-профилем (+): 62,7% против 45,5% (p=0,03), что согласуется с выявленными различиями по СИ САД. По профилю non-dipper по ДАД статистически значимых различий не выявлено (20,3% против 36,4%, p≥0,05).

В целом полученные данные указывают на преобладание признаков нарушения циркадной регуляции АД у детей с КВ-профилем (+), преимущественно за счёт систолического АД.

Для оценки суточного индекса (СИ) АД проанализирован тип суточного ритма и сохранности ночного снижения АД (Таблица 25).

Таблица 25 – Распределение вариантов СИ по данным СМАД в зависимости от особенностей КВ профиля, абс., (%), n=81

Вариант СИ	КВ-профиль (+), n =59	КВ-профиль (-), n =22	p
САД			
Dipper	22 (37,3)	22 (100,0)	0,001
Non-dipper	37 (62,7)	0 (0,0)	0,001
ДАД			
Dipper	47 (79,7)	22 (100,0)	0,022
Non-dipper	12 (20,3)	0	0,022
Примечание: вариант суточного индекса — характеристика циркадного ритма АД по данным суточного мониторирования; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; Dipper — физиологический тип суточного профиля АД со снижением ночных значений на 10–20% по сравнению с дневными; Non-dipper — патологический тип суточного профиля с ночным снижением АД менее 10%; КВ-кардиоваскулярный.			

Согласно таблице 25, у детей с КВ-профилем (+) значительно чаще выявлялось нарушение суточного снижения АД.

По САД преобладал вариант non-dipper (62,7% vs 0%; $p=0,001$), тогда как в группе КВ-профиля (-) у всех детей сохранялся физиологический тип dipper.

Аналогичная, но менее выраженная картина отмечена по ДАД: у детей с КВ-профилем (+) чаще регистрировался вариант non-dipper (20,3% vs 0%; $p=0,022$).

Полученные данные свидетельствуют о нарушении суточной регуляции АД при КВ-профиле (+) с преимущественным вовлечением систолического компонента.

Для оценки структурных и функциональных особенностей сердца, сопутствующих выявленным изменениям сосудистой нагрузки, проанализированы показатели ЭхоКГ, представленные в таблице 26.

Таблица 26 – Эхокардиографические показатели у детей с БЛД в анамнезе в зависимости от особенностей КВ-профиля

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
<i>Структурно-геометрические показатели левых камер сердца у детей в зависимости от наличия КВ-профиля</i>			
Возраст, лет (Q25–Q75)	5,72 (5,1–6,1)	5,81 (5,0–7,0)	$\geq 0,05$
Диаметр аорты, мм (Q25–Q75)	16,54 (15,0–18,1)	17,58 (15,6–19,0)	
Диаметр восходящего отдела аорты, мм (Q25–Q75)	15,80 (15,0–16,9)	15,9 (14,3–17,9)	$\geq 0,05$
Диаметр дуги аорты, мм (Q25–Q75)	12,05 (11,2–12,6)	11,93 (11,0–12,8)	$\geq 0,05$
Размер левого предсердия (ЛП), мм (Q25–Q75)	18,15 (16,0–18,8)	16,73 (15,0–17,7)	$\geq 0,05$
Размер ЛП в четырёхкамерной позиции, мм (Q25–Q75)	20,03 (19,0–22,0)	20,55 (18,8–22,0)	$\geq 0,05$
Толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖП), мм (Q25–Q75)	4,36 (3,8–4,9)	4,38 (3,73–5,04)	$\geq 0,05$
Толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖ), мм (Q25–Q75)	4,68 (4,1–5,3)	4,43 (3,7–5,8)	$\geq 0,05$
Конечно-диастолический размер (КДР) левого желудочка, мм (Q25–Q75)	32,65 (30,0–36,5)	30,48 (25,91–35,05)	$\geq 0,05$
Конечно-систолический размер (КСР) левого желудочка, мм (Q25–Q75)	23,86 (20,0–26,0)	22,36 (18,4–25,4)	$\geq 0,05$

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
Конечно-диастолический объём (КДО), мл(Q25–Q75)	46,55 (39,0–56,0)	41,01 (34,86–47,17)	≥0,05
Конечно-систолический объём (КСО), мл (Q25–Q75)	22,55 (15,0–28,0)	20,25 (12,5–24,8)	≥0,05
Показатели систолической функции ЛЖ у детей в зависимости от наличия КВ-профиля			
Фракция выброса (ФВ), (Q25–Q75)	61,24 (52,05–70,43)	62,37 (54,0–71,0)	≥0,05
Фракция укорочения (ФУ), (Q25–Q75)	30,50 (29,2–33,5)	34,23 (33,0–37,0)	0.04
Ударный объём (УО), мл(Q25–Q75)	21,05 (19,0–26,0)	25,50 (24,5–27,0)	0.03
Показатели правых камер сердца и лёгочной артерии у детей в зависимости от наличия КВ-профиля			
Размер правого желудочка (ПЖ), мм (Q25–Q75)	15,8 (14,5–17,5)	15,41 (12,92–18,75)	≥0,05
Размер правого предсердия (ПП), мм(Q25–Q75)	17,5 (15,8–18,3)	18,73 (17,62–19,00)	≥0,05
Выходной отдел правого желудочка (ВОПЖ), мм	17,27 (16,2–18,1)	17,38 (14,3–18,5)	≥0,05
Диаметр ветвей лёгочной артерии, мм*(Q25–Q75)	5,31 (5,0–5,8)	5,88 (5,4–7,0)	≥0,05
Диаметр ствола лёгочной артерии, мм (Q25–Q75)	14,69 (13,2–16,0)	14,01 (12,08–15,98)	≥0,05
Показатели клапанного аппарата и межпредсердной перегородки у детей с в зависимости от наличия КВ-профиля			
Скорость потока через аортальный клапан (Vmax), м/с (Q25–Q75)	1,22 (1,15–1,30)	1,25 (1,2–1,32)	≥0,05
Скорость потока через митральный клапан (Vmax), м/с(Q25–Q75)	1,09 (0,97–1,22)	1,18 (1,10–1,20)	≥0,05
Скорость потока через трикуспидальный клапан (Vmax), м/с (Q25–Q75)	0,78 (0,75–0,85)	0,77 (0,74–0,80)	≥0,05
Регургитация на трикуспидальном клапане, степень (Q25–Q75)	0,58 (0,00–1,0)	0,21 (0–0)	≥0,05
Скорость потока через клапан лёгочной артерии (Vmax), м/с (Q25–Q75)	1,09 (0,98–1,18)	1,18 (1,02–1,28)	≥0,05
Регургитация на клапане ЛА абс,(%)	19 (70,3)	8 (29,6)	≥0,05

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
Наличие шунтового кровотока, абс, %	1 (3,7)	1 (3,7)	$\geq 0,05$
ДХЛЖ, абс, (%)	7(25,9)	2 (7,4)	$\geq 0,05$
ФОО, абс, (%)	1 (3,7)	1 (3,7)	$\geq 0,05$
Аневризма межпредсердной перегородки (МПП), абс, %	6 (22,2)	0 (0,0)	$\geq 0,05$
Аневризматическое выпячивание МПП, мм (Q25–Q75)	0,32 (0–0)	0,37 (0–0)	$\geq 0,05$
Точечный сброс в просвет аорты, абс, %	1 (3,7)	0 (0,0)	$\geq 0,05$
<p>* Под диаметром ветвей лёгочной артерии подразумевается измерение устья правой или левой ветви на уровне бифуркации ствола, а не дистальных внутрилёгочных сегментов.</p> <p>Примечание: БЛД – бронхолёгочная дисплазия; КВ – кардиоваскулярный; ЛП – левое предсердие; ЛА- легочная артерия, ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие; КДР – конечно-диастолический размер левого желудочка; КСР – конечно-систолический размер левого желудочка; КДО – конечно-диастолический объём; КСО – конечно-систолический объём; ФВ – фракция выброса; ФУ – фракция укорочения; УО – ударный объём; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ВОПЖ – выходной отдел правого желудочка; ДХЛЖ – дополнительная хорда левого желудочка; ФОО – открытое овальное окно.</p>			

По данным таблицы 26 статистически значимых различий между детьми с КВ-профилем (+) и КВ-профилем (-) по линейным размерам камер сердца, толщине МЖП, ЗСЛЖ и диаметрам аорты не выявлено ($p \geq 0,05$).

У детей с КВ-профилем (+) отмечалась тенденция к большему размеру левого предсердия: 18,15 мм против 16,73 мм в группе сравнения при сохранении значений в пределах возрастной нормы. Показатели систолической функции ЛЖ в целом были сопоставимы, однако в группе КВ-профиля (+) зарегистрированы более низкие значения фракции укорочения (30,5% против 34,2%; $p=0,04$) и ударного объёма (21,0 мл против 25,5 мл; $p=0,03$) Такое сочетание при сохранённой ФВ отражает структурно-функциональные особенности ССС без признаков снижения систолической функции ЛЖ. Увеличение размеров ЛП при сохранённой ФВ следует рассматривать как проявление особенностей гемодинамической нагрузки и адаптации, требующее интерпретации в комплексе с другими показателями Эхо-КГ. Параметры правых камер сердца, показатели трансклапанного кровотока, степень регургитаций и частота малых аномалий развития сердца (ФОО, ДХЛЖ, аневризма МПП) между группами статистически значимо не различались ($p \geq 0,05$). Для оценки электрофизиологических особенностей сердца выполнено исследование стандартной ЭКГ; основные показатели представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Электрокардиографические показатели у детей с БЛД в зависимости от особенностей КВ-профиля n (%)

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
Нормальные показатели ЭКГ			
Синусовый ритм (с нормальной для возраста ЧСС)	53 (89,8)	16 (72,7)	$\geq 0,05$
Нарушения ритма сердца			
Синусовая брадикардия	15 (25,4)	4 (18,2)	$\geq 0,05$
Синусовая аритмия	10 (16,9)	7 (31,8)	$\geq 0,05$
Синусовая тахикардия	9 (15,3)	2 (9,1)	$\geq 0,05$
Предсердный ритм	6 (10,2)	6 (27,3)	$\geq 0,05$
Миграция суправентрикулярного водителя ритма	7 (11,9)	0 (0,0)	$\geq 0,05$
Нарушения проводимости			
АВ-блокада I степени	0 (0,0)	0 (0,0)	$\geq 0,05$
НБПНПГ	6 (10,2)	3 (13,6)	$\geq 0,05$
БПВ ЛНПГ	1 (1,7)	0 (0,0)	$\geq 0,05$
Отклонения электрической оси сердца			
ЭОС вправо	7 (11,9)	2 (9,1)	$\geq 0,05$
ЭОС влево	1 (1,7)	0 (0,0)	$\geq 0,05$
Изменения сегмента ST и реполяризации			
Нарушения реполяризации миокарда	27 (45,8)	9 (40,9)	I и II=0,004
Неспецифические изменения сегмента ST	2 (3,4)	0 (0,0)	$\geq 0,05$
Примечание: БЛД – бронхолёгочная дисплазия; КВ – кардиоваскулярная; НБПНПГ – неполная блокада правой ножки пучка Гиса; ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса; АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада; ЭОС – электрическая ось сердца; ST – сегмент ST на ЭКГ.			

По данным (Таблица 27) различий между группами по основному ритму, проводимости и положению электрической оси сердца не выявлено ($p \geq 0,05$). Частота синусовой брадикардии, тахикардии, суправентрикулярных ритмов и миграции водителя ритма была сопоставимой.

Статистически значимое различие выявлено только по частоте нарушений фазы реполяризации миокарда, которые чаще регистрировались у детей с КВ-профилем (+): 45,8% против 40,9% ($p=0,004$). По остальным ЭКГ-показателям различий не отмечено.

Для оценки ритма сердца у детей с различным КВ-профилем проанализированы варианты ЧСС по данным ЭКГ с учётом возрастных нормативов (Таблица 28).

Таблица 28 – Распределение вариантов ЧСС по данным ЭКГ в зависимости от особенностей КВ профиля, n (%)

Вариант ЧСС (по перцентилям, с учётом возраста)	Дети с БЛД (n=81)		
	КВ-профиль (+), n=59	КВ-профиль (-), n=22	p
Нормокардия (5- 95-м перцентилем)	35 (59,3)	16 (72,7)	≥0,05
Брадикардия (≤ 5-го перцентиля)	15 (25,4)	4 (18,2)	≥0,05
Тахикардия (≥ 95 перцентиля)	9 (15,3)	2 (9,1)	≥0,05
Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений; перцентили — статистические показатели, отражающие положение значения ЧСС относительно возрастных нормативов; нормокардия (5- 95-м перцентилем)— ЧСС в пределах возрастной нормы; брадикардия (≤ 5-го перцентиля)— ЧСС ниже возрастных нормативных значений; тахикардия (≥ 95 перцентиля)— ЧСС выше возрастных нормативных значений; КВ-кардиоваскулярный			

Согласно таблице 28 по данным ЭКГ отклонения ЧСС чаще встречались у детей с КВ-профилем (+), однако статистически значимых различий не выявлено.

Нормокардия (ЧСС в пределах 5–95-го перцентиля) регистрировалась у 59,3% с КВ-профилем (+) и у 72,7% — при его отсутствии ($p \geq 0,05$).

Брадикардия (≤5-го перцентиля) и тахикардия (≥95-го перцентиля) встречались чаще в группе КВ-профиля (+), однако различия также были недостоверны ($p \geq 0,05$).

С учётом ограниченной информативности разовой ЭКГ для выявления эпизодических нарушений ритма далее проведено холтеровское мониторирование ЭКГ; основные ритмологические показатели представлены в таблицах 29–31.

Таблица 29 – Показатели ритма сердца по данным ХМ ЭКГ у детей в зависимости от особенностей КВ-профиля, n (%)

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
Средняя ЧСС за сутки, уд/мин Me (Q25–Q75)	91,3 (84–100)	89,4 (82–100)	≥0,05
Средняя ЧСС днём, уд/мин Me (Q25–Q75)	100,2 (93–108)	93 (83–101)	≥0,05
Средняя ЧСС ночью, уд/мин Me (Q25–Q75)	73,1 (59–88)	74,2 (53–80)	≥0,05
Минимальная ЧСС, уд/мин Me (Q25–Q75)	55 (50–62)	55 (50–61)	≥0,05
Максимальная ЧСС, уд/мин Me (Q25–Q75)	169 (159–177)	156 (149–162)	0,043
Циркадный индекс (день/ночь), Me (Q25–Q75)	1,35 (1,24–1,52)	1,31 (1,14–1,57)	≥0,05
Эпизоды синусовой аритмии, абс (%)	29 (49,2)	7 (31,8)	≥0,05
Количество эпизодов, (Q25–Q75)	396,5 (356,0–437,8)	268,5 (148–389)	≥0,05

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
Эпизоды днём, Me (Q25–Q75)	193,3 (171,5–215.0)	136,9 (60.5–213.2)	≥0,05
Эпизоды ночью, (Q25–Q75)	242,5 (222,8–262.2)	222,7 (77,4–367.9)	≥0,05
Значимая брадикардия, абс,(%)	8 (13,6)	1 (4.5)	≥0,05
ЧСС при брадикардии, (Q25–Q75)	50,5 (48,8–51.3)	47.6 (46.0–49.3)	≥0,05
% времени в брадикардии(Q25–Q75)	1,18 (1.1–1.25)	0.95 (0.8–1.1)	≥0,05
Синусовая тахикардия, абс (%)	12 (20.3)	2 (9.1)	≥0,05
ЧСС при тахикардии, Me (Q25–Q75)	172,0 (165,0–185,4)	148.0 (140,0–155,0)	0,032

Примечание: БЛД — бронхолёгочная дисплазия; КВ — кардиоваскулярный; ЧСС — частота сердечных сокращений; Me — медиана; Q25–Q75 — межквартильный размах (25-й и 75-й процентиля); абс (%) — абсолютное число случаев и их доля, выраженная в процентах; p — уровень статистической значимости различий между группами.

Таблица 30 – Предсердная активность и суправентрикулярная эктопия у детей в зависимости от особенностей КВ-профиля, n (%)

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
Предсердный ритм, абс (%)	19 (32,2)	1 (4,5)	0,011
Одиночные ПЭС, абс (%)	22 (37,3)	10 (45,5)	≥0,05
Парные ПЭС, абс (%)	21 (35,6)	9 (40,9)	≥0,05
Парные ПЭС — количество, (Q25–Q75)	3,38 (2,2–4,85)	2,45 (1,2–2,9)	0,042
Наджелудочковые экстрасистолы, абс (%)	21 (35,6)	8 (36,4)	≥0,05
Групповые экстрасистолы, абс (%)	28 (47,4)	9 (40,9)	≥0,05
Редкие экстрасистолы, абс (%)	7 (11,9)	1 (4,5)	≥0,05

Примечание:БЛД — бронхолёгочная дисплазия; КВ — кардиоваскулярный; ПЭС — предсердные экстрасистолы; абс (%) — абсолютное число случаев и их доля, выраженная в процентах; Q25–Q75 — межквартильный размах (25-й и 75-й процентиля); p — уровень статистической значимости различий между группами.

Таблица 31 – Желудочковые экстрасистолы и временные характеристики эктопии у детей в зависимости от особенностей КВ-профиля, n (%)

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		
	КВ-профиля (+) (n=59)	КВ-профиля (-) (n=22)	p
Одиночные ЖЭС, абс (%)	27 (45,7)	3 (13,6)	0,008
НЖЭС — количество, (Q25–Q75)	4,1 (3,5–5,2)	2,6 (1,3–4,0)	0,043
Частые экстрасистолы утром, абс (%)	7 (11,9)	2 (9,1)	≥0,05
Частые экстрасистолы вечером, абс (%)	4 (6,8)	1 (4,5)	≥0,05
Утренние экстрасистолы —	6,2	5,3	≥0,05

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		
	КВ-профиля (+) (n=59)	КВ-профиля (-) (n=22)	p
время, (Q25–Q75)	(5,4–7,1)	(5,1–5,5)	
Вечерние экстрасистолы — время, (Q25–Q75)	20,8 (19,1–22,5)	19,1 (18,9–19,3)	≥0,05
Примечание: БЛД — бронхолёгочная дисплазия; КВ — кардиоваскулярный; ЖЭС — желудочковые экстрасистолы; НЖЭС — наджелудочковые экстрасистолы; абс (%) — абсолютное число наблюдений и их доля, выраженная в процентах; Q25–Q75 — межквартильный размах (25-й и 75-й процентиля); p — уровень статистической значимости различий между группами.			

По данным ХМ-ЭКГ (Таблицы 29–31) межгрупповые различия выявлены по ЧСС при предсердном ритме ($p=0,011$), числу парных наджелудочковых экстрасистол ($p=0,042$), частоте одиночных желудочковых экстрасистол ($p=0,008$), общему числу наджелудочковых экстрасистол ($p=0,043$) и ЧСС в эпизодах тахикардии ($p=0,032$). Базовые показатели частоты сердечных сокращений (средняя ЧСС за сутки, днём и ночью, минимальная ЧСС и циркадный индекс) статистически значимо не различались между группами ($p>0,05$), за исключением более высокой максимальной ЧСС у детей с КВ-профилем (+) ($p=0,043$). По остальным ритмологическим показателям различий не выявлено ($p\geq 0,05$). Далее выполнены клинический осмотр и оценка физического и нервно-психического развития.

Клиническая характеристика и анализ жалоб с учётом КВ-профиля. Клинический осмотр проведён в рамках рутинной педиатрической практики; результаты представлены в таблице 32 отражающей наиболее частые физикальные и антропометрические признаки у детей 5-ти летнего возраста.

Таблица 32 – Клиническая характеристика и жалобы у детей 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)	1 (4,5)	≥0,05
Истощаемость внимания абс (%)	22 (37,2)	9 (40,9)	≥0,05
Астенический тип телосложения абс (%)	40 (68)	11 (50)	≥0,05
Бледность кожных покровов абс (%)	8 (14)	2 (9,0)	≥0,05
Сухость кожи абс (%)	6 (10)	4 (18,1)	≥0,05
Снижение ПЖК абс (%)	53 (90)	4 (18)	I и II=0,001
Реактивные шейные лимфоузлы* абс (%)	11 (18)	7 (31,8)	≥0,05
Плоско-вальгусная стопа абс (%)	13 (22,0)	5 (22,7)	≥0,05
Нарушения осанки абс (%)	6 (10)	7 (31,8)	I и II=0,019

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
Ослабление дыхания в базальных отделах абс (%)	6 (10)	1 (4,5)	$\geq 0,05$
Функциональный систолический шум абс (%)	19 (32,2)	6 (27,2)	$\geq 0,05$
ЧСС лёжа, уд/мин (Q25–Q75)	95,5 (84,5 – 102,3)	87,0 [81,2 – 100,0]	$\geq 0,05$
ЧСС стоя, уд/мин (Q25–Q75)	125,0 (117,5 – 130,0)	114,4 [107 – 125]	$\geq 0,05$
Брадикардия лёжа, (\leq 5-го перцентиля) абс (%)	65,0 (59,0 – 75,0)	64,5 [59 – 67]	$\geq 0,05$
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)	$\geq 0,05$
Высокое нормальное АД, абс (%) 90–95 перцентилей	27 (45,7)	3 (13,6)	0,0082
Артериальная гипертензия, абс (%) \geq 95 перцентиля	0 (0,0)	0 (0,0)	$\geq 0,05$
Гипотензия, п (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	$\geq 0,05$
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>			

По данным таблицы 32, у детей с КВ-профилем (+) чаще выявлялись признаки дефицитарного соматического статуса, астеническое телосложение, а также моторная неловкость, нарушения осанки и сниженный аппетит. Утомляемость и истощаемость внимания отмечались с сопоставимой частотой в обеих группах; кожные, ортопедические и аускультативные признаки не различались. Выраженность клинических проявлений варьировала в зависимости от тяжести перенесённой БЛД, однако сам факт их наличия не зависел от степени тяжести заболевания; клинические проявления регистрировались при всех степенях тяжести БЛД.

Для сопоставления клинического статуса с сосудисто-кардиальными фенотипами результаты представлены в таблице 33

Таблица 33 – Клинические особенности и жалобы у детей 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)	
Снижение подкожно-жировой клетчатки	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

По данным таблицы 33, выраженность астенических, нейровегетативных и нутритивных проявлений нарастала от фенотипа I к фенотипу III. Градиент клинических признаков представлен на тепловой карте (Рисунок 8).

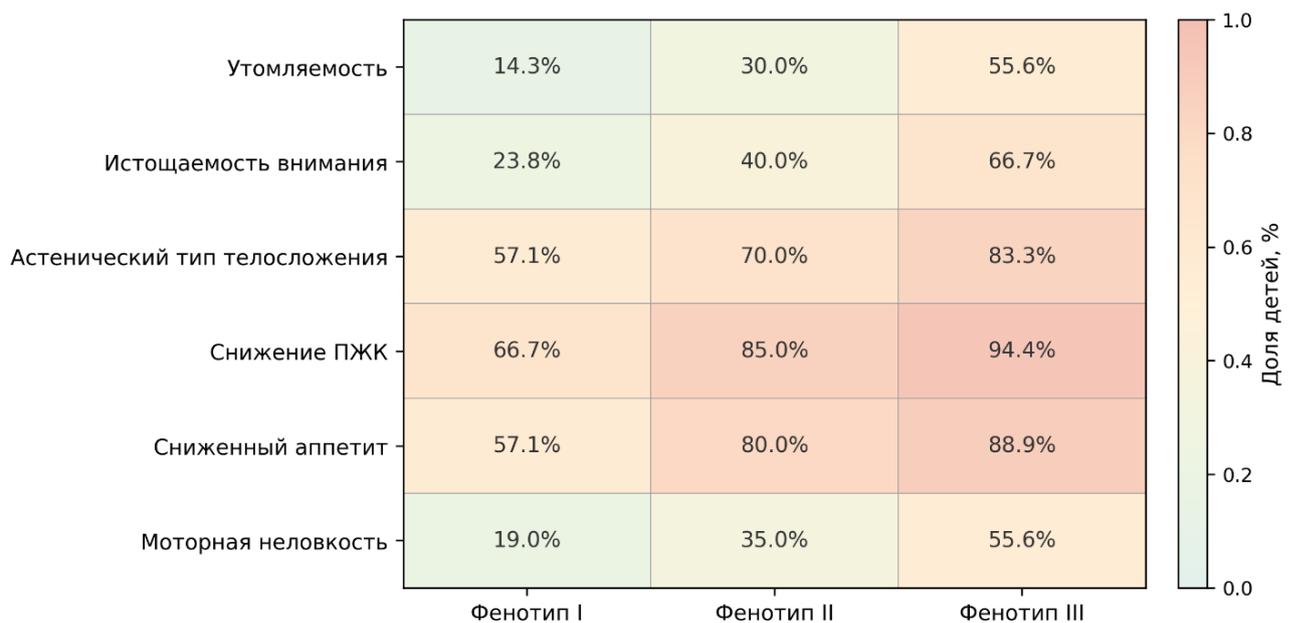


Рисунок 8 – Распределение клинических признаков у детей с БЛД в анамнезе с различными фенотипами в возрасте 5-ти лет

На рисунке 8 показан последовательный градиент клинических проявлений от фенотипа I к фенотипу III. Наиболее выраженные различия отмечены для утомляемости, истощаемости внимания, снижения подкожно-жировой клетчатки, сниженного аппетита и моторной неловкости (I–III $p < 0,023$). Частота астенического типа телосложения была выше, однако различия не достигли статистической значимости ($p=0,08$).

Абсолютные значения показателей не выходили за пределы возрастных норм, что позволяет рассматривать фенотип III как вариант с большей функциональной нагрузкой. Оценка физического развития выполнялась по WHO Anthro (Таблица 34).

Таблица 34 – Показатели физического развития детей (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	-0,42	0,41
Длина тела к возрасту (Z-score)	-2,83	-2,47	0,045
Масса тела к возрасту (Z-score)	-2,50	-1,95	0,021
Масса тела к длине (Z-score)	-0,97	-0,50	0,38
Примечания 1. КВ –кардиоваскулярная; Z-score – стандартное отклонение относительно возрастных нормативов; КВ – кардиоваскулярный. 2. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$.			

Согласно таблице 34, у детей, перенесших БЛД с КВ-профилем (+), отмечалось статистически значимое снижение длины и массы тела к возрасту при отсутствии различий по ИМТ и массе тела к длине, наиболее выраженное при тяжёлой БЛД ($p < 0,05$).

Оценка нервно-психического развития проводилась по календарному возрасту (Ме 60 месяцев; Q25–Q75: 59–61).

У детей с КВ-профилем (+) в 5 лет отмечалось снижение показателей мелкой моторики, социального развития и когнитивных навыков ($p < 0,05$) при отсутствии различий по крупной моторике и речи.

По данным DDST-II и шкалы Гриффитс [195] большинство детей соответствовали возрастным нормам (Таблица 35).

Таблица 35 – Показатели психомоторного развития детей в зависимости от особенностей КВ-профиля

Показатель (мес)	Дети с БЛД (n=81)		
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
Крупная моторика	60	60	$\geq 0,05$
Мелкая моторика	58	60	0,032
Речевое развитие	60	61	$\geq 0,05$
Социальное развитие	59	60	0,041
Когнитивные навыки	59	60	0,039
Примечания 1. БЛД – бронхолёгочная дисплазия; КВ –кардиоваскулярный Z-score – стандартизированное отклонение от возрастной нормы; p – уровень статистической значимости. 2. Значения представлены в месяцах. 3. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.			

По данным таблицы 35 сравнительного анализа показателей психомоторного развития в возрасте 5-ти лет установлено, что у детей с БЛД при наличии КВ-профиля (+) выявлялись более выраженные отклонения по ряду параметров развития по сравнению с детьми без КВ-профиля.

Статистически значимые различия получены по показателям мелкой моторики ($p=0,032$), социального развития ($p=0,041$) и когнитивных навыков ($p=0,039$), где у детей с КВ-профилем (+) значения были ниже. Различия по крупной моторике ($p>0,05$) и речевому развитию ($p>0,05$) статистической значимости не достигли.

Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие КВ-профиля у детей с БЛД ассоциируется преимущественно с нарушениями тонкой моторики, когнитивных и социально-адаптационных функций при относительной сохранности базовых моторных и речевых навыков.

Наряду с выявленными особенностями психомоторного развития у детей с БЛД проведена оценка функционального состояния дыхательной системы по данным спирометрии (Таблица 36).

Таблица 36 – Результаты спирометрии у детей в зависимости от особенностей КВ-профиля ($n=81$)

Показатель	Дети с БЛД ($n=81$)		
	КВ-профиль (+) ($n=59$)	КВ-профиль (-) ($n=22$)	p
ЖЕЛ (Q25–Q75)	76,98 (70,17–86,20)	77,8 (70,6–84,1)	0,042
ФЖЕЛ(Q25–Q75)	75,89 (69,33–82,67)	74,93 (65,4–85,5)	0,000
ОФВ ₁ (Q25–Q75)	74,83 (68,10–83,67)	76,43 (71,5–85,4)	0,001
МОС ₇₅ (Q25–Q75)	67,63 (60,90–77,23)	79,8 (74,7–86,9)	0,001
Примечания 1. БЛД – бронхолёгочная дисплазия; КВ– кардиоваскулярный. Значения представлены как медиана (Q25–Q75). ЖЕЛ – жизненная ёмкость лёгких; ФЖЕЛ – форсированная жизненная ёмкость лёгких; ОФВ ₁ – объём форсированного выдоха за 1 секунду; МОС ₇₅ – максимальная объёмная скорость на уровне 75% FVC. 2. Достоверными считались различия при $p < 0,05$.			

Согласно данным таблицы 36, у детей с КВ-профилем (+) выявлено достоверное снижение основных показателей спирометрии по сравнению с детьми с КВ-профилем (–), включая ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁ и МОС₇₅ ($p < 0,05$), что отражает наличие функциональных нарушений вентиляции лёгких преимущественно обструктивного характера.

Дополнительный анализ с учётом степени тяжести БЛД показал, что выраженность функциональных нарушений нарастает по мере увеличения тяжести заболевания: наиболее

низкие значения ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ₁ отмечены у детей с тяжёлой БЛД, тогда как при лёгкой и среднетяжёлой изменения носили менее выраженный характер.

Остальные параметры спирометрии между группами значимо не различались ($p \geq 0,05$). Полученные функциональные данные послужили основанием для анализа структурных изменений лёгочной ткани по данным КТ (Таблица 37).

Таблица 37 – Структурные паттерны по данным КТ у детей в зависимости от особенностей КВ-профиля

Паттерн изменений (компоненты)	Дети с БЛД (n=81)		p
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	
Эмфизематозно-буллёзные изменения			
Буллы >1 см, воздушные ловушки, мозаичная плотность паренхимы	15 (24,6)	4 (20)	0,003
Гипо- и гипервентиляционные нарушения			
Зоны гиповентиляции, неравномерная пневматизация, «матовое стекло»	20 (33,3)	6 (26,7)	0,004
Фиброзно-спаечные изменения			
Плевропульмональные спайки, адгезивные изменения, S1–2, участки фиброза	22 (36,8)	6 (26,7)	0,005
Ателектатические изменения			
Ателектазы	13 (22,8)	2 (6,7)	0,008
Примечания 1. БЛД – бронхолёгочная дисплазия; КВ – кардиоваскулярный. 2. Представлены укрупнённые паттерны структурных изменений по данным КТ. В каждый паттерн включены признаки, близкие по патогенезу. 3. Различия между детьми с БЛД и КВ-дисфункцией и контрольной группой считались статистически значимыми при $p < 0,05$. 4. Редкие изменения (утолщение стенок бронхов, субплевральные очаги, уменьшение объёма лёгкого) статистически значимо не различались ($p \geq 0,05$).			

По данным таблицы 37, у детей с КВ-профилем (+) выявлено достоверно чаще формирование эмфизематозно-буллёзных, гипо- и гипервентиляционных, а также фиброзно-спаечных изменений лёгких по сравнению с группой КВ-профиля (-) ($p < 0,01$). Ателектатические изменения также встречались значимо чаще в группе КВ-профиля (+) ($p = 0,008$). Редкие локальные признаки по данным КТ, включая утолщение стенок бронхов, субплевральные очаги и уменьшение объёма лёгкого, статистически значимых различий между группами не имели ($p \geq 0,05$). Для наглядного представления связи между степенью тяжести БЛД, структурными изменениями лёгких по данным КТ и особенностями КВ-профиля (+) у детей данные были объединены в укрупнённые паттерны КТ-изменений. (Рисунок 9).

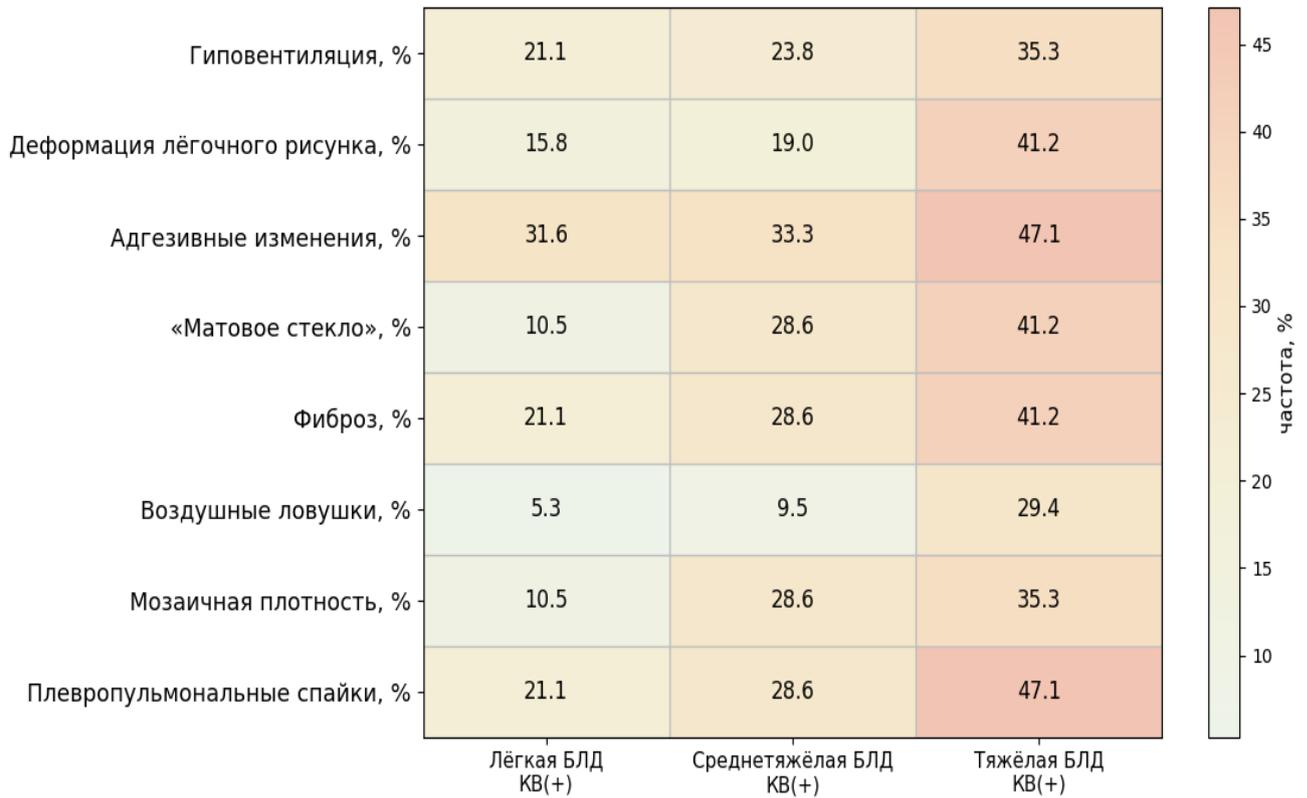


Рисунок 9 – Частота КТ-признаков после перенесенного БЛД на КТ лёгких у детей с КВ-профилем (+) в зависимости от степени тяжести заболевания

Как показано на рисунке 9, при сопоставлении КТ-признаков в лёгких у детей перенесших БЛД с показателями ССС выявляется их согласованная градиентная изменчивость в зависимости от степени тяжести БЛД.

У детей с лёгкой степенью БЛД и КВ-профилем (+) по данным КТ преимущественно отмечались вентиляционные изменения, что сочеталось с особенностями параметров суточного мониторирования АД: суточный САД — 100,5 мм рт. ст., доля non-dipper — 42,1%, максимальная ЧСС — 155 уд/мин.

При среднетяжёлой БЛД нарастала структурная неоднородность лёгочной ткани, сопровождавшаяся изменением параметров регуляции кровообращения: суточный и дневной САД — 103,2 и 107,5 мм рт. ст., доля non-dipper — 59,1%, максимальная ЧСС — 160 уд/мин.

У детей с тяжёлой БЛД регистрировались КТ-паттерны с большей структурной сложностью и наивысшие значения показателей кардиоваскулярной регуляции в пределах возрастной нормы: суточный САД — 105,0 мм рт. ст., доля non-dipper — 72,2%, максимальная ЧСС — 165 уд/мин.

Усиление структурных КТ-изменений лёгких по мере утяжеления БЛД сопровождается параллельным нарастанием нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы, что подтверждает их сопряжённость в рамках единого кардиоваскулярного профиля.

С учётом данных раннего периода, когда у детей с БЛД нередко отмечались анемия и тромбоцитоз, была проведена оценка ключевых показателей периферической крови. Целью анализа явилась оценка динамики показателей к возрасту 5-ти лет (Таблица 38).

Таблица 38 – Показатели периферической крови у детей в зависимости от особенностей КВ-профиля

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
Гемоглобин, г/л(Q25–Q75)	118 (113–123)	121,8 (117–127)	$\geq 0,05$
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (Q25–Q75)	315 (290–380)	288 (233–348)	0,010
Примечание: БЛД – бронхолёгочная дисплазия; КВ—кардиоваскулярный.			

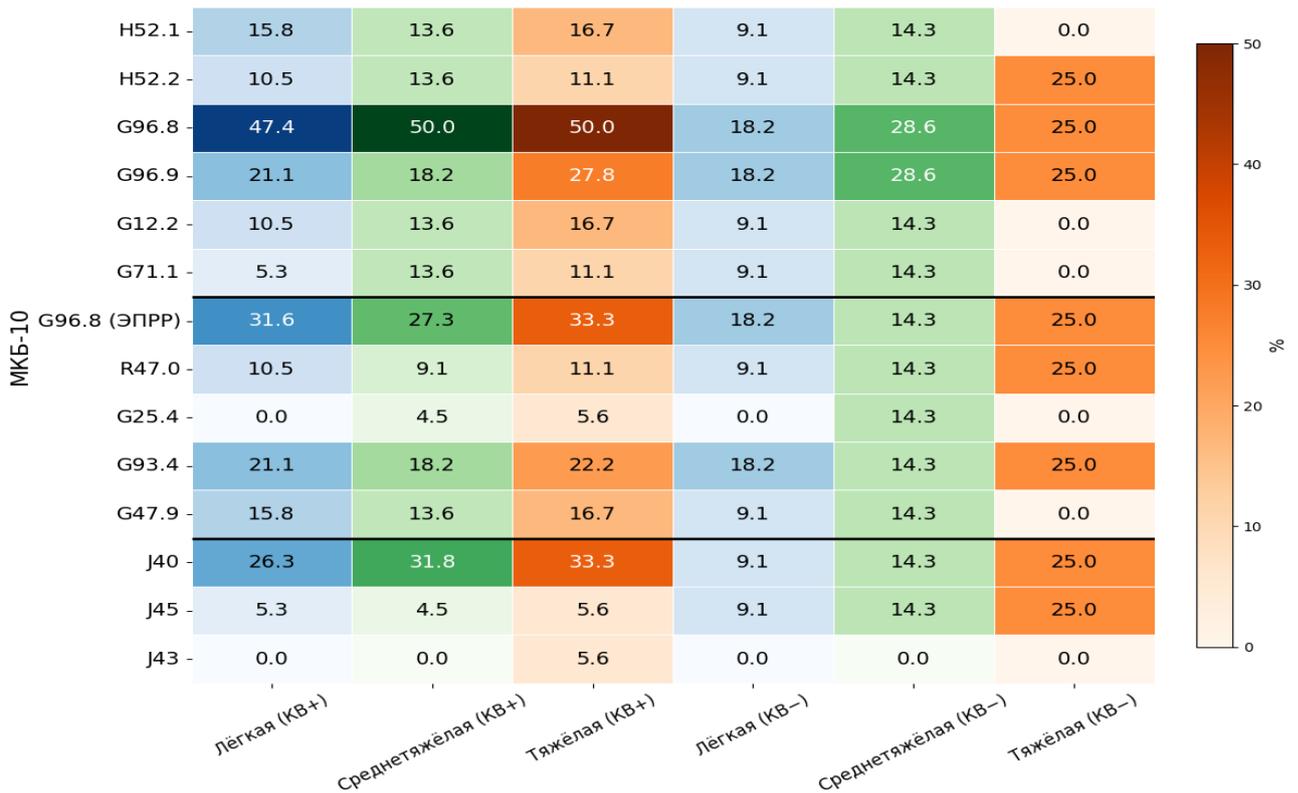
Согласно данным таблицы 38, уровень гемоглобина у детей с КВ-профилем (+) не отличался от группы КВ-профиля (-) и находился в пределах референсных значений ($p > 0,05$).

В то же время у детей с КВ-профилем (+) отмечено достоверное повышение количества тромбоцитов по сравнению с группой КВ-профиля (-) ($p = 0,01$).

При анализе с учётом степени тяжести БЛД статистически значимые различия по уровню тромбоцитов выявлены только между группой тяжёлой БЛД и контрольной группой КВ-профиля (-) ($p = 0,01$); в подгруппах лёгкой и среднетяжёлой БЛД различия отсутствовали ($p \geq 0,05$).

Показатели кислотно-щелочного состояния (pH, pCO₂, pO₂, SO₂, BE), а также результаты ФГДС и УЗИ почек не выявили клинически и статистически значимых различий между группами ($p \geq 0,05$) и не включались в дальнейший анализ.

Для оценки структуры хронической соматической заболеваемости в возрасте 5-ти лет был проведён анализ сопутствующих офтальмологических, неврологических и респираторных нарушений, результаты которого представлены на рисунке 10.



Примечания

1. БЛД – бронхолёгочная дисплазия; KB – кардиоваскулярный профиль; KB(+) – наличие кардиоваскулярных функциональных изменений; KB(-) – отсутствие кардиоваскулярных функциональных изменений; МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра. Коды МКБ-10: H52.1 – миопия; H52.2 – астигматизм; G96.8 – другие уточнённые поражения центральной нервной системы; G96.9 – поражение центральной нервной системы неуточнённое; G12.2 – псевдобульбарный синдром; G71.1 – миотонические расстройства; G96.8 (ЭППР) – энцефалопатия перинатального и раннего постнатального периода; R47.0 – алалия; G25.4 – гиперкинетические расстройства; G93.4 – энцефалопатия неуточнённая; G47.9 – расстройства сна неуточнённые; J40 – бронхит без уточнения как острый или хронический (в том числе с бронхообструктивным синдромом); J45 – бронхиальная астма; J43 – буллёзная эмфизема.

2. Числовые значения на рисунке представлены в процентах (%).

3. Интенсивность цвета соответствует % (для каждого цветового семейства отдельно)

4. В неврологическом блоке исходы разделены на две группы: выше разделительной линии – органическое поражение центральной нервной системы (G96.8, G96.9, G12.2, G71.1); ниже разделительной линии – расстройства центральной нервной системы нейроразвитийного характера (РЦОН, нарушения развития: ЗППР, R47.0, G25.4).

Рисунок 10 – Структура сопутствующих заболеваний у детей перенесших БЛД в зависимости от степени тяжести заболевания и KB-профиля

На рисунке 10 представлено распределение органных исходов по МКБ-10 у детей, перенесших БЛД, с учётом KB (+) и KB (-) и степени тяжести заболевания. При лёгкой и среднетяжёлой степени БЛД выраженных различий в структуре офтальмологических, неврологических и респираторных исходов между группами KB (+) и KB (-) не выявлено.

При тяжёлой степени БЛД отмечается увеличение доли неврологических исходов, преимущественно за счёт диагнозов, отнесённых к органическому поражению центральной нервной системы, особенно в группе КВ (+).

Оценка качества жизни детей с использованием международного валидизированного опросника PedsQL™ 4.0. В нашем исследовании выполнена оценка качества жизни детей в возрасте 5-ти лет с использованием стандартизированного инструмента PedsQL™ (Pediatric Quality of Life Inventory).

Форма опросника, использованная в работе, представлена в Приложении. Показатели детской версии PedsQL™ приведены в таблице 39.

Таблица 39 – Показатели качества жизни (PedsQL, детская версия) у детей 5-ти лет в зависимости от особенностей КВ-профиля

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		p
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	
Физическое функционирование	77,5 (67,5–87,5)	90,0 (82,5–95,0)	0,04*
Эмоциональное функционирование	82,5 (72,5–90,0)	90,0 (82,5–95,0)	≥0,05
Социальное функционирование	77,5 (67,5–85,0)	87,5 (80,0–92,5)	≥0,05
Примечание: БЛД – бронхолёгочная дисплазия; КВ-дисфункция – кардиоваскулярная дисфункция.			

У детей с КВ-профилем (+) по данным (Таблица 39) показатели физического функционирования были статистически значимо ниже, чем у пациентов с КВ-профилем (-) (p = 0,04). Различий по эмоциональному и социальному функционированию между группами не выявлено. В таблице 40 представлены результаты оценки качества жизни детей с БЛД по родительской форме опросника PedsQL™.

Таблица 40 – Показатели качества жизни (PedsQL™ 4.0, родительская версия), баллы 0–100 (Q25–Q75) у детей в зависимости от особенностей КВ-профиля

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		p
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	
Физическое функционирование	47,5 (35,0–57,5)	77,5 (67,5–85,0)	0,031
Эмоциональное функционирование	55,0 (45,0–65,0)	80,0 (72,5–87,5)	0,04
Социальное функционирование	52,5 (42,5–62,5)	77,5 (70,0–85,0)	0,025
Примечание: БЛД – бронхолёгочная дисплазия; КВ-дисфункция – кардиоваскулярная дисфункция.			

Из данных (Таблица 40) следует, что у детей 5-ти лет при наличии КВ-профиля (+) показатели физического функционирования были статистически значимо ниже по сравнению с группой КВ-профиля (-): 47,5 (35,0–57,5) против 77,5 (67,5–85,0) балла (p = 0,031). Аналогично, по данным родительской версии опросника PedsQL™, у детей с КВ-профилем (+) отмечались

более низкие показатели эмоционального и социального функционирования по сравнению с группой КВ-профиля (-) ($p < 0,05$).

Анализ физического функционирования в зависимости от степени тяжести БЛД показал нарастание функциональных ограничений по мере увеличения тяжести заболевания: от 85,0 (75,0–92,5) балла при лёгкой БЛД до 67,5 (57,5–77,5) балла при тяжёлой БЛД, с достоверными различиями между лёгкой и тяжёлой степенью ($p = 0,04$).

По данным родительской версии PedsQL™ дети с БЛД и КВ-профилем (+) имели статистически значимо более низкие показатели качества жизни по всем основным доменам — физическому, эмоциональному и социальному функционированию — по сравнению с детьми без КВ-профиля (-).

Резюме

У детей, перенёсших БЛД, к 5-ти летнему возрасту формируется неоднородный КВ-профиль, отражающий особенности автономной регуляции, суточной вариабельности артериального давления и сердечного ритма.

В группе КВ-профиля (+) чаще были представлены дети, перенесшие среднетяжёлую и тяжёлую степень БЛД, тогда как в группе КВ-профиля (-) преобладала лёгкая степень заболевания. У детей с КВ-профилем (+), перенёсших среднетяжёлую и тяжёлую степень БЛД, отмечались более высокие значения суточного САД и максимальной ЧСС по сравнению с лёгкой степенью тяжести при сопоставимой доле профиля non-dipper; в группе КВ-профиля (-) зависимости показателей сердечно-сосудистой регуляции от степени тяжести БЛД не выявлено.

Фенотипизация на основе данных СМАД, ЭКГ, ХМ-ЭКГ и ЭхоКГ выявила неоднородность внутри группы КВ-профиля (+) с выделением вариантов от преимущественно регуляторных до функционально напряжённых и дезадаптивных.

При этом показатели глобальной систолической функции ЛЖ у детей с БЛД в целом оставались сохранёнными. Вместе с тем, в группе КВ-профиля (+) выявлены более низкие значения ФУ и УО, что при сохранённой ФВ может отражать ранние признаки изменения геометрии и механики сокращения ЛЖ. Данный тип перестройки может рассматриваться как адаптационно-компенсаторный механизм, предшествующий формированию более выраженных функциональных и регуляторных нарушений сердечно-сосудистой системы.

С увеличением тяжести перенесённой БЛД нарастали функциональные ограничения: показатели физической активности по PedsQL снижались с 77,5 (67,5–85,0) балла при более лёгком течении до 47,5 (35,0–57,5) балла при более тяжёлом ($p=0,04$); минимальные значения ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ОФВ₁ отмечены у детей, перенёсших тяжёлую БЛД. По мере утяжеления БЛД

КТ-картина характеризовалась увеличением структурной неоднородности лёгочной ткани преимущественно минимальном характере остаточных изменений.

Повышение уровня тромбоцитов выявлено только у детей с тяжёлой БЛД по сравнению с контрольной группой КВ-профиля (-) ($p=0,01$). При тяжёлой БЛД увеличивалась доля неврологических исходов, преимущественно за счёт органического поражения ЦНС, особенно в группе КВ-профиля (+).

Тяжесть БЛД формирует градиент соматических, дыхательных и регуляторных особенностей, модифицируя фенотипическую реализацию кардиоваскулярного профиля, который к 5-ти летнему возрасту выявляется у 72,8% детей. Фенотипический подход обосновывает дифференцированное динамическое наблюдение.

3.3 Взаимосвязь ранних клинико-функциональных показателей у детей с БЛД (4,5 месяца; 2 года) с фенотипами сердечно-сосудистой адаптации

Интегративный этап работы был направлен на сопоставление ранних клинико-функциональных характеристик детей с БЛД в возрасте 4,5 месяца с фенотипами сосудисто-кардиального состояния, определёнными к 5-ти годам. Особенности КВ-профиля, выделенные в 4,5 месяца, рассматривались как ранний индикатор неблагоприятной сосудисто-кардиальной уязвимости и потенциального риска последующей дисфункции.

3.3.1 Сравнительная характеристика детей с БЛД с КВ-профилем (+) и КВ-профилем (-) в возрасте 4,5 месяцев

На данном этапе были проанализированы параметры, характеризующие течение беременности и родов, неонатального периода, показатели сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также статус ребёнка с позиции наличия или отсутствия особенностей КВ-профиля. Обобщённые данные представлены в таблице 41.

Таблица 41 – Общая характеристика пациентов в возрасте 4,5 месяца и социальный статус семьи в группах сравнения ($n=81$)

Показатель	Дети с БЛД ($n=81$)		p
	КВ-профиль (+) ($n=59$)	КВ-профиль (-) ($n=22$)	
<i>Демографические характеристики ребёнка</i>			
Срок гестации (недель) Q25–Q75	28 (28–28)	28 (28–29)	
Мальчики, абс. (%)	39 (66,1)	7 (31,8)	0,006
Девочки, абс. (%)	20 (33,9)	15 (68,2)	0,006
<i>Социально-экономический статус семьи</i>			
Отец работает, абс. (%)	46 (78,0)	17 (77,3)	$\geq 0,05$
Мать работает, абс. (%)	31 (52,5)	12 (54,5)	$\geq 0,05$

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		p
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	
Оба родителя не работают, абс. (%)	7 (11,9)	1 (4,5)	$\geq 0,05$
Поведенческие и средовые факторы риска в семье			
Никотинозависимость (мать), абс. (%)	12 (20,3)	5 (22,7)	$\geq 0,05$
Никотинозависимость, электронные сигареты (отец), абс. (%)	38 (64,4%)	7 (31,8%)	0,009
Примечание: БЛД – бронхолёгочная дисплазия; КВ- кардиоваскулярный; Q25–Q75 – интерквартильный размах (25-й–75-й перцентили).			

По данным таблицы 41 установлено, что срок гестации в группах не различался ($p > 0,05$). Существенных различий по занятости родителей также не выявлено. В группе КВ-профиля (+) достоверно чаще встречались мальчики — 66,1% против 31,8% ($p = 0,006$) и никотинозависимость отца ($p = 0,009$).

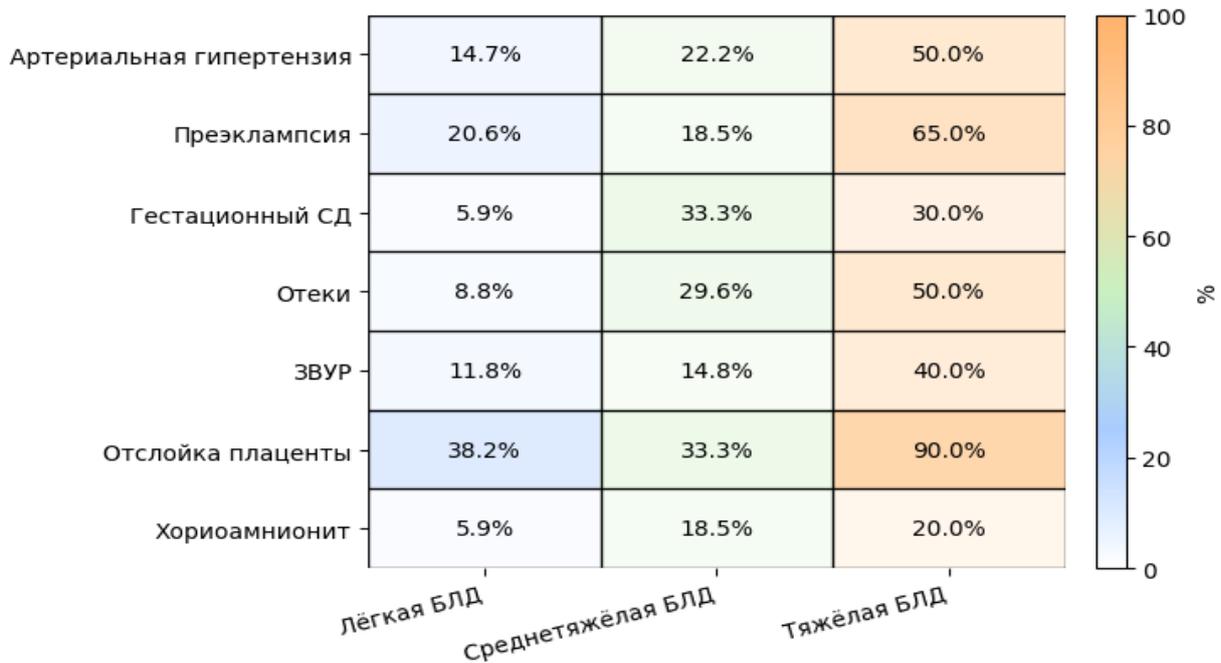
Далее проведён анализ антенатальных факторов, потенциально связанных с формированием КВ- профиля (+) (Таблица 42).

Таблица 42 – Ретроспективный анализ особенностей антенатального анамнеза в группах сравнения (n=81)

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		p
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	
Особенности ведения беременности			
Матери, вставшие на учет в женскую консультацию, абс. (%)	45 (76,3)	21 (95,5)	0,049
Срок постановки на учет (недели) (Q25–Q75)	13,0 (10–14)	10,0 (9–12)	0,002
Профилактика стероидами, абс. (%)	47 (79,7)	12 (54,5)	0,024
Инфекционные и воспалительные факторы			
Хориамнионит, абс. (%)	8 (13,6)	3 (13,6)	$\geq 0,05$
Сифилис в анамнезе у матери, абс. (%)	2 (3,4)	2 (9,1)	$\geq 0,05$
Вульвовагинит во время беременности, абс. (%)	11 (18,6)	5 (22,7)	$\geq 0,05$
Вирусный гепатит В у матери, абс. (%)	6 (10,2)	4 (18,2)	$\geq 0,05$
Наркомания у матери, абс. (%)	5 (8,5)	1 (4,5)	$\geq 0,05$
Акушерские осложнения			
Артериальная гипертензия у матери, абс. (%)	15 (25,4)	5 (22,7)	$\geq 0,05$
Отеки у матери во время беременности, абс. (%)	13 (27,1)	4 (18,2)	$\geq 0,05$
ЗВУР, абс. (%)	18 (30,5)	2 (9,1)	0,047
Отслойка плаценты, абс. (%)	20 (33,9)	10 (45,5)	$\geq 0,05$
Примечание: БЛД – бронхолёгочная дисплазия; КВ— кардиоваскулярный; Q25–Q75 – интерквартильный размах (25-й–75-й перцентили).			

Согласно таблице 42, в группе детей с КВ-профилем (+) реже отмечалось своевременное обращение матерей в женскую консультацию — 76,3% против 95,5% в группе КВ-профиля (–)

($p=0,049$); срок постановки на учёт был больше — 13 недель против 10 ($p=0,002$). Профилактика антенатальными глюкокортикостероидами проводилась чаще — 79,7% против 54,5% ($p=0,024$). Среди акушерских осложнений значимые различия выявлены по частоте ЗВУР — 30,5% против 9,1% ($p=0,047$). По остальным антенатальным факторам статистически значимых различий не установлено. На рисунке 11 представлена частота основных антенатальных и акушерских факторов риска у матерей детей с БЛД в зависимости от степени тяжести заболевания в возрасте 4,5 месяца.



Примечание: БЛД – бронхиальная дисплазия; АГ – артериальная гипертензия; ПЭ – преэклампсия; ГСД – гестационный сахарный диабет; ЗВУР – задержка внутриутробного развития; хориоамнионит – воспаление оболочек плодного яйца.

Рисунок 11 – Частота основных антенатальных и акушерских факторов риска у матерей детей с БЛД в зависимости от степени тяжести заболевания (возраст 4,5 месяца)

Согласно рисунку 11, по мере увеличения степени тяжести БЛД отмечается рост частоты АГ у матери (с 14,7% при лёгкой форме до 22,2% при среднетяжёлой и 50,0% при тяжёлой), преэклампсии (с 20,6% до 18,5% и 65,0% соответственно), отёков во время беременности (с 8,8% до 29,6% и 50,0%) и отслойки плаценты (с 38,2% до 33,3% и 90,0%).

Частота ЗВУР увеличивалась от 11,8% при лёгкой БЛД до 40,0% при тяжёлой. Гестационный сахарный диабет чаще встречался при среднетяжёлой (33,3%) и тяжёлой БЛД (30,0%). Хориоамнионит выявлялся реже и демонстрировал менее выраженную зависимость от степени тяжести.

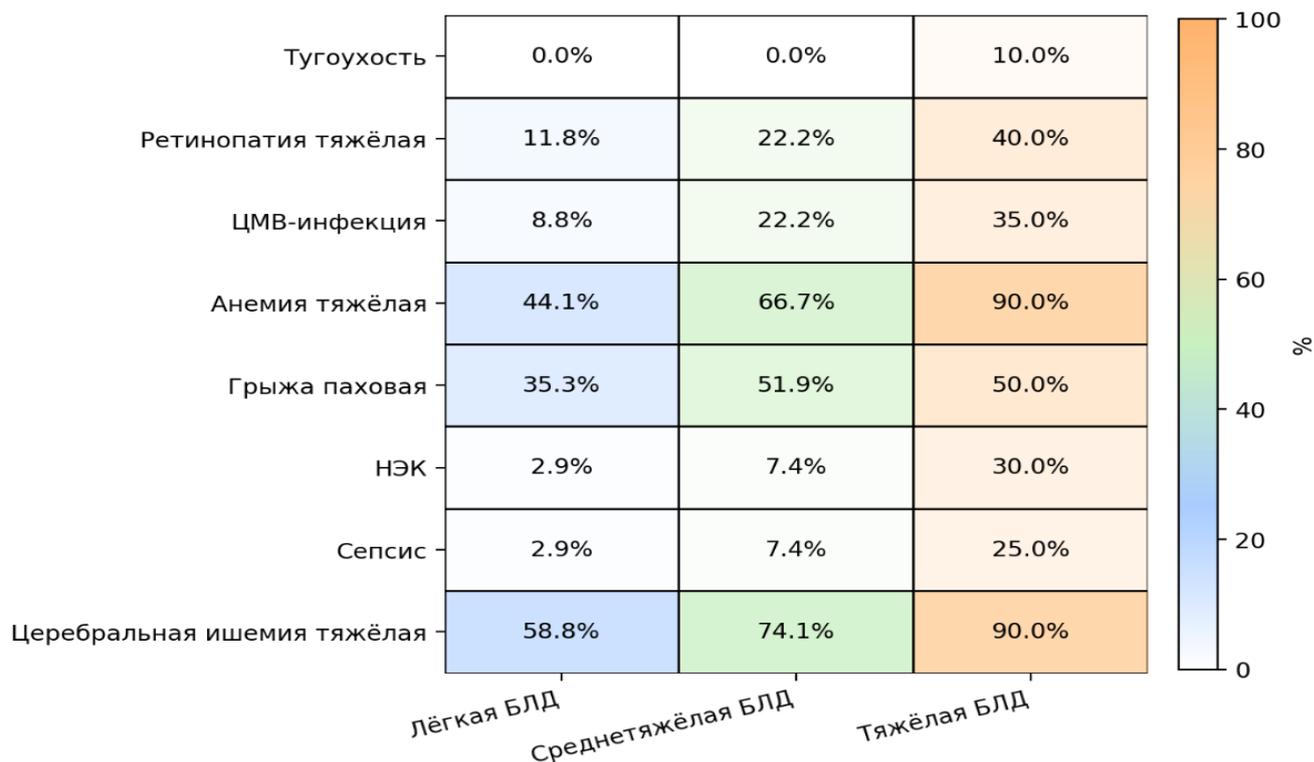
Далее проведена оценка неонатальных осложнений, различия по которым представлены в таблице 43.

Таблица 43 – Неонатальные осложнения у детей с БЛД в зависимости от характеристики КВ-профиля (n=81)

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		p
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	
<i>Слуховые и офтальмологические осложнения</i>			
Группа риска по тугоухости	9 (15,2)	4 (18,1)	≥0,05
Ретинопатия средней степени	13 (22,0)	6 (27,2)	≥0,05
Ретинопатия тяжёлой степени	24 (40,7)	2 (9,1)	0,007
Лазерокоагуляция сетчатки	12 (20,3)	2 (9,1)	≥0,05
<i>Инфекционно-воспалительные и метаболические осложнения</i>			
ЦМВ-инфекция	9 (15,3)	3 (13,6)	≥0,05
Анемия тяжёлая	40 (67,8)	11 (50,0)	0,049
Гипербилирубинемия	13 (22,0)	3 (13,6)	≥0,05
Лактазная недостаточность	6 (10,2)	0 (0,0)	≥0,05
<i>Желудочно-кишечные осложнения и хирургические состояния</i>			
Паховая грыжа	28 (47,5)	9 (40,9)	≥0,05
Кишечная непроходимость	4 (6,8)	1 (4,5)	≥0,05
НЭК	4 (6,8)	2 (9,1)	≥0,05
<i>Респираторные и системные осложнения периода новорождённости</i>			
Лёгочное кровотечение	5 (8,5)	0 (0,0)	≥0,05
Пневмония	5 (8,5)	0 (0,0)	≥0,05
Отеки (неонатальные, системные)	9 (15,2)	3 (13,6)	≥0,05
<i>Неврологические осложнения и гипоксически-ишемические поражения</i>			
ГИЭ (P91.6)	58 (98,3)	20 (90,9)	≥0,05
Постгипоксическая кардиопатия	4 (6,8)	1 (4,5)	≥0,05
Примечание: БЛД – бронхолёгочная дисплазия; КВ- кардиоваскулярный; ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция; НЭК – некротизирующий энтероколит. ГИЭ – гипоксически-ишемическая энцефалопатия.			

Таблица 43 демонстрирует значимые различия по частоте тяжёлой ретинопатии — 40,7% в группе КВ-профиля (+) против 9,1% в группе КВ-профиля (-) (p=0,007). Среди метаболических нарушений чаще выявлялась тяжёлая анемия — 67,8% против 50,0% (p=0,049). По остальным неонатальным осложнениям статистически значимых различий не установлено.

На рисунке 12 представлена частота основных неонатальных осложнений у детей с БЛД в зависимости от степени тяжести заболевания.



Примечание: БЛД – бронхолёгочная дисплазия; ЦМВ – цитомегаловирусная инфекция; НЭК – некротизирующий энтероколит; остальные обозначения приведены в соответствии с клиническими диагнозами.

Рисунок 12 – Неонатальные осложнения при БЛД по степени тяжести

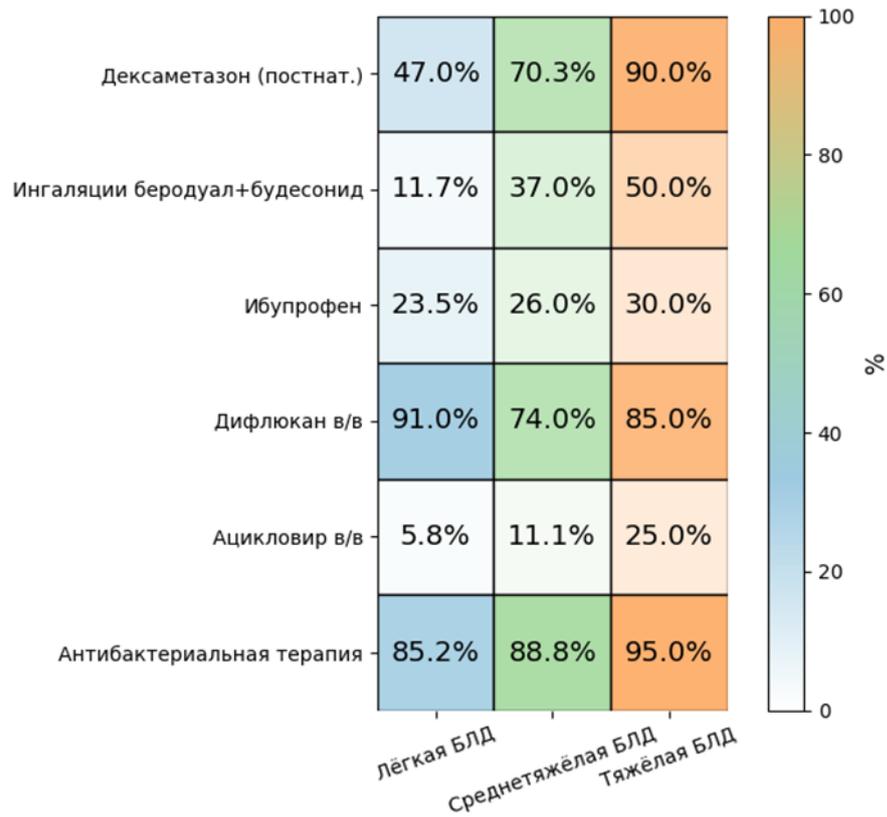
Исходя из рисунка 12, с увеличением степени тяжести БЛД возрастала частота тяжёлой ретинопатии (с 11,8% при лёгкой степени до 22,2% при среднетяжёлой и 40,0% при тяжёлой), ЦМВ-инфекции (с 8,8% до 22,2% и 35,0% соответственно), тяжёлой анемии (с 44,1% до 66,7% и 90,0%), НЭК (с 2,9% до 7,4% и 30,0%), сепсиса (с 2,9% до 7,4% и 25,0%), а также тяжёлой церебральной ишемии (с 58,8% до 74,1% и 90,0%). НЭК (с 2,9% при лёгкой степени БЛД до 7,4% при среднетяжёлой и 30,0% при тяжёлой степени заболевания), сепсиса (с 2,9% до 7,4% и 25,0% соответственно) и тяжёлой церебральной ишемии (с 58,8% до 74,1% и 90,0%). Частота паховой грыжи была высокой при среднетяжёлой и тяжёлой БЛД (51,9% и 50,0% соответственно). Тугоухость регистрировалась только в группе тяжёлой БЛД (10,0%).

Дополнительно были проанализированы клинические и неонатальные параметры, отражающие выраженность дыхательной недостаточности и потребность в интенсивной терапии в раннем периоде (Таблица 44).

Таблица 44 – Клинические и неонатальные характеристики детей в зависимости от особенностей КВ-профиля (n=81)

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		p
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	
Антропометрические показатели при рождении			
Масса при рождении, г (Q25–Q75)	970 (900–1070)	1020 (960–1280)	0,012
Длина при рождении, см (Q25–Q75)	35 (34–36)	36 (35–38)	0,015
Показатели респираторной поддержки и тяжести дыхательных нарушений			
ИВЛ, сутки (Q25–Q75)	9,0 (4–22)	5,0 (1–9,2)	0,018
ИВЛ, абс. (%)	55 (93,2)	19 (86,4)	≥0,05
СРАР, сутки (Q25–Q75)	13 (8–20)	8 (3–12)	≥0,05
Апноэ, абс. (%)	9 (15,3)	2 (9,1)	0,043
ДН-2, абс. (%)	7 (11,9)	7 (31,8)	0,035
ДН-3, абс. (%)	48 (81,4)	13 (59,1)	0,039
Терапия сурфактантом			
Введение сурфактанта, абс (%)	58 (98,3)	16 (72,7)	0,001
Повторное введение сурфактанта, абс. (%)	52 (88,1)	11 (50,0)	0,001
Доза сурфактанта, мг (Q25–Q75)*	170 (120–240)	120 (100–200)	0,005
Необходимость ≥2 доз, абс (%)	43 (72,9)	12 (54,5)	≥0,05
Глюкокортикоидная терапия			
Постнатальное применение дексаметазона, n (%)	46 (78,2%)	12 (54,5)	≥0,05
* Различия по суммарной дозе отражали особенности экспозиции терапии и не рассматривались как самостоятельный маркер тяжести.			
Примечание: БЛД – бронхолёгочная дисплазия; КВ-кардиоваскулярный; Q25–Q75 – интерквартильный размах; ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких; СРАР – постоянное положительное давление в дыхательных путях; ДН – дыхательная недостаточность.			

Данные таблицы 44 свидетельствуют, что у детей с КВ-профилем (+) масса и длина при рождении были ниже — 970 г против 1020 г ($p=0,012$) и 35 см против 36 см ($p=0,015$). Длительность ИВЛ была больше — 9 суток против 5 ($p=0,018$), апноэ встречались чаще — 15,3% против 9,1% ($p=0,043$). Частота ДН-II и ДН-III была выше (11,9% против 31,8%, $p=0,035$; 81,4% против 59,1%, $p=0,039$). Сурфактантная терапия характеризовалась большей клинической потребностью: введение применялось чаще — 98,3% против 72,7% ($p=0,001$), повторное введение — 88,1% против 50,0% ($p=0,001$). По остальным показателям различий не выявлено. На рисунке 13 представлена частота применения основных препаратов у детей с БЛД в зависимости от степени тяжести заболевания.



Примечание: БЛД – бронхолёгочная дисплазия; постнатальный дексаметазон – системная глюкокортикостероидная терапия; в/в – внутривенное введение; остальные обозначения соответствуют общепринятой клинической терминологии.

Рисунок 13 – Частота применения основных лекарственных препаратов у детей с БЛД в зависимости от степени тяжести заболевания

Согласно рисунку 13, частота медикаментозной терапии увеличивалась по мере нарастания тяжести БЛД. Дексаметазон применялся у 45% детей с лёгкой БЛД, 70% — со среднетяжёлой и 90% — с тяжёлой. Ингаляционная терапия (фиксированная комбинация фенотерола и ипратропия бромид; будесонид суспен-зия) — 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.

Завершающим этапом ретроспективного анализа стала оценка ранних кардиальных показателей, отражающих особенности постнатальной гемодинамики и созревания ССС (Таблица 45).

Таблица 45 – Показатели функциональной диагностики сердца у пациентов в сравниваемых группах в зависимости от особенностей КВ-профиля (n=81)

Показатель	Дети с БЛД (n=81)		p
	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	
Показатели ритма и реполяризации			
Синусовый ритм абс (%)	59 (100,0)	22 (100,0)	≥0,05
ЧСС (Q25–75)	187 (178–200)	187 (178–197)	≥0,05
Нарушение реполяризации миокарда абс (%)	6 (10,2)	2 (9,1)	≥0,05
Синдром ранней реполяризации желудочков абс (%)	8 (13,6)	0 (0,0)	≥0,05
Повышение активности миокарда правого желудочка абс (%)	3 (5,1)	0 (0,0)	≥0,05
Фетальные коммуникации и малые аномалии сердца			
ДХЛЖ абс (%)	58 (98,3)	22 (100)	≥0,05
ФОО абс (%)	52 (88,1)	0 (0,0)	0,001
ОАП абс (%)	19 (32,2)	0 (0,0)	0,003
ДМЖП абс (%)	4 (6,8)	2 (9,1)	≥0,05
Задержка закрытия фетальных коммуникаций абс (%)	1 (1,7)	0 (0,0)	≥0,05
Аневризма МПП абс (%)	2 (3,4)	1 (4,5)	≥0,05
Функциональное состояние миокарда и сердечная недостаточность			
Нагрузка на левые камеры сердца абс (%)	1 (1,7)	0 (0,0)	≥0,05
НК-0 абс (%)	2 (3,4)	0 (0,0)	≥0,05
НК-1 абс (%)	3 (5,1)	0 (0,0)	≥0,05
НК-2 А абс (%)	1 (1,7)	0 (0,0)	≥0,05
НК 2 Б абс (%)	1 (1,7)	0 (0,0)	≥0,05
Недостаточность митрального клапана абс (%)	2 (3,4)	0 (0,0)	≥0,05
Показатели лёгочной гемодинамики			
Стеноз ЛА* абс (%)	3 (5,1)	0 (0,0)	≥0,05
Расширение ЛА абс (%)	5 (8,5)	1 (4,5)	≥0,05
ЛГ абс (%)	3 (5,1)	0 (0,0)	≥0,05
Риск ЛГ абс (%)	2 (3,4)	0 (0,0)	≥0,05
Примечание: КВ-кардиоваскулярный. ДХЛЖ – дополнительная хорда левого желудочка; ФОО – функционирующее овальное окно; ОАП – открытый артериальный проток; ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки; МПП – межпредсердная перегородка; НК – степень сердечной недостаточности; ЛА – лёгочная артерия; ЛГ – лёгочная гипертензия.			

Как следует из таблицы 45 показатели ритма сердца и реполяризации между группами сопоставимы, статистически значимых различий не выявлено. Различия касались параметров ранней гемодинамической адаптации: ФОО — 88,1% в группе КВ-профиля (+) против 0% в

контроле ($p = 0,001$); ОАП — 32,2% против 0% соответственно ($p = 0,003$). При этом гемодинамически значимый открытый артериальный проток диагностирован у 12 (20,3%) детей группы КВ-профиля (+) и не встречался в контрольной группе ($p = 0,023$). Медикаментозное закрытие ибупрофеном проведено у 9 (15,2%) детей, хирургическая коррекция — у 3 (5,1%). По другим структурным параметрам сердца, показателям сократимости и признакам ЛГ различий не получено.

В неонатальном периоде медикаментозное закрытие ОАП (ибупрофен): лёгкая БЛД — 8 (42,1%), среднетяжёлая — 7 (33,3%), тяжёлая — 6 (35,3%). Хирургическое закрытие ОАП: 3 (15,8%), 7 (33,3%), 9 (52,9%) соответственно. Остальные пациенты выписаны с сохраняющимися фетальными коммуникациями по данным контрольной ЭхоКГ перед выпиской, что отражало особенности ранней постнатальной адаптации ССС.

В неонатальном периоде у части детей регистрировались эхокардиографические признаки транзиторного ускорения кровотока в ветвях легочной артерии, расширение её ствола, а также эхокардиографические признаки вероятной легочной гипертензии и признаки, потенциально ассоциированные с повышением давления в легочной артерии. Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p \geq 0,05$).

К возрасту 12 месяцев по данным Эхо-КГ указанные изменения не регистрировались.

Далее выполнено сопоставление перинатальных и неонатальных факторов между сосудисто-кардиальными фенотипами в 5 лет (Таблица 46).

Таблица 46 – Ранние перинатальные, неонатальные и гемодинамические характеристики у детей в возрасте 4,5 месяца в зависимости от фенотипа ($n=59$)

Показатель	Дети с БЛД ($n=59$)			Тренд / p
	Фенотип I ($n=21$)	Фенотип II ($n=20$)	Фенотип III ($n=18$)	
Демографические и семейные факторы				
Мужской пол, абс (%)	16 (76,2)	16 (80,0)	14 (77,8)	$\geq 0,05$
Никотинозависимость отца (эл. сигареты), абс (%)	18 (85,7%)	15 (75,0)	12 (66,7)	$\geq 0,05$
Течение беременности				
Поздняя постановка на учёт в ЖК, абс (%)	8 (85,7)	14 (70,0)	13 (72,2)	I и II=0,04 I и III=0,034
Срок постановки на учёт, нед (Q25–Q75)	12,0 (10–13)	13,5 (11–15)	14,0 (11–16)	I и III=0,012
Профилактика стероидами, n (%)	15 (71,4)	18 (90,0)	14 (77,8)	$\geq 0,05$
ЗВУР плода, n (%)	3 (14,3)	5 (25,0)	12 (66,7)	I и II=0,001 II и III=0,01

Показатель	Дети с БЛД (n=59)			Тренд / p
	Фенотип I (n=21)	Фенотип II (n=20)	Фенотип III (n=18)	
Антропометрия и респираторная адаптация при рождении				
Масса при рождении, г (Q25–Q75)	920 (860 - 980)	1000 (940 - 1080)	980 (900 - 1050)	I и II=0,009
Длина при рождении, см (Q25–Q75)	34 (33 - 35)	36 (35 - 37)	35 (34 - 36)	I и II=0,001
ИВЛ, сутки (Q25–Q75)	14,0 (8–25)	7,0 (3–16)	8,0 (4–18)	
Апноэ, абс (%)	5 (23.8)	2 (10.0)	4 (22,2)	≥0,05
ДН-II, абс (%)	2 (9.5)	3 (15.0)	9 (50.0)	I и II=0,015 II и III=0,042
ДН-III, абс (%)	19 (90.5)	16 (80.0)	13 (72.2)	≥0,05
Терапия сурфактантом				
Введение сурфактанта, абс (%)	21 (100%)	19 (95.0)	18 (100)	≥0,05
Повторное введение сурфактанта, абс (%)	20 (95.2%)	17 (85.0)	15 (83.3)	≥0,05
Доза сурфактанта, мг (Q25–Q75)	200 (160–260)	150 (120–200)	160 (120–220)	I и II=0,041 I и III=0,044
Неонатальные осложнения				
Ретинопатия тяжёлой степени, абс (%)	10 (47.6)	8 (40.0)	8 (44.4)	≥0,05
Анемия тяжёлая, абс (%)	12 (57.1)	15 (75.0)	13 (72.2)	≥0,05
ГИЭ, абс (%)	17 (80,9)	15 (75.0)	16 (88,8)	≥0,05
Ранняя сердечно-сосудистая гемодинамика				
ФОО, абс (%)	20 (95.2)	17 (85.0)	15 (83.3)	≥0,05
ОАП, абс (%)	5 (23.8)	6 (30.0)	8 (44.4)	≥0,05
Примечание: ЖК – женская консультация; ЗВУР – задержка внутриутробного роста; ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких; СРАР – постоянное положительное давление в дыхательных путях; ДН – дыхательная недостаточность; ФОО – функционирующее овальное окно; ОАП – открытый артериальный проток; ДХЛЖ – дополнительная хорда левого желудочка; МПП – межпредсердная перегородка; ЛА – лёгочная артерия.				

При сравнении ранних факторов между фенотипами (Таблица 46) статистически значимые различия показателей выявлены по ограниченному числу показателей. Поздняя постановка на учёт в ЖК чаще отмечалась у матерей детей фенотипа I по сравнению с фенотипами II и III (85,7% против 70,0% и 72,2%; $p < 0,05$). Частота ЗВУР возрастала от фенотипа I к фенотипу III (14,3%, 25,0% и 66,7%; $p < 0,01$). У детей фенотипа I длина и масса при рождении были ниже, чем у фенотипа II (34 см против 36 см, $p = 0,001$; 920 г против 1000 г, $p = 0,009$), и применялись более высокие дозы сурфактанта ($p < 0,05$). Для фенотипа III характерна более высокая частота ДН II степени (50,0% против 9,5% и 15,0%; $p < 0,05$). По остальным

показателям различий не выявлено. Фенотип I характеризуется респираторной незрелостью, фенотип III — ЗВУР и ДН II степени, фенотип II занимает промежуточное положение.

3.3.2 Ранние предикторы формирования КВ-особенностей у детей с БЛД и построение прогностической модели формирования КВ-профиля (+)

Для выявления факторов, ассоциированных с формированием КВ-профиля (+), была построена бинарная логистическая регрессионная модель. В качестве зависимой переменной использовали наличие КВ-профиля (0 — отсутствует, 1 — имеется). В анализ включены 81 ребёнок с полными данными.

Предикторы (независимые переменные)

В модель включены восемь неонатальных факторов, отражающих тяжесть раннего периода и особенности течения неонатальной адаптации:

- гестационный возраст при рождении (недели);
- пол: 0 — девочка, 1 — мальчик;
- длительность кислородотерапии (сутки);
- длительность ИВЛ (сутки);
- повторное введение сурфактанта (0 — нет, 1 — да);
- постнатальное применение дексаметазона (0 — нет, 1 — да);
- ретинопатия недоношенных III степени (0 — нет, 1 — да);
- внутрижелудочковое кровоизлияние II–III степени (0 — нет, 1 — да).

Модель оценивали методом максимального правдоподобия с расчётом β -коэффициентов, p -значений, отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала.

Однофакторный анализ. В однофакторном анализе наличие КВ-профиля (+) статистически значимо ассоциировалось с мужским полом, меньшим гестационным возрастом, длительной кислородотерапией, повторным введением сурфактанта, постнатальным применением дексаметазона и ретинопатией III степени.

Многофакторная модель. После включения всех факторов в многофакторную модель формирования КВ-профиля (+), статистически значимыми предикторами КВ-профиля (+) остались: мужской пол; длительность кислородотерапии; постнатальное применение дексаметазона; ретинопатия недоношенных III степени (Таблица 47).

Ретинопатия III степени рассматривалась как клинично-anamnestический маркёр неблагоприятного неонатального течения. На основании коэффициентов регрессии рассчитаны интегральный прогностический индекс (ИПИ) и вероятность формирования КВ-профиля по логистической функции.

Таблица 47 – Показатели многофакторной логистической регрессии для предикторов КВ-профиля (+)

Показатель	β	p	ОШ = e^{β}	95% ДИ OR
Пол (мальчик)	1,10	0,012	3,00	1,27–6,76
Постнатальное применение дексамета (1/0)	1,01	0,030	2,75	1,10–6,90
Ретинопатия III ст. (1/0)	0,98	0,017	2,66	1,26–9,80
Длительность кислородотерапии (сут.)	0,024	0,008	1,03	1,01–1,05
<p>Примечания</p> <p>1. β – коэффициент логистической регрессии; ОШ – отношение шансов (OR); 95% ДИ – 95% доверительный интервал; для бинарных переменных: 1 – наличие признака, 0 – отсутствие.</p> <p>2. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.</p>				

Параметры многофакторной логистической регрессии, вошедшие в итоговую прогностическую модель формирования КВ-профиля (+), представлены в таблице 47; в модель включены независимые клиничко-анамнестические предикторы неонатального периода, статистически значимо ассоциированные с риском неблагоприятного сосудисто-кардиального профиля.

Формула расчёта интегрального прогностического индекса. Интегральный прогностический индекс (ИПИ) рассчитывали по уравнению логистической регрессии:

$$\text{ИПИ} = -4,27 + 1,10 \cdot (\text{Пол}) + 0,024 \cdot (\text{O}_2_{\text{сут}}) + 1,01 \cdot (\text{дексаметазон}) + 0,98 \cdot (\text{Ретинопатия III})$$

Кодирование переменных:

- пол: 0 — девочка, 1 — мальчик;
- $\text{O}_2_{\text{сут}}$: длительность кислородотерапии (сутки);
- постнатальное применение дексаметазона: 1 — да, 0 — нет;
- ретинопатия III стадии: 1 — есть, 0 — нет.

Вероятность развития КВ-профиля рассчитывали по логистической функции: $p = 1 / (1 + e^{-(\text{ИПИ})})$. При ИПИ $\geq 0,9$ вероятность формирования КВ-профиля превышает 70%, что соответствует группе высокого риска.

Диагностические характеристики модели. Оптимальный порог вероятности по критерию Юдена составил $p=0,60$; при данном пороге чувствительность модели — 81%, специфичность — 69%, корректность классификации — 76,3%, AUC ROC — 0,78 (95% ДИ 0,71–0,86; $p < 0,001$). Дискриминативная способность модели оценена с использованием ROC-анализа (Рисунок 14).

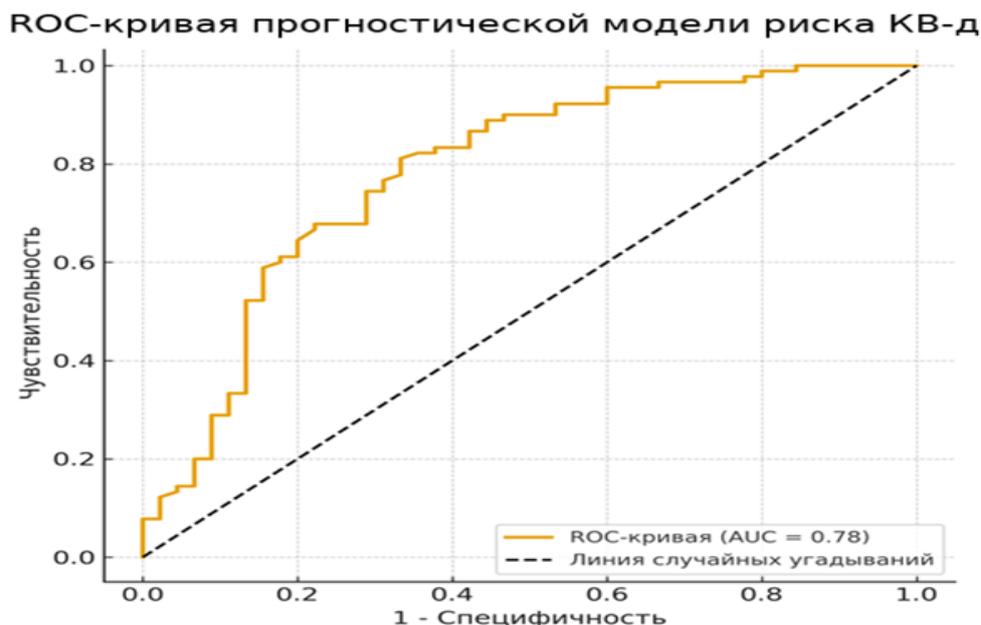


Рисунок 14 – ROC-кривая прогностической модели риска КВ-дисфункции у детей с БЛД (AUC = 0,78)

ROC-кривая (Рисунок 14) отражает дискриминативную способность прогностической модели по разграничению пациентов с высоким и низким риском формирования КВ-профиля (+). В многофакторный логистический анализ включены клинико-anamнестические показатели раннего периода, ассоциированные с формированием КВ-профиля (+) у детей с БЛД; характеристики переменных представлены в таблице 48.

Таблица 48 – Сводные характеристики переменных, входящих в модель

Обозначение	Признак	Градации	Коэффициент β
X ₁	Пол (1 – девочка, 2 – мальчик)	Условное значение	1,10
X ₂	Длительность кислородотерапии	Сутки	0,024
X ₃	Постнатальное применение дексаметазона	0 – нет, 1 – да	1,01
X ₄	Ретинопатия недоношенных III степени	0 – нет, 1 – да	0,98
Константа	–	–	–4,27
<p>Примечания</p> <p>1. X₁–X₄ – независимые переменные, включённые в многофакторную логистическую модель; β – коэффициент логита. Для бинарных признаков кодирование выполнено в формате 1 – наличие, 0 – отсутствие.</p> <p>2. Знак β отражает направление влияния переменной на вероятность исхода.</p>			

Для иллюстрации применения модели приведён пример индивидуального расчёта риска КВ-дисфункции.

Пример 1. У ребёнка с гестационным возрастом 28 недель, длительностью кислородотерапии 80 суток, наличием ретинопатии III степени и постнатального применения дексаметазона интегральный показатель составил ИПИ = –7,12, что соответствует вероятности

$p = 0,0008$; при пороговом значении 0,60 ребёнок отнесён к группе низкого риска формирования КВ-профиля.

Пример 2. У ребёнка с гестационным возрастом 25 недель, длительностью кислородотерапии 120 суток, повторным введением сурфактанта, ретинопатией III степени и постнатальным применением дексаметазона рассчитан ИПИ = 2,45, что соответствует вероятности $p = 0,92$. Пороговое значение превышено, ребёнок классифицируется как пациент с высоким риском формирования КВ-профиля (+) и требует усиленного наблюдения.

Поскольку в 5-ти летнем возрасте особенности КВ-профиля у детей с БЛД определялись на основании данных ЭхоКГ и функциональной оценки сердца, на данном этапе проанализирована частота последующего выявления КВ-профиля (+) в зависимости от степени тяжести БЛД в младенческом возрасте. Такой подход позволил оценить влияние выраженности БЛД на риск формирования неблагоприятного сосудисто-кардиального варианта к 5 годам (Таблица 49).

Таблица 49 – Частота КВ-дисфункции (+) и (-) в зависимости от степени тяжести БЛД (возраст детей 4,5 месяца) абс. (%)

Степень тяжести БЛД	n, всего	КВ-профиль (+), n (доля)	КВ-профиль (-), n (доля)	p
Лёгкая	66	45 (0.682)	21 (0.318)	≥ 0.05
Среднетяжёлая	46	31 (0.674)	15 (0.326)	≥ 0.05
Тяжёлая	25	17 (0.680)	8 (0.320)	≥ 0.05
Примечания				
1. БЛД – бронхолёгочная дисплазия; КВ – кардиоваскулярный; n – число наблюдений.				
2. Доли приведены в виде отношения n/total.				
3. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.				

Согласно данным таблицы 49, частота выявления КВ-профиля (+) была сопоставимой во всех подгруппах тяжести БЛД: 68,2% при лёгкой, 67,4% при среднетяжёлой и 68,0% при тяжёлой форме; статистически значимых различий не выявлено ($p > 0,05$). Полученные данные указывают на отсутствие связи между степенью тяжести БЛД и вероятностью формирования КВ-профиля (+), что свидетельствует о ведущей роли перинатальных и неонатальных факторов в формировании сосудисто-кардиальных нарушений.

3.3.3 Клинические, соматические и функциональные особенности детей с БЛД в возрасте 2-х лет в зависимости от особенностей КВ-профиля

С учётом ретроспективного дизайна исследования анализ по степени тяжести БЛД в возрасте 2-х лет не проводился, поскольку к данному возрасту степень тяжести болезни отражает перенесённый ранний респираторный ущерб и не всегда соответствует текущему

соматическому и функциональному статусу ребёнка. В связи с этим анализ выполнен в зависимости от особенностей КВ-профиля и их связи с ранними характеристиками.

Данные этапа 4,5 месяца позволили охарактеризовать ранний сосудисто-кардиальный профиль детей с БЛД и выделить параметры, потенциально связанные с формированием КВ-профиля (+). Следующим этапом ретроспективного анализа стало обследование детей в возрасте 2-х лет — промежуточного периода формирования устойчивых последствий перенесённой БЛД. В 2 года выполнен анализ клинических, соматических и функциональных показателей с сопоставлением их с характеристиками возраста 4,5 месяца и фенотипами, сформированными к 5-ти годам.

В группе детей с БЛД II группа здоровья определялась у 96,7% (57 из 59), III группа — у 3-х пациентов после хирургической коррекции ОАП; в контрольной группе II группа здоровья отмечена у 97,8% (n=22). Для оценки физического развития в возрасте 2-х лет использовали программу Всемирной организации здравоохранения WHO Anthro с расчётом показателей: индекс массы тела по возрасту, масса тела по возрасту и масса тела по длине тела (Таблица 50).

Таблица 50 – Показатели физического развития детей в зависимости от особенностей КВ-профиля

Показатель (Z-score)	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
ИМТ к возрасту (Q25–Q75)	0.32 (0.32–0.32)	0.55 (0.55–0.55)	$\geq 0,05$
Длина тела к возрасту (Q25–Q75)	-1.97 (-1.97 – -1.97)	-1.73 (-1.73 – -1.73)	0.032
Масса тела к возрасту (Q25–Q75)	-1.15 (-1.15 – -1.15)	-0.91 (-0.91 – -0.91)	0.041
Масса к длине тела (Q25–Q75)	0.13 (0.13–0.13)	0.28 (0.28–0.28)	$\geq 0,05$
Примечания 1. Показатели представлены в виде Z-score, рассчитанных по возрастным стандартам ВОЗ. 2. Межгрупповые различия оценены с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. 3. Уровень статистической значимости принят равным $p < 0,05$. 4. БЛД – бронхолёгочная дисплазия КВ— кардиоваскулярный ИМТ – индекс массы тела. Z-score – стандартизированная оценка показателя относительно возрастной нормы.			

Согласно данным таблицы 50 и расчётам WHO Anthro (Z-score), у детей с БЛД и КВ-профилем (+) в возрасте 2 лет показатели длины тела к возрасту ($p=0,032$) и массы тела к возрасту ($p=0,041$) были ниже по сравнению с группой КВ-профиля (-). Показатели ИМТ к возрасту и массы тела к длине статистически значимых различий не имели ($p \geq 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о более частых признаках задержки физического развития у детей с КВ-профилем (+). У детей с БЛД выявлены различия физического развития в зависимости от степени тяжести заболевания. При среднетяжёлой и тяжёлой БЛД регистрировались более низкие значения ИМТ-к-возрасту ($p=0,01$), массы-к-возрасту ($p=0,05$) и массы-к-длине тела ($p=0,05$). Наиболее выраженные отклонения отмечены при тяжёлой БЛД.

Показатели длины-к-возрасту и абсолютные значения ИМТ статистически значимых различий между группами не имели ($p \geq 0,05$). Показатели нервно-психического развития в зависимости от КВ-профиля представлены в таблице 51.

Таблица 51 – Показатели нервно-психического развития детей в зависимости от особенностей КВ-профиля

Показатель абс (%)	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
Речевая функция: задержка	19 (32,2)	2 (9,1)	0,035
Моторное развитие: задержка	22 (37,3)	2 (9,1)	0,014
Когнитивное развитие / взаимодействие: риск ЗПР	20 (33,9)	2 (9,1)	0,026
<p>Примечания</p> <p>1. Оценка психомоторного и нервно-психического развития проводилась по скорректированному возрасту, рассчитанному с учётом степени недоношенности.</p> <p>2. Для диагностики использованы стандартизированные методики: DDST-II (Denver Developmental Screening Test II) и шкалы психического развития Гриффитс (адаптация Е. С. Кешишяна).</p> <p>3. Задержкой развития считалось соответствие уровня развития менее 20 месяцев при скорректированном возрасте ≥ 21 месяца. Частота задержек приведена в процентах от общего числа детей в соответствующих группах.</p> <p>4. Статистическая значимость межгрупповых различий определялась с помощью χ^2-критерия Пирсона; критический уровень значимости принят равным $p < 0,05$.</p>			

Согласно данным таблицы 51, у детей с БЛД и КВ-профилем (+) неблагоприятные исходы нервно-психического развития выявлялись чаще: задержка речевого развития — 32,2% против 9,1% ($p=0,035$), моторного — 37,3% против 9,1% ($p=0,014$), когнитивные нарушения — 33,9% против 9,1% ($p=0,026$). Дети с лёгкой БЛД демонстрировали показатели, близкие к контрольной группе; при этом отмечались незначительные отклонения моторного и социального развития ($p=0,05$). Далее проведено сопоставление структуры неврологических исходов в зависимости от наличия раннего КВ-профиля (Таблица 52).

Таблица 52 – Неврологические исходы с БЛД в зависимости от особенностей КВ-профиля

Показатель, абс. (%)	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
Органические неврологические синдромы (МКБ-10)			
G93.8 Другие уточнённые поражения головного мозга	29 (49,2)	5 (22,7)	0,033
G12.2 Псевдобульбарный синдром	8 (13,6)	2 (9,1)	$\geq 0,05$
G71.1 Миотонические расстройства	6 (10,2)	2 (9,1)	$\geq 0,05$
R56.8 Пароксизмальные состояния	2 (3,4)	0 (0,0)	$\geq 0,05$
Функционально-регуляторные неврологические синдромы (МКБ-10)			
G93.8 Задержка психоречевого развития	18 (30,5)	4 (18,2)	$\geq 0,05$
R47.0 Алалия	6 (10,2)	3 (13,6)	$\geq 0,05$
G25.4 Гиперкинетические расстройства	2 (3,4)	1 (4,5)	$\geq 0,05$
G47.9 Синдром нарушенного сна	9 (15,3)	2 (9,1)	$\geq 0,05$

Показатель, абс. (%)	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
G93.4 Астеноневротический синдром	12 (20,3)	4 (18,2)	$\geq 0,05$
Среднее количество неврологических диагнозов на пациента (Q25–Q75)	2,45 (2,0–3,0)	1,86 (1,0–2,0)	$\geq 0,05$
Примечания 1. Диагнозы представлены по классификации МКБ-10. 2. Неврологические нарушения оценивали в возрасте 2 лет. 3. БЛД – бронхолёгочная дисплазия; КВ – кардиоваскулярный; ЦНС – центральная нервная система. 4. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.			

Анализ неврологических исходов (Таблица 52), показал, что частота любой неврологической патологии в обеих группах была одинаковой — 100% ($p \geq 0,05$), однако структура нарушений различалась. Поражения головного мозга (G93.8) чаще выявлялись у детей с КВ-профилем (+) — 69,5% против 45,5% ($p = 0,047$). Задержка психоречевого развития (G98.8) статистически значимых различий не имела — 50,8% и 40,9% ($p \geq 0,05$). Другие нарушения ЦНС (G96.9) чаще регистрировались у детей без КВ-особенностей — 63,6% против 35,6% ($p = 0,024$). Таким образом, различия касались преимущественно структуры неврологических нарушений. Далее представлена структура респираторных исходов у детей с БЛД к 2 годам в зависимости от наличия ранних КВ-особенностей (Таблица 53).

Таблица 53 – Клиническая структура респираторных нарушений в зависимости от особенностей КВ-профиля

Показатель абс (%)	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
Клиническое выздоровление, n (%)	46 (78,0)	34 (154,5)	0,001
J40 Бронхиты с бронхообструктивным синдромом, n (%)	55 (93,2)	8 (36,3)	0,001
Примечания 1. В таблицу включены только клинически значимые респираторные исходы с выявленными статистическими различиями. 2. Оценка проведена в возрасте 2 лет; диагнозы представлены по МКБ-10. 3. БЛД – бронхолёгочная дисплазия; КВ – кардиоваскулярный; БОС – бронхообструктивный синдром. 4. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.			

Согласно данным таблицы 53, клиническое выздоровление как исход БЛД достоверно чаще отмечалось у детей с КВ-профилем (-) — 78,0% против 54,5% при КВ-профиле (+) ($p = 0,001$). Бронхиты с бронхообструктивным синдромом (J40) значительно чаще регистрировались у детей с КВ-профилем (+) — 93,2% против 36,3% ($p = 0,001$), что отражает менее благоприятные респираторные исходы к 2-летнему возрасту в группе с ранними кардиоваскулярными особенностями.

В период наблюдения от выписки до 2 лет медианное число эпизодов ОРВИ у детей с БЛД составило 4,6 (4,1–5,8) в год. При стратификации по степени тяжести БЛД статистически значимых различий по частоте ОРВИ не выявлено ($p = 0,032$); отмечалась тенденция к более высокой частоте ОРВИ при лёгкой БЛД по сравнению с тяжёлой. Длительность ингаляционной терапии глюкокортикостероидами была большей у детей с тяжёлой БЛД по сравнению с лёгкой и среднетяжёлой степенью, однако различия не достигали статистической значимости ($p \geq 0,05$).

Офтальмологические исходы к 2 годам статистически значимых межгрупповых различий не демонстрировали ($p \geq 0,05$): улучшение офтальмологического статуса отмечено у 41,7% детей с КВ-профилем (+) и у 50,0% с КВ-профилем (-); частота миопии составила 16,4% и 10,8%, астигматизма — 14,2% и 15,2% соответственно.

Для оценки общесистемных различий на следующем этапе проанализированы показатели клинического анализа периферической крови у детей с БЛД в возрасте 2-х лет (Таблица 54).

Таблица 54 – Показатели клинического анализа крови у детей в зависимости от особенностей КВ-профиля

Показатель(Q25–Q75)	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p-value
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,58 (4,3–4,79)	4,82 (4,5–5,1)	0,009
Гемоглобин, г/л	110,8 (105–117)	120,4 (116–126)	<0,001
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	8,2 (6,9–8,9)	6,94 (6,6–7,5)	0,013
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	318 (265–375)	287 (229–350)	0,021
Эозинофилы, %	3,8 (2,0–5,2)	3,7 (1,6–4,45)	0,842
Палочкоядерные, %	0,92 (0,88–1,05)	0,95 (0,94–1,0)	0,734
Сегментоядерные нейтрофилы, %	45,1 (38–50)	44,4 (38–47,6)	0,687
Лимфоциты, %	42,3 (37–49)	41,1 (39–49,2)	0,591
Моноциты, %	7,9 (6,4–9,3)	7,63 (7–8,4)	0,455
СОЭ, мм/ч	10,2 (6–14)	5,36 (3–7)	<0,001

Примечание: БЛД – бронхолёгочная дисплазия, КВ – кардиоваскулярный, СОЭ – скорость оседания эритроцитов, неспецифический маркер воспалительного процесса.

Согласно данным таблицы 54, у детей с КВ-профилем (+) отмечались более высокие уровни лейкоцитов (8,2 против 6,94 $\times 10^9/л$; $p=0,013$), тромбоцитов (318 против 287 $\times 10^9/л$; $p=0,021$) и СОЭ (10,2 против 5,36 мм/ч; $p<0,001$). В группе без КВ-особенностей (-) значения эритроцитов (4,82 против 4,58 $\times 10^{12}/л$; $p=0,009$) и гемоглобина (120,4 против 110,8 г/л; $p<0,001$) были выше. По остальным показателям клинического анализа крови различий не выявлено.

Оценка состояния сердечно-сосудистой системы. Сравнительная характеристика детей с БЛД, распределённых на группы в зависимости от особенностей КВ-профиля, представлена в таблице 55.

Таблица 55 – Эхокардиографические показатели у детей в зависимости от особенностей КВ-профиля

Показатель абс (%)	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
Регургитация на трикуспидальном клапане 1-2 ст.	8 (8,7)	2 (4,3)	$\geq 0,05$
Регургитация на клапане ЛА., 1-2 ст.,	4 (4,3)	0 (0,0)	$\geq 0,05$
Аортальная регургитация 0-1 ст.	11 (9,8)	0 (0,0)	0,03
ДХЛЖ	25 (27,4)	21 (45,6)	0,001
ФОО	10 (16,9)	0 (0,0)	0,04
ОАП с мин сбросом	4 (4,3)	0 (0,0)	$\geq 0,05$
Аневризма МПП	4 (4,3)	0 (0,0)	$\geq 0,05$
Примечания 1. БЛД – бронхолёгочная дисплазия; КВ –кардиоваскулярный; ФОО – открытое овальное окно; ОАП – открытый артериальный проток; МПП – межпредсердная перегородка; ДХЛЖ – дополнительные хорды левого желудочка. 2. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.			

Согласно данным таблицы 55, у детей с БЛД и КВ-профилем (+) чаще выявлялись аортальная регургитация 0–1 степени (9,8% против 0%; $p=0,03$) и ФОО (16,9% против 0%; $p=0,04$). ДХЛЖ чаще отмечалась в группе КВ-профиля (-) — 45,6% против 27,4% ($p=0,001$). Другие структурные изменения сердца регистрировались эпизодически и статистически значимых различий не имели. Доля детей без структурных изменений сердца была выше при КВ-профиле (-): 63,0% против 26,3% ($p=0,001$). Далее представлена сравнительная оценка показателей ЭКГ у детей с БЛД в зависимости от раннего КВ-профиля (Таблица 56).

Таблица 56 – Электрокардиографические показатели у детей в зависимости от особенностей КВ-профиля

Показатель ЭКГ абс (%)	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
Синусовый ритм	38 (64,4)	16 (72,7)	$\geq 0,05$
Синусовая брадикардия (≤ 5 -го перцентиля)	20 (33,9)	6 (27,3)	$\geq 0,05$
Синусовая тахикардия (≥ 95 перцентиля)	16 (27,1)	3 (13,6)	$\geq 0,05$
Предсердный ритм	24 (40,7)	7 (31,8)	$\geq 0,05$
Миграция суправентрикулярного водителя ритма	12 (20,3)	0 (0,0)	0,022
НБПНПГ	7 (11,9)	2 (9,1)	$\geq 0,05$
Отклонение ЭОС вправо	11 (18,6)	2 (9,1)	$\geq 0,05$
Нарушение реполяризации миокарда	35 (59,3)	7 (31,8)	I и II=0,028
Депрессия сегмента ST	6 (10,2)	0 (0,0)	$\geq 0,05$
Примечания 1. БЛД – бронхолёгочная дисплазия; КВ –кардиоваскулярный; НБПНПГ – неполная блокада правой ножки пучка Гиса; ЭОС – электрическая ось сердца. 2. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.			

Согласно данным таблицы 56, у детей с БЛД и КВ-профилем (+) чаще выявлялись миграция суправентрикулярного водителя ритма (20,3% против 0%; $p=0,022$) и нарушения реполяризации миокарда (59,3% против 31,8%; $p=0,028$). Другие ЭКГ-варианты синусовый ритм (включая нормокардию, синусовую брадикардию и синусовую тахикардию), предсердный ритм, НБПНПГ, отклонение ЭОС вправо, депрессия ST) статистически значимых различий не имели. Основные сердечно-сосудистые нозологии, диагностированные у детей к 2-х летнему возрасту, представлены в таблице 57.

Таблица 57 – Сердечно-сосудистые показатели у детей в зависимости от особенностей КВ-профиля

Показатель абс (%)	КВ-профиль (+) (n=59)	КВ-профиль (-) (n=22)	p
Вегетативная дисфункция (G90.8)	10 (16.9)	3 (13.6)	$\geq 0,05$
Кардиопатия постгипоксическая (I51.9)	21 (35.6)	4 (18.2)	$\geq 0,05$
ФОО (Q21.1)	11 (18.)	0 (0,0)	0,03
ОАП (Q25.0)	9 (15.3)	0 (0,0)	$\geq 0,05$
Оперированный ОАП (Q25.0/Z98.1)	13 (22.0)	0 (0,0)	0,017
Нарушение ритма – предсердный ритм (I49.8)	18 (30.5)	7 (31.8)	$\geq 0,05$
Нарушение ритма – брадиаритмия (I49.8)	16 (27.1)	5 (22.7)	$\geq 0,05$
<p>Примечания</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. В таблицу включены основные сердечно-сосудистые нозологические формы, выявленные при обследовании детей в возрасте 2 лет. 2. Диагнозы приведены в соответствии с классификацией МКБ-10. 3. БЛД – бронхолегочная дисплазия; КВ – кардиоваскулярный ; ФОО – открытое овальное окно; ОАП – открытый артериальный проток. 4. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. 			

Согласно данным таблицы 57, у детей с КВ-профилем (+) чаще выявлялись ФОО (18,6% против 0%; $p=0,03$) и оперированный ОАП (22,0% против 0%; $p=0,017$). Частота вегетативной дисфункции, постгипоксической кардиопатии, неоперированного ОАП в анамнезе и нарушений ритма (предсердный ритм, синусовая брадикардия) статистически значимых различий между группами не имела (Таблица 57).

Далее выполнена ретроспективная оценка сосудисто-кардиальных фенотипов, сформированных к 5-ти летнему возрасту, в возрасте 2-х лет; достоверные межфенотипные различия представлены в таблице 58.

Таблица 58 – Клинико-функциональная характеристика детей с БЛД в 2 года в зависимости от фенотипа

Показатель	Фенотип I (n=21)	Фенотип II (n=20)	Фенотип III (n=18)	P
I. Физическое развитие (Z-score), медиана (Q25–Q75)				
Длина тела к возрасту	-1,85 (-1,85 – -1,85)	-1,60 (-1,60 – -1,60)	-2,40 (-2,40 – -2,40)	0,018
Масса тела к возрасту	-1,05 (-1,05 – -1,05)	-0,85 (-0,85 – -0,85)	-1,50 (-1,50 – -1,50)	0,030
II. Нейроразвитие (функциональные показатели)				
Моторное развитие, n (%)	8 (38,1)	5 (25,0)	9 (50,0)	0,042
Когнитивное развитие / риск ЗПР, n (%)	7 (33,3)	4 (20,0)	9 (50,0)	0,034
III. Клинические неврологические нарушения				
Поражение головного мозга (G96.8), n (%)	13 (61,9)	11 (55,0)	17 (94,4)	0,009
IV. Показатели периферической крови (медиана, Q25–Q75)				
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,55 (4,30– 4,75)	4,70 (4,45– 4,90)	4,45 (4,20– 4,65)	0,025
Гемоглобин, г/л	109 (104–115)	115 (110–120)	106 (102–112)	0,008
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	8,4 (7,1–9,0)	7,5 (6,5–8,2)	8,8 (7,5–9,5)	0,015
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	330 (280–390)	300 (260–350)	350 (290–410)	0,035
СОЭ, мм/ч	11 (7–15)	8 (5–11)	14 (10–18)	<0,001
V. Электрокардиографические нарушения				
Миграция суправентрикулярного водителя ритма, n (%)	4 (19,0)	2 (10,0)	6 (33,3)	0,048
VI. Клинические кардиальные нарушения				
Постгипоксическая кардиопатия (I51.9), n (%)	7 (33,3)	5 (25,0)	9 (50,0)	0,045
Примечание: ЗПР – задержка психоречевого развития; МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; ЭКГ – электрокардиограмма.				

Как показано в таблице 58, сосудисто-кардиальные фенотипы различались по клиническим, неврологическим и лабораторным показателям в возрасте 2 лет. У детей со структурно-дезадаптивным фенотипом (III) отмечались более низкие показатели физического развития: рост –2,40 против –1,85 и –1,60 ($p=0,018$), масса тела –1,50 против –1,05 и –0,85 ($p=0,030$). Моторная задержка выявлялась у 50,0% против 38,1% и 25,0% ($p=0,042$), когнитивная — у 50,0% против 33,3% и 20,0% ($p=0,034$). Поражение головного мозга (G93.8) регистрировалось у 94,4% детей фенотипа III по сравнению с 61,9% и 55,0% ($p=0,009$).

В лабораторных показателях у фенотипа III отмечались более высокие значения лейкоцитов (8,8 против 8,4 и $7,5 \times 10^9/л$; $p=0,015$), тромбоцитов (350 против 330 и $300 \times 10^9/л$; $p=0,035$), СОЭ (14 против 11 и 8 мм/ч; $p<0,001$) и более низкий уровень гемоглобина (106 против 109 и 115 г/л; $p=0,008$). По данным ЭКГ чаще выявлялась миграция

суправентрикулярного водителя ритма — 33,3% против 19,0% и 10,0% ($p=0,048$), а также постгипоксическая кардиопатия — 50,0% против 33,3% и 25,0% ($p=0,045$).

3.3.4 Матричная карта адаптационных траекторий (4,5 мес → 2 года → 5 лет)

Для сопоставления динамики клинико-функциональных характеристик использована матричная карта (Рисунок 15), отражающая выраженность фенотипических профилей — регуляторно-адаптационного (I), функционально-структурного (II) и структурно-дезадаптивного (III) — в возрасте 4,5 месяца, 2-х и 5-ти лет.

Согласно данным матричной карты, различия фенотипических профилей формируются уже в перинатальном периоде и сохраняют направленность к 2-м и 5-ти годам. У детей с фенотипом I выраженная перинатальная респираторная нагрузка (длительность ИВЛ 14 суток, масса при рождении 920 г, частота ДН-III 90,5%) ассоциируется с формированием системной воспалительной реакции и соматического дефицита в 2 года (повышение СОЭ до 11 мм/ч, снижение Z-score роста до $-1,85$), что отражает неблагоприятную траекторию постнатальной адаптации и сохраняется к 5-ти годам.



Траектории: от переходящих изменений в 4,5 мес до устойчивых сосудисто-кардиальных особенностей к 5 годам

Рисунок 15 – Динамика фенотипов детей от 4,5 месяцев до 5 лет

Как видно из рисунка 15, фенотип II характеризуется наиболее благоприятной траекторией: умеренная перинатальная нагрузка, лучший физический рост (Z-рост $-1,60$; Z-масса тела $-0,85$), минимальные неврологические проявления (ЗПР 20–25%) и отсутствием клинически значимых кардиоваскулярных отклонений во все возрастные периоды. Наиболее

неблагоприятным остаётся фенотип III, для которого исходно характерны ЗВУР (66,7%), ДН-II (50%) и высокая частота тяжёлой церебральной ишемии (88,8%). К двум годам этот фенотип имеет наихудшие показатели физического развития (Z-рост $-2,40$; Z-масса тела $-1,50$), максимальную частоту моторной и когнитивной задержки (по 50%), выраженный воспалительный профиль (СОЭ 14 мм/ч, лейкоциты $8,8 \times 10^9/\text{л}$) и наибольшую частоту кардиальных нарушений (миграция водителя ритма 33,3%, постгипоксическая кардиопатия 50%). К 5-ти годам у структурно-дезадаптивного фенотипа сохраняются ведущие сердечно-сосудистые признаки, что указывает на устойчивость этого профиля.

Резюме

У недоношенных детей с БЛД формирование особенностей КВ-профиля начинается уже в ранние сроки постнатального периода и связано с совокупностью антенатальных, неонатальных и ранних гемодинамических факторов. К возрасту 4,5-х месяцев (средний возраст выписки из перинатального центра) признаки КВ-профиля (+) выявлялись у 72,8% детей. Эта группа пациентов характеризовалась признаками повышенной перинатальной и ранней постнатальной нагрузки: поздней постановкой матери на учёт, высокой частотой ЗВУР, меньшей массой и длиной при рождении, большей длительностью ИВЛ, эпизодами апноэ, ДН II–III степени и необходимостью повторных введений сурфактанта. В данной группе чаще отмечались тяжёлая ретинопатия недоношенных и гипоксически-ишемическая энцефалопатия, а по данным раннего эхокардиографического исследования — сохранение функционирующего овального окна и открытого артериального протока, что отражает повышенную физиологическую и гемодинамическую нагрузку в раннем постнатальном периоде.

К 2-м годам различия между группами сохранялись и проявлялись в повышенной частоте задержки физического, речевого, моторного и когнитивного развития, а также в большей частоте бронхитов с бронхообструктивным компонентом у детей с КВ-профилем (+). Лабораторные показатели демонстрировали тенденцию к повышенным значениям лейкоцитов, тромбоцитов и СОЭ при сниженных уровнях гемоглобина. Из электрофизиологических признаков чаще отмечались миграция суправентрикулярного водителя ритма и изменения фазы реполяризации, что отражает особенности ранней электрофизиологической адаптации. В совокупности эти особенности указывают на межсистемный характер ранней уязвимости у детей с КВ-профилем (+).

Сопоставление ранних факторов между сосудисто-кардиальными фенотипами, выделенными к возрасту 5-ти лет, показало, что различия касаются прежде всего характера антенатальной нагрузки, респираторной адаптации и спектра неонатальных осложнений. Регуляторно-адаптационный фенотип преимущественно ассоциировался с респираторной

незрелостью; функционально-структурный — с сочетанием функциональных отклонений и пограничных структурных изменений; структурно-дезадаптивный — с повышенной частотой ЗВУР, выраженной ДН и совокупностью неблагоприятных лабораторных и электрофизиологических признаков на 2-м году жизни.

Построенная бинарная логистическая модель выявила независимые предикторы формирования КВ-профиля (+): мужской пол, длительность кислородотерапии, постнатальное назначение дексаметазона в неонатальном периоде и ретинопатию недоношенных III степени, что указывает на вклад сочетания респираторной нагрузки, противовоспалительной терапии и системной незрелости в последующие сердечно-сосудистые исходы.

В целом полученные данные свидетельствуют, что формирование особенностей кардиоваскулярного профиля у детей с БЛД не является изолированным процессом, а отражает взаимодействие антенатальных условий, особенностей респираторной адаптации, системных неонатальных осложнений, а также ранних соматических и нейрорегуляторных характеристик. Использование фенотипического подхода расширяет бинарную модель КВ-профиля (+/-), позволяя выявлять различные траектории адаптации и обосновывать необходимость дифференцированного динамического наблюдения и ранней стратификации риска.

У детей в возрасте 2-х лет анализ показателей в разрезе степени тяжести БЛД был ограничен показателями физического и нервно-психического развития, а также частотой респираторных эпизодов. Сердечно-сосудистые показатели в зависимости от тяжести БЛД на данном этапе не анализировались и рассмотрены в возрасте 5-ти лет. При среднетяжёлой и тяжёлой степени БЛД отмечены более низкие показатели физического развития (WHO Anthro, Z-score), преимущественно по ИМТ-к-возрасту, массе-к-возрасту и массе-к-длине тела; наиболее выраженные изменения зарегистрированы при тяжёлой БЛД. Показатели длины-к-возрасту и абсолютные значения ИМТ статистически значимых различий между группами не имели ($p \geq 0,05$). Дети с лёгкой БЛД демонстрировали показатели, близкие к контрольной группе, при наличии незначительных отклонений моторного и социального развития ($p = 0,05$).

Медианное число эпизодов ОРВИ в период наблюдения до 2 лет составило 4,6 (4,1–5,8) в год. Статистически значимых различий по частоте ОРВИ в зависимости от степени тяжести БЛД не выявлено ($p \geq 0,05$); отмечалась тенденция к большей частоте ОРВИ при лёгкой БЛД. Длительность ингаляционной терапии глюкокортикостероидами была выше у детей с тяжёлой БЛД по сравнению с лёгкой и среднетяжёлой степенью, однако различия не достигали статистической значимости ($p \geq 0,05$).

3.4 Оптимизация диспансерного наблюдения детей с БЛД с учетом раннего прогнозирования риска сердечно-сосудистых осложнений и возрастной динамики показателей КВ-профиля

Для определения направлений оптимизации диспансерного наблюдения выполнен ретроспективный анализ амбулаторной документации детей, перенёвших БЛД, с позиций риск-ориентированного подхода. Анализ отражает фактическую организацию наблюдения детей до 5-летнего возраста и позволяет сопоставить её с современными требованиями к мультидисциплинарному и риск-стратифицированному ведению пациентов.

Полученные данные рассмотрены в контексте риска формирования отдалённых сердечно-сосудистых нарушений и концепции раннего сосудистого программирования (в функционально-регуляторном аспекте), что позволяет оценить адекватность существующей системы диспансерного наблюдения.

Ретроспективный анализ диспансерного наблюдения детей с БЛД. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России (2024), дети, перенёвшие БЛД, должны наблюдаться мультидисциплинарной командой с регулярной оценкой физического развития, сатурации кислорода, артериального давления, выполнением ЭКГ и ЭхоКГ, а с 5-ти лет — исследованием функции внешнего дыхания [1].

При ретроспективном анализе установлено, что в возрасте 2-х лет все дети с БЛД находились на диспансерном наблюдении. Анализ носил описательный характер и был направлен на оценку реальной практики наблюдения без сопоставления с последующими исходами. По данным амбулаторных карт учитывались кратность визитов к педиатру, консультации кардиолога, пульмонолога, невролога и офтальмолога, а также проведение ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ, пульсоксиметрии и измерения артериального давления. Оценивалась фактическая частота консультаций и диагностических процедур без межгруппового статистического сравнения (Таблица 59).

Таблица 59 – Диспансерное наблюдение детей в возрасте 2-х лет (n=59)

Показатель	ОАП (n=16)	Риск ЛГ* (n=3)	Прочие (n=40)
Консультация кардиолога абс, %	16 (100.0)	3 (100.0)	36 (90.0)
Консультация кардиолога в год (Q25÷75)	2.5 (2.0–3.0)	2.0 (2.0–2.0)	1.0 (1.0–2.0)
ЭКГ абс, %	16 (100.0)	3 (100.0)	35 (87.5)
ЭКГ в год (Q25÷75)	1.0 (1.0–2.0)	1.0 (1.0–2.0)	1.0 (0.8–1.0)
Эхо-КГ в год (Q25÷75)	2.0 (1.0–2.0)	2.0 (1.0–2.0)	1.0 (1.0–2.0)
Измерение АД абс, %	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Пульсоксиметрия абс, %	13 (81.3)	3 (100.0)	35 (87.5)

Показатель	ОАП (n=16)	Риск ЛГ* (n=3)	Прочие (n=40)
Консультация пульмонолога абс, %	16 (100.0)	3 (100.0)	38 (95.0)
Консультация невролога, абс, %	12 (75.0)	3 (100.0)	27 (67.5)
Консультация окулиста абс, %	10 (62.5)	3 (100.0)	3 (7.5)
Консультация ЛОР, абс, %	2 (12.5)	1 (33.3)	2 (5.0)
Прочие абс, %	17 (106.3)	10 (333.3)	43 (107.5)
<p>*Риск ЛГ- в анамнезе **«Прочие» отражает суммарную кратность консультаций (в среднем более одной консультации на ребёнка). Дерматолог, эндокринолог, иммунолог, хирург, ортопед, гастроэнтеролог Примечание: БЛД – бронхолёгочная дисплазия; КВ– кардиоваскулярный; ОАП – открытый артериальный проток; ЛГ – лёгочная гипертензия; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография (ультразвуковое исследование сердца); УЗИ – ультразвуковое исследование; ЛОР – оториноларинголог.</p>			

Установлено, что (Таблица 59) консультация кардиолога проведена у всех детей с ОАП и риском ЛГ (100,0%) и у 90,0% группы «прочих». Кратность исследований и осмотров выраженная как медиана и межквартильный интервал (Q25–Q75) составила 2,5 (2,0–3,0), 2,0 (2,0–2,0) и 1,0 (1,0–2,0) раза в год соответственно.

ЭКГ выполнена всем детям с ОАП и риском ЛГ (100,0%) и 87,5% детей группы «прочих»; кратность исследований — 1,0 (1,0–2,0), 1,0 (1,0–2,0) и 1,0 (0,8–1,0). ЭхоКГ чаще проводилась в группах ОАП и риска ЛГ — 2,0 (1,0–2,0) против 1,0 (1,0–2,0) у «прочих».

Измерение АД зафиксировано только у одного ребёнка с ОАП (6,3%). Пульсоксиметрия выполнена у 81,3% детей с ОАП, 100,0% — с риском ЛГ и 87,5% — в группе «прочих».

Консультации пульмонолога проведены у 100,0%, 100,0% и 95,0% детей соответственно. Консультации невролога — у 75,0%, 100,0% и 67,5%. Осмотры офтальмолога — у 62,5%, 100,0% и 7,5%. Консультации отоларинголога — у 12,5%, 33,3% и 5,0%.

Суммарная кратность «прочих» консультаций составила 106,3% в группе ОАП, 333,3% в группе риска ЛГ и 107,5% в группе «прочих».

Следует отметить, что интенсивность и объём наблюдения в возрасте 2-х лет определялись преимущественно наличием сопутствующих состояний (ОАП, риск ЛГ), но не были связаны с оценкой потенциального долгосрочного сердечно-сосудистого риска. Это указывает на отсутствие прогностически ориентированного подхода на данном этапе наблюдения.

В возрасте 5-ти лет отмечено снижение частоты консультаций пульмонолога и кардиолога по сравнению с 2-х летним возрастом, а также нерегулярное выполнение контроля АД и сатурации кислорода что свидетельствует о снижении системности диспансерного наблюдения по мере роста ребёнка.

При этом именно данный возрастной период является критическим для выявления ранних признаков сердечно-сосудистых особенностей у детей с БЛД в анамнезе, что подчёркивает клиническую значимость выявленных ограничений наблюдения (Таблица 60).

Таблица 60 – Диспансерное наблюдение детей в возрасте 5-ти лет (n = 59)

Показатель	ОАП** n=18	Риск ЛГ*** n=2	Прочие n=39****
Консультация кардиолога* абс,%	11 (61,1)	1(50,0)	8 (20,5)
Консультация кардиолога в год (Q25÷75)	0,59 (0,33–0,67)	0,33 (0,30–0,35)	0,59 (0,45–0,65)
ЭКГ абс,%	10 (55,5)	2 (100,0)	31 (79,4)
ЭКГ в год (Q25÷75)	0,82 (0,76–0,88)	0,80 (0,78–0,83)	0,79 (0,74–0,85).
ЭхоКГ в год (Q25÷75)	1,0 (1,0–2,0)	2,0 (1,0–2,0)	1,0 (1,0–2,0)
Измерение АД абс,%	1 (5,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Пульсоксиметрия абс,%	7 (38,8)	1 (50,0)	3 (7,6)
Консультация пульмонолога абс,%	6 (33,3)	0 (0,0)	9 (23,0)
Консультация невролога абс,%	11 (61,1)	1 (50,0)	10 (25,6)
Консультация окулиста абс,%	4 (22,2)	2 (100,0)	11 (28,2)
Консультация ЛОРа абс,%	5 (27,7)	1 (50,0)	9 (23,0)
Прочие*** абс,%	21(116,6)	4 (200,0)	54 (138,4)
<p>* Часть детей не достигла полного 5-ти летнего возраста на момент анализа, поэтому консультация кардиолога у них была запланирована позже. ** ОАП – открытый артериальный проток в анамнезе. *** Риск ЛГ – лёгочная гипертензия в анамнезе. **** «Прочие» – суммарная кратность консультаций других специалистов (в среднем более одной консультации на ребёнка). Примечание: БЛД – бронхолёгочная дисплазия; ОАП – открытый артериальный проток; ЛГ – лёгочная гипертензия; ЭКГ – электрокардиография; ЭхоКГ – эхокардиография (ультразвуковое исследование сердца); АД – артериальное давление.</p>			

По данным таблицы 60 следует, что наиболее активно обследовались дети с ОАП и риском ЛГ. Консультация детского кардиолога проведена у 61,1 % детей с ОАП, у 50,0 % — с риском ЛГ и у 20,5 % группы «прочих врачей- специалистов»; частота визитов составила 0,59 (0,33–0,67), 0,33 (0,30–0,35) и 0,59 (0,45–0,65) раза в год соответственно.

ЭКГ выполнена у 55,5 % детей с ОАП, 100 % — с риском ЛГ и 79,4 % — из группы «прочих врачей- специалистов». Кратность исследований была сопоставимой: 0,82 (0,76–0,88), 0,80 (0,78–0,83) и 0,79 (0,74–0,85). ЭхоКГ чаще проводилась детям с ОАП и риском ЛГ — медиана 2,0 (1,0–2,0), у прочих — 1,0 (1,0–2,0).

Измерение АД в возрасте 5-ти лет было зафиксировано только у одного ребёнка с ОАП (5,5 %), тогда как в группах детей с риском ЛГ лишь у 7,6 % пациентов из группы «прочих».

Консультации пульмонолога проводились у 33,3 % детей с ОАП и у 23,0 % детей из группы «прочих врачей-специалистов», тогда как в группе риска ЛГ такие осмотры отсутствовали. Неврологическое наблюдение осуществлялось у 61,1 % детей с ОАП, у 50,0 % детей с риском ЛГ и у 25,6 % пациентов из группы «прочих врачей - специалистов». Осмотр офтальмолога был выполнен у 22,2 %, 100 % и 28,2 % детей соответственно, консультации отоларинголога — у 27,7 %, 50,0 % и 23,0 %.

Среднее число консультаций специалистов других профилей на одного ребёнка составило 1,2 при ОАП, 2,0 — в группе риска ЛГ и 1,4 — в группе пациентов осмотренных «прочими врачами-специалистами», что отражает высокую потребность в дополнительных осмотрах при отсутствии единого структурированного маршрута наблюдения.

Несмотря на наличие отдельных специализированных консультаций, полученные данные свидетельствуют о фрагментарности диспансерного наблюдения и отсутствии риск-ориентированной маршрутизации пациентов. Контроль артериального давления и сатурации кислорода осуществлялся нерегулярно, а объём кардиологического обследования снижался после 2-летнего возраста, что ограничивало возможности раннего выявления неблагоприятных адаптационных траекторий.

К 5-ти летнему возрасту диспансерное наблюдение детей, перенёсших БЛД, характеризовалось снижением системности и утратой регулярного кардиореспираторного мониторинга, несмотря на сохраняющийся риск сердечно-сосудистых нарушений. Отсутствие связи между объёмом наблюдения и индивидуальной вероятностью неблагоприятной сердечно-сосудистой траектории ограничивает возможности ранней профилактики и своевременной коррекции и не соответствует современным представлениям о ведении пациентов с неблагоприятным перинатальным анамнезом.

С учётом выявленных особенностей фактической практики и полученных в ходе исследования данных разработан алгоритм риск-ориентированного диспансерного наблюдения детей, перенёсших БЛД, основанный на реконструкции индивидуальной траектории формирования сердечно-сосудистого профиля (Рисунок 16).

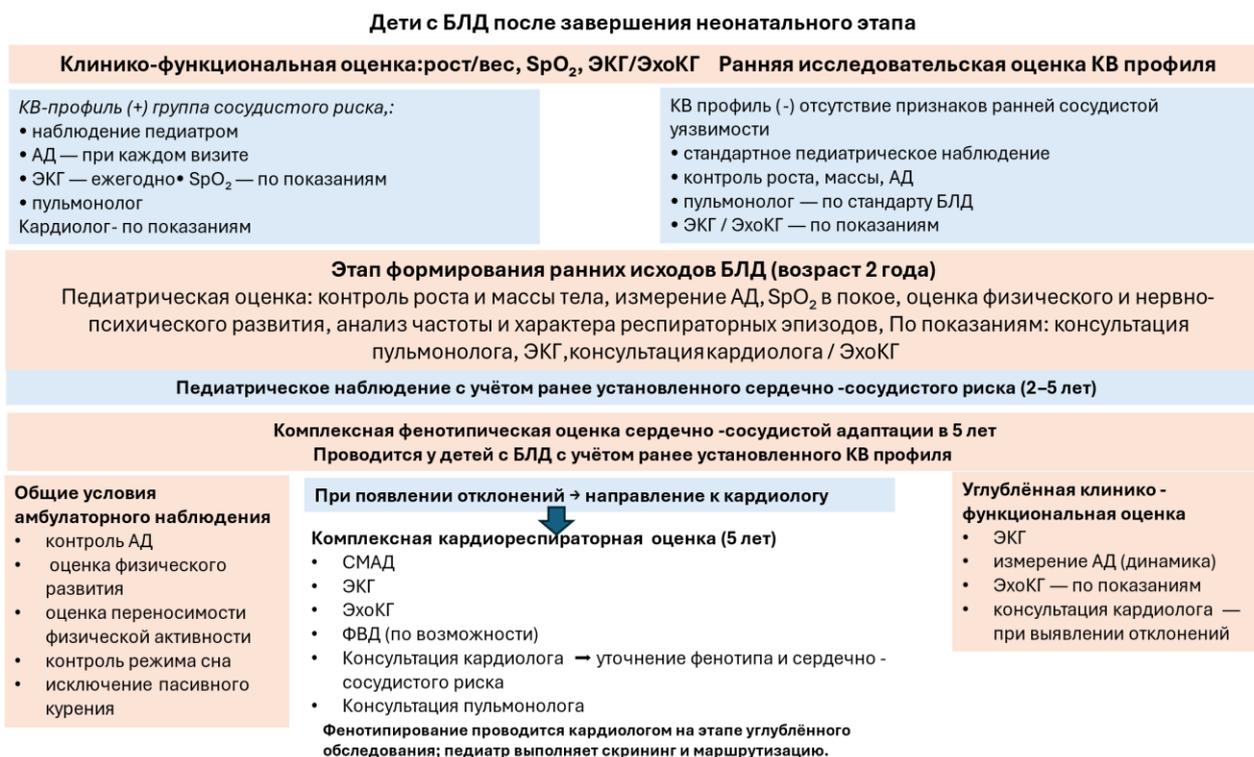


Рисунок 16 – Схема риск-ориентированного наблюдения детей, перенесших БЛД

Согласно рисунку 16, представлена схема клинико-функционального и диспансерного наблюдения детей с БЛД после завершения неонатального этапа, основанная на результатах собственного исследования и реализующая риск-ориентированный подход к оценке сердечно-сосудистой адаптации.

Диспансерное наблюдение детей с БЛД после завершения перинатального этапа выхаживания осуществляется в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, нормативными документами Министерства здравоохранения Российской Федерации и региональными порядками оказания медицинской помощи, действующими на территории Свердловской области.

Исходным этапом схемы является перевод ребёнка на амбулаторное наблюдение после завершения стационарного этапа лечения в условиях перинатального центра. В этот период проводится клинико-функциональная оценка, включающая контроль физического развития (длина и масса тела), измерение сатурации кислорода, ЭКГ и ЭхоКГ. На основании совокупности полученных данных в рамках исследования выполняется ранняя исследовательская оценка КВ профиля с выделением КВ-профиля (+), отражающего признаки сердечно-сосудистой уязвимости, и КВ-профиля (–), при отсутствии таковых. Указанная оценка не является клиническим диагнозом и используется для стратификации сердечно-сосудистого риска и определения объёма дальнейшего диспансерного наблюдения.

Период от завершения этапа выхаживания в перинатальном центре до возраста 2-х лет рассматривается как непрерывный этап педиатрического диспансерного наблюдения. В этот период педиатр осуществляет регулярный контроль физического развития, измерение АД и сатурации кислорода, оценку клинического течения респираторных симптомов и общего состояния ребёнка. Инструментальные исследования (ЭКГ, ЭхоКГ) и консультации профильных специалистов проводятся по показаниям.

Возраст 2-х лет выделен как клинически значимый этап, соответствующий периоду формирования исходов БЛД. В этом возрасте проводится расширенная педиатрическая оценка, включающая контроль роста и массы тела, измерение АД, оценку сатурации кислорода в покое, физического и нервно-психического развития, а также анализ частоты и характера респираторных эпизодов. Тактика дальнейшего наблюдения определяется ранее установленным кардиоваскулярным профилем: у детей с КВ-профилем (–) осуществляется стандартное педиатрическое и пульмонологическое наблюдение, у детей с КВ-профилем (+) педиатр усиливает контроль сердечно-сосудистых показателей и направляет ребёнка на ЭКГ, эхокардиографию и консультацию кардиолога при выявлении отклонений.

Период от 2-х до 5-ти лет рассматривается как этап непрерывного диспансерного наблюдения. В это время педиатр продолжает динамическую оценку сердечно-сосудистого состояния ребёнка, включая регулярное измерение АД, контроль физического развития, оценку переносимости физической активности. Именно педиатр выявляет показания для углублённого обследования и консультации кардиолога.

В возрасте 5-ти лет комплексная клиничко-функциональная оценка ССС проводится детским кардиологом по направлению педиатра. Основанием для направления являются ранее установленный КВ-профиль (+) либо выявленные педиатром отклонения в ходе динамического наблюдения. Объём обследования может включать СМАД, ЭКГ, ХМ-ЭКГ, ЭхоКГ и, при возможности, ФВД. Полученные данные используются для уточнения характера сердечно-сосудистой адаптации и определения дальнейшей тактики диспансерного наблюдения.

Представленная схема отражает нормативно обоснованную, непрерывную модель диспансерного сопровождения детей с БЛД после завершения неонатального этапа, в которой КВ профиль используется как инструмент стратификации сердечно-сосудистого риска и индивидуализации объёма наблюдения, при ведущей роли педиатра в скрининге и динамической оценке состояния ребёнка.

Резюме

Проведён ретроспективный анализ фактической организации диспансерного наблюдения детей, перенёсших БЛД, на амбулаторном этапе. Установлено, что в первые 2 года жизни

наблюдение в большинстве случаев носило регулярный характер с участием педиатра, пульмонолога и кардиолога. Начиная с 3-х летнего возраста отмечалось снижение частоты плановых визитов и отсутствие унифицированного подхода к оценке сердечно-сосудистого риска. К 5-ти летнему возрасту наблюдение у значительной части пациентов становилось эпизодическим и осуществлялось преимущественно по поводу острых состояний.

Показано, что действующая практика диспансерного наблюдения не ориентирована на раннее выявление сердечно-сосудистых нарушений: контроль артериального давления и сатурации кислорода проводился нерегулярно, а частота кардиологического мониторинга (ЭКГ, ЭхоКГ) снижалась с возрастом.

На основании результатов собственного исследования разработана риск-ориентированная схема диспансерного наблюдения детей с БЛД, включающая раннюю прогностическую оценку вероятности формирования неблагоприятных кардиоваскулярных особенностей и динамическое наблюдение на ключевых возрастных этапах.

Прогностическая модель продемонстрировала хорошую дискриминативную способность при прогнозировании риска формирования КВ-профиля (AUC ROC = 0,78; 95% ДИ 0,71–0,86; $p < 0,001$) и используется как инструмент стратификации сердечно-сосудистого риска в рамках диспансерного наблюдения.

Комплексная оценка сердечно-сосудистой системы в 5 лет по показаниям и фенотипирование у детей с БЛД позволили обосновать дифференцированный подход к диспансерному наблюдению — от стандартного до усиленного контроля АД с проведением СМАД, ХМ-ЭКГ, ЭхоКГ.

Предложенная риск-ориентированная схема диспансерного наблюдения обеспечивает преемственность наблюдения на всех возрастных этапах и учитывает индивидуальную траекторию формирования сердечно-сосудистых особенностей у детей, перенёсших БЛД.

Клинический пример

Ребёнок Л., мальчик, родился 13.12.2020 в г. Екатеринбурге в 28–29 недель гестации от 4 беременности, 2 преждевременных абдоминальных родов. Масса при рождении — 1280 г, длина — 40 см, окружность головы — 28 см, груди — 26 см.

Беременность была осложнена длительным безводным периодом, частичной отслойкой плаценты, гестационным сахарным диабетом и преждевременным излитием околоплодных вод; проведена антенатальная профилактика РДС дексаметазоном (24 мг). Состояние при рождении тяжёлое, по Апгар 5–6 баллов. В родильном зале санация дыхательных путей, интубация трахеи, подключение к продлённой ИВЛ, эндотрахеальное введение пороктант альфа (Куросурф®) в дозе 240 мг.

Неонатальный период. Состояние тяжёлое с рождения (ДН, морфофункциональная незрелость). Проводилась ИВЛ с последующим переводом на ВНСРАР, инфузионная, антибактериальная терапия. С 5-х суток — самостоятельное дыхание, апноэ, десатурации. НСГ: ЦИ тяжёлой степени, СЭК I–II ст., псевдокиста. Исход РДС — БЛД лёгкой степени (новая форма).

Этап выхаживания и ранняя постнеонатальная адаптация. II этап выхаживания (24.12.2020–13.02.2021): рентгенологические признаки БЛД (02.01.2021; 14.02.2021). Самостоятельное дыхание, умеренная O₂-зависимость. Питание: грудное молоко через зонд до 53-х суток жизни, далее кормление с использованием ложки или шприца с последующим переходом на грудное вскармливание. SpO₂ 95–97 %, терморегуляция стабильна.

Сердечно-сосудистые функциональные изменения. Сердечно-сосудистые изменения: ЭКГ от 25.12.2020 — синусовый ритм, ЧСС 173–187/мин, вертикальная ЭОС, синусовая тахикардия. ЭхоКГ — ФОО, ОАП гемодинамически значимый

Диагноз при выписке: Недоношенность 29 нед., ОНМТ, БЛД лёгкой степени (новая форма), церебральная ишемия тяжёлой степени, СЭК I–II ст. с формированием псевдокисты, морфофункциональная незрелость ЦНС. Гемодинамически значимый ОАП. Состояние после хирургического клипирования (19.12.2020)

Выписка: возраст 71 сутки, масса 3210 г, длина 50 см, ПКВ 38 нед., состояние удовлетворительное.

Применение прогностической модели (4,5 месяца). На основании данных выписки из перинатального центра выполнен расчёт индивидуальной вероятности формирования КВ-профиля (+) с использованием многофакторной логистической модели (2).

$$\text{ИПИ} = -4,27 + 1,10 \cdot X_1 + 0,024 \cdot X_2 + 1,01 \cdot X_3 + 0,98 \cdot X_4 \quad (2)$$

где X₁ — пол (1 — мальчик),
X₂ — длительность кислородотерапии (сутки),
X₃ — постнатальное применение дексаметазона (1 — да),
X₄ — ретинопатия недоношенных III степени (0 — нет).

При подстановке индивидуальных данных пациента (мужской пол, длительность O₂-терапии 120 суток, постнатальное применение дексаметазона, отсутствие ретинопатии III степени) значение ИПИ = 2,45, что соответствует вероятности формирования КВ-профиля (+) p ≈ 0,92. Пороговое значение p = 0,60 превышено, ребёнок отнесён к группе КВ-профиля (+).

Наблюдение в возрасте 2 лет. Состояние в 2 года: II группа здоровья. Задержка психомоторного развития: крупная моторика — 19 мес., мелкая — 18–19 мес., речевая — 20 мес., социальная — 18 мес., когнитивная — 19 мес.

Физическое развитие: умеренное отставание; Z-score: рост $-1,97$, масса $-1,2$, масса/рост $-0,15$, ИМТ $+0,45$; рост и масса в пределах 10–25 перцентиля, развитие гармоничное.

Сопутствующие состояния: бронхиты с БОС (J40); задержка психоречевого развития (G98.8), астеноневротический синдром (G93.4), нарушения сна (G47.9), миопия слабой степени (H52.1). Среднее число хронических состояний — 3–4.

ССС: ЭКГ — синусовый ритм, ЧСС 120–130/мин, ЭОС без отклонений; ЭхоКГ — ФОО, лёгочная гипертензия не выявлена. SpO₂ 96–98 %.

Антропометрия: масса 11,2 кг, рост 85 см.

Иммунизация: привит по национальному календарю прививок — БЦЖ-М, туберкулинодиагностика. Проведена вакцинация: комбинированной вакциной против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита и гемофильной инфекции типа b (Пентаксим®) — трёхкратно; против гепатита В; против пневмококковой инфекции (Превенар-13®); против кори, краснухи и эпидемического паротита (Приорикс®); против гепатита А. Проводилась сезонная пассивная иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной инфекции моноклональными антителами паливизумаб (Синагис®).

Лабораторные и инструментальные данные в возрасте 2-х лет. Лабораторные данные: ОАК — Нб 107 г/л (\downarrow , $p < 0,001$), эритроциты $3,9 \times 10^{12}$ /л, Нт $0,33$ л/л, тромбоциты 418×10^9 /л (умеренный тромбоцитоз, $p = 0,01$), лейкоциты $8,4 \times 10^9$ /л, СОЭ 6 мм/ч.

Биохимия крови: без отклонений — общий белок 67 г/л, АЛТ 18 Ед/л, АСТ 22 Ед/л, креатинин 44 мкмоль/л, мочевины $4,1$ ммоль/л, глюкоза $4,7$ ммоль/л. ОАМ: без патологических изменений. УЗИ почек: повышенная подвижность почек, без признаков воспаления и структурных аномалий.

ССС: ЭхоКГ — трикуспидальная регургитация 1–2 ст., ФОО, ДХЛЖ; признаков ЛГ нет. ЭКГ — синусовый ритм, эпизоды синусовой тахикардии и аритмии (ЧСС 120–130/мин), периодически — миграция суправентрикулярного водителя ритма, нарушения реполяризации; ЭОС вертикальная, без значимых отклонений.

Исходы БЛД у ребёнка 2-х летнего возраста с высоким риском формирования сердечно-сосудистых нарушений (КВ-профиль (+)). В 2 года: признаков хронической ДН нет, SpO₂ в покое в норме; по ЭхоКГ — признаков ЛГ нет, клиническая стабилизация по респираторному профилю.

ССС (КВ-профиль +): ЭКГ — эпизоды нарушений ритма и реполяризации (миграция суправентрикулярного водителя ритма/предсердный ритм, синусовая аритмия, в отдельных регистрациях — брадиритмия).

ЭхоКГ: ФОО состояние после хирургической коррекции ОАП (лигирование 19.12.2020) (Q25.0), без признаков ЛГ.

Наблюдение в возрасте 5-ти лет. Состояние: II группа здоровья.

Физическое развитие: гармоничное, умеренный дефицит роста и массы тела (Z длины $-2,76$; масса $-2,4$; ИМТ $-0,15$); рост 102 см, масса 15,8 кг (10–25 перцентиль).

Психомоторное развитие: соответствует возрасту, лёгкая задержка мелкой моторики и когнитивных навыков.

Сопутствующие состояния: органическое поражение ЦНС (G93.8), задержка психоречевого развития, астеноневротический синдром (G93.4), нарушения сна (G47.9), миопия слабой степени, астигматизм.

Лабораторные и инструментальные данные в возрасте 5-ти лет.

Лабораторные данные: Общий анализ крови: Hb — 114 г/л, эритроциты — $4,0 \times 10^{12}$ /л, Ht — 0,35 л/л, тромбоциты — 334×10^9 /л, лейкоциты — $7,8 \times 10^9$ /л. Кислотно-щелочное состояние: pH — 7,40, $p\text{CO}_2$ — 40 мм рт. ст., $p\text{O}_2$ — 68 мм рт. ст., BE — 0 ммоль/л; SpO₂ — 90–91 %.

КТ ОГК: умеренное усиление лёгочного рисунка, неравномерная пневматизация; без фиброза и булл — остаточные пост-БЛД изменения.

Спирометрия: жизненная ёмкость лёгких — 85% от должной, форсированная жизненная ёмкость лёгких — 84%, объём форсированного выдоха за первую секунду — 82%, индекс Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ) — в пределах референсных значений; проба с бронхолитиком отрицательная.

ФГДС: ГЭР, недостаточность кардии, без эрозивных изменений.

В возрасте 5 лет масса тела — 18 кг, рост — 109 см. Площадь поверхности тела, рассчитанная по формуле Mosteller, составила 0,74 м².

По данным Эхо-КГ размеры камер сердца оценены с учётом площади поверхности тела (BSA 0,74 м²). КДР ЛЖ — 30 мм ($Z = -0,6$), конечный систолический размер — 22 мм ($Z = -0,4$). Диаметр аорты — 17 мм ($Z = -0,3$), лёгочной артерии — 14 мм ($Z = -0,5$), правого желудочка — 15 мм ($Z = -0,2$), левого предсердия — 17 мм ($Z = -0,4$). Толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка — Z -score в пределах ± 2 SD.

ФВ — 61%, ФУ — 34%. Признаков дилатации, гипертрофии и лёгочной гипертензии не выявлено. Трикуспидальная регургитация 0–I степени.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 95–100/мин, ЭОС без отклонений; умеренные нарушения реполяризации.

Холтер-ЭКГ (24 ч): синусовый ритм; ср. ЧСС 92/мин (49–158); синусовая аритмия, единичные и парные предсердные ЭС, редкие групповые НЖЭС (≤ 5 /сут), единичные ЖЭС.

По данным СМАД среднесуточное САД составило 108 мм рт. ст., ДАД — 64 мм рт. ст., что соответствует значениям ниже 90-го перцентиля для данного возраста, пола и роста. Дневные показатели: систолическое — 112 мм рт. ст., диастолическое — 66 мм рт. ст. (менее 90-го перцентиля). Ночное снижение АД недостаточное: САД — 102 мм рт. ст., ДАД — 58 мм рт. ст.; СИ САД — 8,9 %, СИ ДАД — 12,1 %; суточный профиль — тип non-dipper по САД (снижение < 10 %).

Качество жизни (PedsQL): Качество жизни по опроснику PedsQL (шкала 0–100): ФФ — 75 баллов, ЭФ — 82 балла, СФ — 68 баллов, что отражает умеренное снижение показателей физического и социального функционирования при относительно сохранном эмоциональном компоненте.

Фенотип: по результатам комплексной клинико-инструментальной оценки пациент отнесён к сосудисто-кардиальному фенотипу III («структурно-дезадаптивный»). Основанием для фенотипической классификации явились: недостаточное ночное снижение САД (СИ САД — 8,9 %, тип non-dipper, критерий < 10 %), наличие нарушений ритма и процессов реполяризации миокарда по данным ХМ-ЭКГ (указать конкретно: миграция СВВР / эпизоды синусовой брадикардии / нарушения реполяризации и т.д.), а также признаки функциональных изменений миокарда при сохранённой систолической функции ЛЖ (ФВ — 61 %) по данным ЭхоКГ.

Заключение: у ребёнка, отнесённого в 4,5 месяца к группе высокого прогностического риска формирования КВ-профиля (+) по модели ИПИ, к 5 годам реализовался неблагоприятный сердечно-сосудистый вариант — фенотип III («структурно-дезадаптивный»), подтверждённый совокупностью объективных клинико-функциональных данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БЛД остаётся одной из ведущих причин хронических состояний у недоношенных детей и ассоциируется с отдалёнными системными последствиями. Рост выживаемости сопровождается увеличением числа пациентов с длительными функциональными нарушениями, выходящими за пределы дыхательной системы. Несмотря на накопленные данные о респираторных и неврологических исходах, состояние сердечно-сосудистой системы у детей с БЛД изучено недостаточно и чаще оценивается только при наличии клинически выраженной патологии, без учёта субклинических функциональных изменений.

Цель работы

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

В настоящем исследовании введено понятие кардиоваскулярного профиля (КВ-профиля), определяемого как интегральная характеристика функционального состояния ССС, основанная на совокупности показателей ЭхоКГ, ЭКГ ХМ-ЭКГ, ЭКГ, АД, СМАД, отражающих индивидуальные особенности гемодинамической и электрофизиологической регуляции. КВ-профиль рассматривался как исследовательская характеристика вариабельности функциональной адаптации ССС и не соответствует клиническому диагнозу сердечно-сосудистой патологии.

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, перенесших БЛД, определить особенности КВ-профиля по ключевым функциональным системам.
3. Выявить фенотипические варианты и их клиническую значимость у детей, перенесших 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.

Для реализации поставленных задач в период с 2019 по 2023 гг. выполнено сравнительное когортное ретроспективно-проспективное контролируемое исследование. Работа проведена на базе кафедры поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России и ГАУЗ СО «ДГКБ № 9» г. Екатеринбурга. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Методом сплошной выборки из лечебно-профилактических учреждений г. Екатеринбурга (ГАУЗ СО «ДГП № 13», ГАУЗ СО «ДГБ № 8», ГАУЗ СО «ДГКБ № 11», ГАУЗ СО «ДГКБ № 9») проанализирована первичная медицинская документация 1931 недоношенного ребёнка (выписки из родильных домов, форма 112/у). На основании критериев включения и исключения сформирована ретроспективная когорта, из которой выделены основная группа детей с БЛД ($n = 137$) и контрольная группа недоношенных детей с РДС без формирования БЛД ($n = 137$), сопоставимые по гестационному возрасту, массе тела при рождении и полу с применением процедуры сопоставления (matching)

В рамках решения первой задачи установлено, что у детей с БЛД выявляются ранние неонатальные факторы, ассоциированные с формированием сердечно-сосудистых особенностей в последующем.

Для решения второй задачи установлено, что в возрасте 5-ти лет у детей, перенёвших БЛД, формируются два варианта кардиоваскулярного профиля; КВ-профиль (+) (72,8%) детей, КВ-профиль (27,2%).

В результате решения третьей задачи установлено, что у детей 5-ти лет, перенёвших БЛД, выделяются три клинико-функциональных фенотипа сосудисто-кардиальной адаптации, отражающих различные варианты адаптационного ответа ССС.

В рамках решения четвёртой задачи установлено, что клинико-функциональные особенности, выявляемые в возрасте 4,5 месяца и 2-х лет, ассоциированы с формированием КВ-профиля (+) и фенотипов сосудисто-кардиальной адаптации в возрасте 5-ти лет, что позволило определить прогностические критерии риска сердечно-сосудистых изменений.

В результате решения пятой задачи разработаны риск-ориентированные подходы к профилактике сердечно-сосудистых осложнений и диспансерному наблюдению детей, перенёвших БЛД, с выделением ключевых контрольных возрастных этапов.

Применённый подход позволил установить, что особенности КВ профиля (+), выявляемые в возрасте 5-ти лет, связаны с клинико-функциональными характеристиками, формирующимися уже в раннем постнеонатальном периоде.

Респираторная нагрузка нарастала с увеличением тяжести БЛД (увеличение длительности ИВЛ и СРАР), тогда как гестационный возраст и частота неонатального сепсиса между группами не различались, что подчёркивает ведущую роль респираторной поддержки в формировании клинической тяжести БЛД.

Доля пациентов с КВ-профилем (+) была сопоставимой при лёгкой, среднетяжёлой и тяжёлой степени БЛД (0,682; 0,674 и 0,680 соответственно; $p \geq 0,05$), что свидетельствует об отсутствии линейной связи между клинической тяжестью БЛД и формированием КВ-профиля.

Длительность ИВЛ и повторное включение данного показателя в прогностические модели является общим предиктором формирования БЛД и КВ-профиля (+), что указывает на её многоуровневое влияние на последующую адаптацию.

Ретроспективный анализ показал, что дети с КВ-профилем (+), определённым к 5-летнему возрасту, уже в 4,5 месяца характеризовались неблагоприятным сочетанием факторов, включая преобладание мальчиков и признаки антенатального неблагополучия, в том числе задержку внутриутробного роста.

Тяжесть БЛД отражает преимущественно степень раннего респираторного повреждения, тогда как формирование КВ-профиля (+) определяется нелинейным взаимодействием факторов системной незрелости, антенатального фона и постнатальной нагрузки.

КВ-профиль (+) не является поздним осложнением БЛД и в рамках настоящего исследования рассматривается как исследовательская характеристика вариабельности адаптационных процессов сердечно-сосудистой системы.

У детей с КВ-профилем (+) неонатальный период характеризовался большей системной уязвимостью: чаще выявлялась тяжёлая ретинопатия недоношенных (40,7% против 9,1%; $p=0,007$), отмечались меньшая масса тела при рождении (970 г. против 1020 г; $p=0,012$), большая длительность ИВЛ (9,0 против 5,0 суток; $p=0,018$), а также более выраженная респираторная и медикаментозная нагрузка, включая повторное введение сурфактанта ($p=0,001$) и большую суммарную дозу сурфактанта ($p=0,005$).

Таким образом, формирование КВ-профиля ассоциировано с совокупностью признаков биологической незрелости, интенсивности респираторной и медикаментозной нагрузки и особенностей ранней постнатальной адаптации, выявляемых у детей с БЛД уже в возрасте 4,5 месяца.

По данным Эхо-КГ в возрасте 4,5 месяца у детей с КВ-профилем (+) достоверно чаще сохранялись признаки незавершённой постнатальной гемодинамической адаптации: ФОО выявлялось у 88,1% детей против 0% в группе КВ-профиля (-) ($p=0,001$), ОАП— у 32,2% против 0% соответственно ($p=0,003$). Другие структурные параметры и признаки ЛГ статистически значимых различий не имели.

Полученные данные свидетельствуют о том, что различия между детьми с КВ-профилем (+) и (-) формируются уже в первые месяцы жизни и отражают особенности системной функциональной адаптации в условиях незрелости и неонатальных осложнений, клинико-функциональная реализация которых становится отчётливо различимой к 5-ти летнему возрасту.

Для анализа гетерогенности КВ-профиля в возрасте 5-ти лет была проведена интегральная оценка сердечно-сосудистых показателей с выделением трёх устойчивых клинико-функциональных фенотипов. Ретроспективный анализ показал, что межфенотипные различия закладываются уже к возрасту 4,5 месяца и носят избирательный характер.

Наиболее выраженные различия касались антенатального этапа: частота задержки внутриутробного роста последовательно возрастала от фенотипа I к фенотипу III и составила 14,3%, 25,0% и 66,7% соответственно ($p<0,01$), что позволяет рассматривать ЗВУР как один из ключевых ранних маркёров неблагоприятной адаптационной траектории.

Для фенотипа I были характерны меньшие масса и длина тела при рождении по сравнению с фенотипом II ($p=0,009$ и $p=0,001$ соответственно), а также более высокая суммарная доза сурфактанта ($p<0,05$), что соответствует варианту преимущественно респираторной незрелости. В отличие от этого, фенотип III характеризовался сочетанием задержки внутриутробного роста и чаще встречаемой ДН II степени (50,0% против 9,5% и 15,0%; $p<0,05$), что указывает на иной механизм формирования неблагоприятной траектории, связанный с ограничением адаптационного резерва и системным воздействием гипоксии.

При этом по данным ЭхоКГ в возрасте 4,5 месяца достоверных межфенотипных различий по параметрам сократимости, геометрии камер сердца и признакам ЛГ выявлено не было ($p\geq 0,05$), что подтверждает функционально-адаптационный, а не структурный характер ранних различий.

Для количественной оценки вклада ранних факторов в формирование КВ-профиля (+) в возрасте 5-ти лет была построена многофакторная бинарная логистическая регрессионная модель ($n=81$). Независимыми предикторами формирования КВ-профиля (+) явились: мужской пол (ОШ=3,0), длительность кислородотерапии (увеличение риска на 3% на каждый

дополнительный день), постнатальное применение дексаметазона (ОШ=2,75) и ретинопатия недоношенных III степени (ОШ=2,66).

Диагностическая эффективность модели характеризовалась удовлетворительным качеством прогноза (AUC=0,78; $p < 0,001$). Оптимальный порог вероятности $p = 0,60$ обеспечивал чувствительность 81%, специфичность 69% и общую точность классификации 76,3%.

В возрасте 2-х лет ранее сформированный КВ-профиль (+) ассоциирован с устойчивыми межсистемными различиями (физическое развитие, нейropsychическое состояние, респираторный статус, лабораторные показатели) при отсутствии клинически манифестной сердечно-сосудистой патологии. У детей с КВ-профилем (+) показатели роста и массы тела были ниже (Z-score длины -1,97 против -1,73; массы -1,15 против -0,91) при сохранённой пропорциональности телосложения, что указывает на симметричное отставание физического развития.

В возрасте 2-х лет у детей с КВ-профилем (+) выявлялись выраженные межсистемные различия, не сопровождавшиеся клинически манифестной сердечно-сосудистой патологией. Нейropsychическое развитие характеризовалось повышенной частотой задержек речевого, моторного и когнитивного развития у детей с КВ-профилем (+) (32–37% против 9% при КВ-профиле (-)), что соответствует увеличению частоты нарушений в 3–4 раза. В структуре неврологических диагнозов у этих детей статистически значимо чаще выявлялись другие уточнённые поражения головного мозга (G93.8), тогда как в группе КВ-профиля (-) преобладали функциональные расстройства без структурных признаков поражения ЦНС, что отражает качественно иные траектории нервно-психического развития.

По данным ЭКГ у детей с КВ-профилем (+) чаще выявлялись миграция суправентрикулярного водителя ритма и нарушения процессов реполяризации, а также сохранялись признаки незавершённой постнатальной адаптации (ФОО, ОАП), при отсутствии клинически значимых аритмий.

Респираторные исходы характеризовались сниженным адаптационным резервом дыхательной системы: бронхиты с бронхообструктивным синдромом отмечались у 93,2% детей с КВ-профилем (+) против 36,3% в группе сравнения ($p = 0,001$), тогда как клиническое восстановление дыхательной системы регистрировалось реже. В лабораторных показателях выявлялась комбинация умеренной анемии и признаков хронического воспалительно-стрессового фона (повышенные лейкоциты, тромбоциты и СОЭ), отражающая менее благоприятную траекторию постнатального восстановления.

В совокупности данные свидетельствуют, что КВ-профиль (+) в 2 года отражает межсистемную уязвимость, связанную с ранним постнатальным программированием и предшествующую формированию клиничко-функциональных фенотипов в 5 лет.

К 5-ти годам КВ-профиль приобретает устойчивые клиничко-функциональные характеристики, выявляемые при интегральной оценке ЭхоКГ, ЭКГ/ХМ-ЭКГ и СМАД. Выявляемые изменения носят субклинический характер, остаются в пределах возрастных или пограничных значений и не соответствуют критериям клинически манифестной сердечно-сосудистой патологии.

По данным СМАД у детей с КВ-профилем (+) отмечались повышенные значения САД во все периоды суток, снижение суточного индекса САД и выше частота профиля non-dipper, что указывает на нарушение циркадной регуляции АД как ключевую характеристику КВ-профиля.

Эхокардиографически отмечалось снижение показателей ФУ и УО ЛЖ при сохранении нормальных линейных размеров камер сердца и сохранении систолической функции ЛЖ в целом, что отражает функциональное напряжение миокарда без признаков структурной патологии.

По данным ЭКГ и холтеровского мониторирования у детей с КВ-профилем (+) чаще регистрировались функциональные электрофизиологические особенности (нарушения реполяризации, над- и желудочковая эктопическая активность, эпизоды тахикардии), при отсутствии устойчивых аритмий и клинически значимых нарушений проводимости.

В клиническом статусе дети с КВ-профилем (+) чаще характеризовались астеническим соматотипом, снижением подкожно-жировой клетчатки и признаками моторной неловкости. По данным WHO Anthro отмечается снижение показателей роста и массы тела относительно возрастных нормативов.

Со стороны дыхательной системы отмечались снижение показателей функции внешнего дыхания и повышение частоты структурного ремоделирования лёгочной ткани по данным КТ, что подчёркивает сопряжённость сосудисто-кардиальных и лёгочных адаптационных процессов.

Оценка качества жизни (PedsQL) показала снижение показателей физического компонента качества жизни, а по родительской версии — также эмоционального состояния и социальной включённости, что отражает функциональную значимость выявленных адаптационных особенностей.

Выявленная неоднородность КВ-профиля у детей 5-ти лет послужила основанием для его структурирования. Для кластерного анализа использованы показатели СМАД, ЭхоКГ и ЭКГ/ХМ-ЭКГ как объективные методы оценки сосудистого, структурно-функционального и

электрофизиологического уровня регуляции ССС. Кластеризация позволила выделить три устойчивых клинико-функциональных фенотипа, отражающих различные варианты сосудисто-кардиальной адаптации.

Фенотип I (регуляторно-адаптационный) характеризовался умеренными нарушениями суточной регуляции АД при сохранённых структурных и насосных параметрах сердца и отражал относительно сохранённый вариант адаптации.

Фенотип II (функционально-структурный) отличался сочетанием сосудисто-регуляторных особенностей с пограничными структурно-функциональными изменениями и более высокой частотой электрофизиологических нарушений.

Фенотип III (структурно-дезадаптивный) характеризовался сочетанием выраженной сосудистой нагрузки, нарушений циркадной регуляции АД и электрофизиологических особенностей при сохранении показателей в пределах возрастных значений, что отражает наиболее напряжённый вариант адаптации.

Сравнительный анализ продемонстрировал последовательный градиент изменений от фенотипа I к фенотипу III, отражающий различный объём вовлечения адаптационного резерва сердечно-сосудистой системы, а не наличие клинической сердечно-сосудистой патологии.

Сопоставление фенотипов в 5 лет с ранними этапами наблюдения показало, что адаптационные траектории формируются уже в антенатальном и раннем постнатальном периодах и сохраняют направленность во времени. Неблагоприятная траектория (фенотип III) ассоциирована с антенатальным неблагополучием, задержкой внутриутробного роста, худшими показателями физического и нейропсихического развития в 2 года, более выраженным воспалительным фоном и большей частотой электрофизиологических и кардиальных особенностей.

Полученные данные подтверждают, что КВ-профиль и его фенотипические варианты отражают устойчивые адаптационные траектории ССС, формирующиеся в условиях раннего постнатального программирования, а не случайные вариации отдельных клинико-функциональных показателей.

В ходе исследования установлено, что у детей, перенёвших БЛД, формируется спектр вариантов сосудисто-кардиальной адаптации, не сводящийся к степени тяжести заболевания как линейному фактору. Показано, что вероятность формирования особенностей КВ-профиля в возрасте 5-ти лет не зависит от клинической тяжести БЛД, что исключает прямую модель «доза-эффект» между выраженностью первичного лёгочного поражения и последующими сердечно-сосудистыми особенностями.

Вместе с тем степень тяжести БЛД оказывает значимое влияние на характер и траекторию реализации сосудисто-кардиальных изменений, определяя фенотипические особенности адаптации ССС, выраженность функциональных нарушений и их сочетание в дошкольном возрасте.

В возрасте 5-ти лет степень тяжести БЛД ассоциировалась с клинико-функциональными особенностями реализации адаптационных процессов, затрагивающих респираторное, нейрорегуляторное и сердечно-сосудистое звенья. При этом выявляемые изменения носили субклинический характер и сохранялись в пределах возрастных или пограничных значений.

У детей, перенесших тяжёлую БЛД, показатели физической активности по шкале PedsQL были статистически значимо ниже по сравнению с детьми, перенесшими лёгкую БЛД ($p < 0,05$), что отражает большую функциональную нагрузку и ограничение толерантности к нагрузкам. По данным КТ органов грудной клетки выраженность признаков после перенесенной БЛД в лёгких различалась между подгруппами тяжести; по ряду КТ-признаков выявлены статистически значимые различия между лёгкой и тяжёлой БЛД ($p < 0,05$), что указывает на нарастание структурной неоднородности лёгочной ткани при увеличении тяжести заболевания.

На этом фоне в группе детей с более тяжёлой степенью БЛД чаще выявлялись особенности циркадной регуляции АД и электрофизиологические изменения по данным ЭКГ/ХМ-ЭКГ, остающиеся в пределах возрастных или пограничных значений. Указанные особенности формировались на фоне остаточных изменений лёгких, после перенесенного БЛД и сочетались с более выраженной нейрорегуляторной нагрузкой, отражающей участие центральных механизмов регуляции в формировании сердечно-сосудистой адаптации.

Степень тяжести БЛД в 5-ти летнем возрасте ассоциируется с выраженностью респираторных и функциональных ограничений и с особенностями субклинической сосудисто-кардиальной адаптации, формирующейся в условиях межсистемного взаимодействия «лёгкие – мозг – сердце». При этом степень тяжести перенесенной БЛД не определяет факт формирования КВ-профиля (+), а выступает фактором, влияющим на напряжённость и клинико-функциональную реализацию адаптационной траектории.

Использование фенотипического подхода позволило перейти от бинарной оценки наличия изменений к анализу индивидуальных траекторий сосудисто-кардиальной адаптации.

Методологически значимым результатом исследования стало разграничение двух самостоятельных уровней аналитических инструментов. Первый инструмент использовался для исследовательской оценки вклада перинатальных и неонатальных факторов в формирование и степень тяжести БЛД и применялся исключительно для анализа факторов риска, без претензии на индивидуальное клиническое прогнозирование или алгоритмизацию принятия решений.

Второй инструмент — прогностическая формула риска формирования КВ-профиля (+) — разработан для оценки вероятности формирования сердечно-сосудистых особенностей в отдалённом периоде и основан на совокупности ранних клинико-функциональных и анамнестических параметров. Данная формула отражает автономный характер раннего сердечно-сосудистого программирования (в функционально-регуляторном аспекте) по отношению к респираторному исходу БЛД и используется в рамках риск-ориентированного подхода к диспансерному наблюдению.

Полученные результаты обосновывают целесообразность перехода от унифицированного диспансерного наблюдения детей, перенёвших БЛД, к риск-ориентированной модели, основанной на ранней стратификации вероятности формирования КВ-профиля и учёте индивидуальных адаптационных траекторий. Показано, что особенности КВ-профиля начинают проявляться уже в раннем постнатальном периоде и реализуется отсрочено, что требует смещения фокуса наблюдения с факта перенесённой БЛД на оценку функциональной уязвимости ССС.

Оптимизированная модель диспансерного наблюдения предполагает контроль ключевых функциональных доменов, включающих показатели физического развития, сатурации кислорода и АД, электрофизиологические характеристики (ЭКГ, при необходимости — холтеровское мониторирование), а также ЭхоКГ параметры с оценкой сократительной функции сердца. Такой подход обеспечивает унификацию наблюдения при сохранении индивидуальной чувствительности к риску.

Динамическое наблюдение проводилось на клинически значимых возрастных этапах амбулаторного ведения. Первый этап — завершение этапа выхаживания в перинатальном центре и перевод на амбулаторное наблюдение ($\approx 4,5$ месяца), с клинико-функциональной оценкой и исследовательской стратификацией риска формирования КВ-профиля. Возраст 2 года — период формирования клинических исходов БЛД с оценкой респираторного и функционального статуса. Возраст 5 лет — этап клинико-функциональной реализации сосудисто-кардиального профиля и дифференциации фенотипов на фоне возрастания функциональной нагрузки, с выявлением ранних субклинических изменений.

КВ-профиль в настоящем исследовании рассматривается как исследовательская характеристика вариабельности адаптации ССС; предлагаемая модель диспансерного наблюдения ориентирована на раннее выявление неблагоприятных адаптационных траекторий и дифференцированный динамический контроль, реализуемый по принципу «*treat-to-target*» в интерпретации мониторинга субклинических функциональных показателей, а не терапии клинически манифестной сердечно-сосудистой патологии.

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, дефицитарным 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.

Ограничения исследования

Ограничением исследования является ретроспективный характер части анализируемых данных, полученных из медицинской документации различных лечебных учреждений, что обуславливало неоднородность условий первичного обследования. Ключевые клинико-функциональные исходы оценивались проспективно по единому стандартизированному протоколу, что снижало влияние данного фактора на результаты исследования

Практические рекомендации

Для практического использования в системе первичной медико-санитарной и специализированной помощи детям разработана модель риск-ориентированного диспансерного наблюдения детей с БЛД в анамнезе, направленная на раннее выявление функциональных респираторных и сердечно-сосудистых отклонений, оптимизацию физического развития и адаптации к нагрузкам.

Ключевые принципы:

- мультидисциплинарность (педиатр, пульмонолог, кардиолог);
- этапность наблюдения;
- риск-ориентированный подход;
- приоритет функциональных и субклинических маркеров (артериальное давление, регуляция, толерантность к нагрузке);
- обоснованность и дифференцированный объём обследований.

ЭТАП I. Первичный амбулаторный этап после выписки из перинатального центра

Ранняя постнеонатальная адаптация Диспансерное наблюдение осуществляется в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Педиатром проводится:

- оценка клинического состояния;
- контроль физического развития (масса тела, длина/рост, динамика показателей);
- оценка питания и его переносимости согласно клиническим рекомендациям;
- контроль частоты сердечных сокращений и АД.

Лабораторные показатели (гемоглобин, ферритин, общий белок) — по показаниям.

Инструментальные методы:

- пульсоксиметрия — по показаниям;
- эхокардиография — по клиническим показаниям в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, в том числе для исключения признаков ЛГ.
- ЭКГ — по показаниям.

После выписки из перинатального центра участковым педиатром формируется кардиоваскулярный профиль (КВ-профиль +/-), который в рамках настоящего исследования используется как ориентир стратификации сердечно-сосудистого риска и определения интенсивности динамического наблюдения.

КВ-профиль является исследовательской характеристикой, не является клиническим диагнозом и не используется как самостоятельное основание для маршрутизации пациента.

Направление к детскому кардиологу осуществляется не по факту КВ-профиля, а при наличии клинических и/или функциональных отклонений, выявленных в ходе педиатрического наблюдения.

При отсутствии клинических и функциональных отклонений дети, в том числе с КВ-профилем (+), продолжают наблюдаться педиатром с повторной оценкой на этапах амбулаторного наблюдения, соответствующих выписке из перинатального центра, периоду оценки ранних исходов БЛД и дошкольному возрасту, либо по клиническим показаниям.

ЭТАП II. Период до оценки ранних исходов БЛД (с 2–3 лет).

Формирование траектории клинико-функциональной адаптации.

На данном этапе, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, проводится динамическая оценка клинического состояния ребёнка с акцентом на выявление неблагоприятных адаптационных тенденций.

Оцениваются: клиническое состояние ребёнка; показатели физического развития (Z-score); переносимость физической активности; частота и характер респираторных обострений; уровень АД.

Инструментальные методы обследования применяются по клиническим показаниям, в соответствии с клиническими рекомендациями:

- ЭКГ — при наличии клинических симптомов или функциональных отклонений;
- Эхо-КГ — при наличии лёгочной гипертензии в анамнезе, эпизодов гипоксемии, клинических симптомов либо других факторов риска, требующих оценки состояния сердечно-сосудистой системы.

Консультативное наблюдение специалистов осуществляется согласно клиническим рекомендациям и по клиническим показаниям:

- детский кардиолог — при наличии клинических и/или функциональных факторов риска сердечно-сосудистых нарушений;
- пульмонолог — не реже одного раза в год при стабильном течении заболевания; чаще — при рецидивирующих респираторных обострениях или сохраняющихся функциональных нарушениях.

Лучевые методы диагностики (РОГК и КТ легких) не входят в обязательный объём диспансерного наблюдения и применяются по клиническим показаниям, в соответствии с клиническими рекомендациями, с учётом индивидуальной клинической ситуации и принципов минимизации лучевой нагрузки.

Физическая активность — в объёме возраст-адекватной двигательной активности и реабилитационных мероприятий, в соответствии с клиническими рекомендациями.

Расширение физической активности — индивидуально, на основании клинической оценки и данных динамического наблюдения.

Дополнительное обследование при планировании физической активности — по решению лечащего врача; по клиническим показаниям, при сомнениях в безопасности расширения двигательной активности.

ЭТАП III. С дошкольного возраста (от 3 лет) и последующее наблюдение.

Фенотипирование и фенотип-ориентированное наблюдение. Начиная с возраста, позволяющего проведение функциональных исследований (как правило, с 5-ти лет), проводится клинико-функциональная оценка ССС.

Комплексное функциональное обследование (СМАД, ЭКГ, ХМ-ЭКГ, эхокардиография) выполняется:

- у детей с КВ-профилем (+);
- у детей с КВ-профилем (–) — по показаниям, при наличии факторов риска.

К факторам риска относятся:

- пограничные или повышенные значения АД, выявленные при кабинетных измерениях;
- сниженная толерантность к физической нагрузке;
- электрокардиографические особенности в анамнезе;
- признаки нарушенной суточной регуляции АД;
- перенесённая ЛГ.

У клинически стабильных детей без факторов риска рутинное проведение комплексной функциональной оценки не является обязательным.

В исследовании выделены сосудисто-кардиальные фенотипы I–III у детей с БЛД в анамнезе. Результаты фенотипирования используются для индивидуализации частоты и объёма диспансерного наблюдения, а также для формирования рекомендаций по физической активности, не подменяя клиническое решение лечащего врача.

Разработан программный продукт, предусматривающий этапное применение: на раннем этапе используется модуль прогностической идентификации КВ-профиля, а в дошкольном возрасте — модуль клинико-функциональной фенотипизации. <file:///C:/index.html>. Программный продукт предназначен для поддержки клинического решения и не подменяет оценку лечащего врача.

Схема отражает этапы фенотипирования кардиоваскулярных изменений и отбора ключевых показателей у детей с БЛД в возрасте 5-ти лет (Рисунок 17).



Рисунок 17 – Алгоритм клинико-функционального фенотипирования и формирования минимального информативного набора КВ показателей у детей с БЛД в анамнезе

На основании значений минимального набора клинико-функциональных показателей (Рисунок 17) (среднесуточное САД, суточный индекс САД, профиль non-dipper, максимальная ЧСС, ФУ/УО) выполняется уточнение статуса кардиоваскулярного профиля; у детей с КВ-профилем (+) проводится отнесение к сосудисто-кардиальному фенотипу (I–III).

Фенотипирование осуществлялось в группе КВ-профиля (+); для отбора информативных признаков использовался ансамблевый деревообразный метод (Random Forest [196]) в режиме оценки значимости признаков. Выделенные фенотипы и минимальный информативный набор показателей используются для риск-ориентированной индивидуализации объёма и частоты диспансерного наблюдения и формирования практических рекомендаций.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- CPAP – Continuous Positive Airway Pressure (постоянное положительное давление в дыхательных путях)
- DDST-II – Денверский тест развития II (Denver Developmental Screening Test II), скрининговая методика оценки психомоторного развития детей раннего возраста.
- ИМТ – толщина комплекса интима–медиа (intima–media thickness)
- Non-dippers – лица без ночного снижения артериального давления;
- pCO₂ – парциальное давление углекислого газа (partial pressure of carbon dioxide)
- PedsQL – Pediatric Quality of Life Inventory (опросник оценки качества жизни у детей)
- pH – показатель водородного (кислотно-щелочного) баланса крови
- PLT – тромбоциты (platelets)
- pO₂ – парциальное давление кислорода (partial pressure of oxygen)
- ROC-анализ – анализ рабочих характеристик приёмника (Receiver Operating Characteristic analysis)
- SatO₂ (oxygen saturation) – сатурация кислорода, показатель насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом.
- SIPAP – Synchronized Intermittent Positive Airway Pressure (синхронизированное прерывистое положительное давление в дыхательных путях)
- SO₂ – сатурация (насыщение) крови кислородом (oxygen saturation)
- WHO Anthro – программа Всемирной организации здравоохранения для оценки физического развития детей (World Health Organization Anthro)
- Z-score (Z-показатель) – стандартизованное отклонение от среднего значения в популяции (в единицах стандартного отклонения)
- АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада
- АГ – артериальная гипертензия
- БЛД – бронхолёгочная дисплазия
- ВОПЖ – выходной отдел правого желудочка
- ВУЗР – внутриутробное задержка развития
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ГСД – гестационный сахарный диабет
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ДГР – дуоденогастральный рефлюкс,
- ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки
- ДМПП – дефект межпредсердной перегородки
- ДХЛЖ – дополнительная хорда левого желудочка
- ИВЛ – искусственная вентиляция лёгких
- КДО – конечно-диастолический объём
- КДР ЗСЛЖ – конечно-диастолический размер задней стенки левого желудочка
- КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка
- КДР МЖП – конечно-диастолический размер межжелудочковой перегородки
- КЛДФ – каноническая линейная дискриминантная функция
- КСО – конечно-систолический объём
- КСР ЗСЛЖ – конечно-систолический размер задней стенки левого желудочка
- КСР ЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка

КСР МЖП – конечно-систолический размер межжелудочковой перегородки
ЛА – лёгочная артерия
ЛГ – лёгочная гипертензия
ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса
ЛП – левое предсердие
МК – митральный клапан
МПП – межпредсердная перегородка
НБПНПГ – неполная блокада правой ножки пучка Гиса
НК – недостаточность кровообращения
НК I–IIБ – недостаточность кровообращения I–IIБ степени
НК-0 – отсутствие недостаточности кровообращения
НК-1 – недостаточность кровообращения I степени
НК-2А – недостаточность кровообращения IIА степени
НК-2Б – недостаточность кровообращения IIБ степени
НЭК – некротизирующий энтероколит
ОАП – открытый артериальный проток
ПЖ – правый желудочек
ПКВ – постконцепционный возраст (возраст ребёнка, рассчитанный от момента зачатия, включает гестационный возраст и возраст после рождения).
САД – систолическое артериальное давление
СДПЖ – систолическое давление в правом желудочке
СИ – суточный индекс;
СМАД – суточное мониторирование артериального давления
ССС – сердечно-сосудистая система
УО – ударный объём
ФВ – фракция выброса
ФОО – функционирующее овальное окно
ФУ – фракция укорочения
ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы
ЧЛС- чашечно -лоханочная система
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
ЭОС – электрическая ось сердца
ЭХО-КГ – эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бронхолегочная дисплазия: клинические рекомендации / разработчик Союз педиатров России [и др.]. – Текст : электронный // Рубрикатор клинических рекомендаций / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-st/377_2 (дата обращения: 18.09.2025).
2. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach / E. A. Jensen, K. Dysart, M. G. Gantz [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201812-2348OC // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2019. – Vol. 200, iss. 6. – Pp. 751–759.
3. Executive functioning deficits in young adult survivors of bronchopulmonary dysplasia / A. Gough, M. A. Linden, D. Spence [et al.]. – DOI 10.3109/09638288.2014.991451 // Disability and rehabilitation. – 2015. – Vol. 37, iss. 21. – Pp. 1940–1945.
4. Павлинова, Е. Б. Бронхолегочная дисплазия: современное состояние проблемы (обзор литературы) / Е. Б. Павлинова // Омский научный вестник. – 2011. – № 1 (104). – С. 37–40.
5. Pharande, P. Cardiovascular Sequelae of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates Born before 32 Weeks of Gestational Age: Impact of Associated Pulmonary and Systemic Hypertension / P. Pharande, A. Sehgal, S. Menahem. – DOI 10.3390/jcdd11080233. – Text : electronic // Journal of cardiovascular development and disease. – 2024. – Vol. 11, iss. 8. – URL: <https://www.mdpi.com/2308-3425/11/8/233>. – Published: 26.07.2024
6. Association Between Preterm Birth and Arrested Cardiac Growth in Adolescents and Young Adults / K. N. Goss, K. Haraldsdottir, A. G. Beshish [et al.]. – DOI 10.1001/jamacardio.2020.1511. – Text : electronic // JAMA cardiology. – 2020. – Vol. 5, iss. 8. – Pp. 910–919. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7240643>. – Published: 20.05.2020.
7. Mourani, P. M. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond / P. M. Mourani, S. H. Abman. – DOI 10.1097/MOP.0b013e328360a3f6 // Current opinion in pediatrics. – 2013. – Vol. 25, iss. 3. – Pp. 329–337
8. Understanding the Short- and Long-Term Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia / J. Y. Islam, R. L. Keller, J. L. Aschner [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201412-2142PP // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2015. – Vol. 192, iss. 2. – Pp. 134–156.
9. Adult Cardiovascular Health Risk and Cardiovascular Phenotypes of Prematurity / M. L. Bates, P. T. Levy, A. M. Nuyt [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2020.09.019 // The Journal of pediatrics. – 2020. – Vol. 227. – Pp. 17–30

10. Lower skin capillary density, normal endothelial function and higher blood pressure in children born preterm / A. K. Bonamy, H. Martin, G. Jörneskog, M. Norman. – DOI 10.1111/j.1365-2796.2007.01868.x // *Journal of internal medicine*. – 2007. – Vol. 262, iss. 6. – Pp. 635–642.
11. Lung Function in Young Adults and Risk of Cardiovascular Events Over 29 Years: The CARDIA Study / M. J. Cuttica, L. A. Colangelo, M. T. Dransfield [et al.]. – DOI 10.1161/JAHA.118.010672. – Text : electronic // *Journal of the American Heart Association*. – 2018. – Vol. 7, iss. 24. – URL: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.010672>. – Published: 10.12.2018.
12. Бронхолегочная дисплазия : монография / И. К. Ашерова, О. А. Бабак, А. В. Богданова [и др.]. – Москва : [б. и.], 2020. – 175 с. – ISBN 978-5-91556-726-8.
13. Briana, D. D. A. An Update on Lung Function of Extremely and Very Preterm Infants in Later Life: The Role of Early Nutritional Interventions / D. D. Briana, A. Malamitsi-Puchner. – DOI 10.3390/nu15153353. – Text : electronic // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15, iss. 15. – URL: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/15/3353>. – Published: 28.07.2023.
14. Yallapragada, S. G. Cardiovascular impact and sequelae of bronchopulmonary dysplasia / S. G. Yallapragada, R. C. Savani, K. N. Goss. – DOI 10.1002/ppul.25370 // *Pediatric pulmonology*. – 2021. – Vol. 56, iss. 11. – Pp. 3453–3463
15. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Н. Н. Володина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 887 с. – (Национальные руководства / Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины). – ISBN 978-5-9704-3159-7.
16. Особенности адаптационного периода и характеристика состояния поздних недоношенных новорожденных в раннем детстве / Е. В. Волянюк, А. И. Сафина, М. А. Филатова-Сафронова [и др.]. – DOI 10.32000/2072-1757-2024-1-88-91 // *Практическая медицина*. – 2024. – Т. 22, № 1. – С. 88–91
17. Smolen, J. S. Treat-to-target: rationale and strategies / J. S. Smolen // *Clinical and experimental rheumatology*. – 2012. – Vol. 30, 4 Suppl., iss. 73. – Pp. S2–S6
18. Bhandari, A. Long-term pulmonary outcomes of patients with bronchopulmonary dysplasia / A. Bhandari, S. McGrath-Morrow. – DOI 10.1053/j.semperi.2013.01.010 // *Seminars in perinatology*. – 2013. – Vol. 37, iss. 2. – Pp. 132–137.
19. Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation / S. Kusuda, M. Fujimura, I. Sakuma [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2005-2724 // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 118, iss. 4. – Pp. e1130–e1138.

20. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012 / B. J. Stoll, N. I. Hansen, E. F. Bell [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2015.10244 // JAMA. – 2015. – Vol. 314, iss. 10. – Pp. 1039–1051.
21. Иванов, Д. О. Респираторный дистресс у новорожденных: современное состояние проблемы (обзор литературы) / Д. О. Иванов, Ю. С. Александрович, Д. А. Темирова. – DOI 10.24884/2078-5658-2024-21-2-112-121 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2024. – Т. 21, № 2. – С. 112–121.
22. Sahni, M. Bronchopulmonary Dysplasia / M. Sahni, A. K. Mowes. – Treasure Island (Florida) : StatPearls Publishing, 2025. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539879> (accessed: 27.01.2026). – Text : electronic
23. Severity of Bronchopulmonary Dysplasia Among Very Preterm Infants in the United States / E. A. Jensen, E. M. Edwards, L. T. Greenberg [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2020-030007. – Text : electronic // Pediatrics. – 2021. – Vol. 148, iss. 1. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8290972> (accessed: 18.09.2025).
24. Comparisons and Limitations of Current Definitions of Bronchopulmonary Dysplasia for the Prematurity and Respiratory Outcomes Program / B. B. Poindexter, R. Feng, B. Schmidt [et al.]. – DOI 10.1513 // Annals of the American Thoracic Society. – 2015. – Vol. 12, iss. 12. – Pp. 1822–1830.
25. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group / M. C. Walsh, S. Szefer, J. Davis [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2005-0620I // Pediatrics. – 2006. – Vol. 117(3 Pt 2). – Pp. S52–S56.
26. The Impact of Pulmonary Hypertension in Preterm Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia through 1 Year / J. M. Lagatta, E. B. Hysinger, I. Zaniletti [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2018.07.035 // The Journal of pediatrics. – 2018. – Vol. 203. – Pp. 218–224.e3.
27. The role of pulmonary hypertension on bronchopulmonary dysplasia / D. Valenzuela, F. Moya, M. Luco, J. L. Tapia. – DOI 10.4067/S0370-41062017000600699 // Revista chilena de pediatría. – 2017. – Vol. 88, iss. 6. – Pp. 699–706.
28. Frontiers in pulmonary hypertension in infants and children with bronchopulmonary dysplasia / J. M. Collaco, L. H. Romer, B. D. Stuart [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.22609 // Pediatric pulmonology. – 2012. – Vol. 47, iss. 11. – Pp. 1042–1053.
29. Starr, M. C. Systemic Hypertension in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia / M. C. Starr, A. C. Wilson. – DOI 10.1007/s11906-022-01179-4 // Current hypertension reports. – 2022. – Vol. 24, iss. 6. – Pp. 193–203.

30. Patent Ductus Arteriosus in Premature Neonates / O. J. Mezu-Ndubuisi, G. Agarwal, A. Raghavan [et al.]. – DOI 10.2165/11632870-000000000-00000 // *Drugs*. – 2012. – Vol. 72, iss. 7. – Pp. 907–916.
31. Growth failure in bronchopulmonary dysplasia: elevated metabolic rates and pulmonary mechanics / S. I. Kurzner, M. Garg, D. B. Bautista [et al.]. – DOI 10.1016/s0022-3476(88)80126-4 // *The Journal of pediatrics*. – 1988. – Vol. 112, iss. 1. – Pp. 73–80.
32. Alagappan, A. Systemic hypertension in very low-birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: incidence and risk factors / A. Alagappan, M. H. Malloy. – DOI 10.1055/s-2007-993889 // *American journal of perinatology*. – 1998. – Vol. 15, iss. 1. – Pp. 3–8.
33. Intellectual functioning in survivors of extremely low birthweight: Cognitive outcomes in childhood and adolescence / K. J. Mathewson, S. Saigal, R. J. Van Lieshout, L. A. Schmidt. – DOI 10.1111/jir.13021 // *Journal of intellectual disability research*. – 2023. – Vol. 67, iss. 3. – Pp. 186–204.
34. The association between bronchopulmonary dysplasia grade and risks of adverse neurodevelopmental outcomes among preterm infants born at less than 30 weeks of gestation / I. Oluwole, J. B. C. Tan, S. DeSouza [et al.]. – DOI 10.1080/14767058.2023.2167074. – Text : electronic // *Journal of maternal-fetal and neonatal medicine*. – 2023. – Vol. 36, iss. 1. – URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14767058.2023.2167074>. – Published: 15.01.2023.
35. Association of newer definitions of bronchopulmonary dysplasia with pulmonary hypertension and long-term outcomes / J. K. Hwang, S. H. Shin, E. K. Kim [et al.]. – DOI 10.3389/fped.2023.1108925. – Text : electronic // *Frontiers in pediatrics*. – 2023. – Vol. 11. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2023.1108925/full>. – Published: 15.02.2023.
36. Analysis of Neonatal Neurobehavior and Developmental Outcomes Among Preterm Infants / E. C. McGowan, J. A. Hofheimer, T. M. O'Shea [et al.]. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2022.22249. – Text : electronic // *JAMA network open*. – 2022. – Vol. 5, iss. 7. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9294999>. – Published: 18.07.2022.
37. Хиштилова, П. Б. Влияние различных факторов на формирование исходов бронхолегочной дисплазии у детей / П. Б. Хиштилова, Д. Ф. Сергиенко. – DOI 10.18565/pharmateca.2021.1.86-90 // *Фарматека*. – 2021. – Т. 28, № 1. – С. 86–90.
38. Сафина, А. И. Отдаленные психоневрологические исходы глубоко недоношенных детей, перспективы диагностики и коррекции / А. И. Сафина, Е. В. Волянюк. – DOI 10.21508/1027-4065-2020-65-5-227-231 // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2020. – Т. 65, № 5. – С. 227–231.

39. Hypoxia-inducible factor-1 α in SM22 α -expressing cells modulates alveolarization / E. A. Barnes, C. Knutsen, A. Kindt [et al.]. – DOI 10.1165/rcmb.2022-0207OC // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 2023. – Vol. 69, iss. 4. – Pp. 470–483.
40. Shah, D. Mitochondrial Dysfunction in Bronchopulmonary Dysplasia / D. Shah, P. Das, V. Bhandari. – DOI 10.1164/rccm.201711-2197LE. – Text : electronic // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2018. – Vol. 197, iss. 10. – URL: <https://doi.org/10.1164/rccm.201711-2197LE>. – Published: 15.05.2018.
41. Natural history of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden / D. Austeng, K. B. Källén, A. Hellström [et al.]. – DOI 10.1001/archophthalmol.2010.234 // Archives of ophthalmology. – 2010. – Vol. 128, iss. 10. – Pp. 1289–1294.
42. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia: analysis using a severity-based classification system / E. J. Short, H. L. Kirchner, G. R. Asaad [et al.]. – DOI 10.1001/archpedi.161.11.1082 // Archives of pediatrics and adolescent medicine. – 2007. – Vol. 161, iss. 11. – Pp. 1082–1087.
43. A bioinformatics approach towards bronchopulmonary dysplasia / C. T. Valadie, S. Arya, T. Arora [et al.]. – DOI 10.21037/tp-23-133 // Translational pediatrics. – 2023. – Vol. 12, iss. 6. – Pp. 1213–1224.
44. Investigating mitophagy mechanisms in bronchopulmonary dysplasia through bioinformatics / C. Li, Y. Wang, X. Wang, Y. Li. – DOI 10.1038/s41390-025-04319-z. – Text : electronic // Pediatric research. – 2025. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04319-z>. – Published: 09.08.2025.
45. Lung function after extremely preterm birth-A population-based cohort study (EXPRESS) / P. Thunqvist, E. Tufvesson, L. Bjermer [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.23919 // Pediatric pulmonology. – 2018. – Vol. 53, iss. 1. – Pp. 64–72.
46. Ambulatory blood pressure and its variability in adults born preterm / M. Sipola-Leppänen, R. Karvonen, M. Tikanmäki [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04717 // Hypertension. – 2015. – Vol. 65, iss. 3. – Pp. 615–621.
47. Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: a case-control follow-up at school age / M. Vom Hove, F. Prenzel, H. H. Uhlig, E. Robel-Tillig. – DOI 10.1016/j.jpeds.2013.07.045 // The Journal of pediatrics. – 2014. – Vol. 164, iss. 1. – Pp. 40–45.e4.
48. Катамнез детей, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела / Н. Б. Мерзлова, Ю. В. Курносов, Л. Н. Винокурова, В. И. Батулин // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3-1. – С. 121–125.

49. Exome sequencing and pathway analysis for identification of genetic variability relevant for bronchopulmonary dysplasia (BPD) in preterm newborns: A pilot study / P. Carrera, C. Di Resta, C. Volonteri [et al.]. – DOI 10.1016/j.cca.2015.01.001 // International journal of clinical chemistry. – 2015. – Vol. 451, part A. – Pp. 39–45.
50. Шилова, Н. А. Комплексная оценка состояния здоровья детей к 3-летнему возрасту, родившихся глубоконедоношенными / Н. А. Шилова, Т. В. Чаша, М. А. Ананьева. – DOI 10.24110/0031-403X-2020-99-1-76-80 // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 1. – С. 76–80.
51. Павлинова, Е. Б. Клинико-функциональные исходы бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей / Е. Б. Павлинова, Г. А. Сахипова. – DOI 10.29234/2308-9113-2018-6-3-107-124 // Медицина. – 2018. – Т. 6, № 3 (23). – С. 107–124.
52. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia / P. M. Wong, A. N. Lees, J. Louw [et al.]. – DOI 10.1183/09031936.00127107 // The European respiratory journal. – 2008. – Vol. 32, iss. 2. – Pp. 321–328.
53. Growth in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study / A. Farooqi, B. Hägglöf, G. Sedin [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2006-1069 // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118, iss. 5. – Pp. e1452–e1465.
54. Vascular endothelial growth factor levels and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants / J. Mariduená, M. Ramagopal, M. Hiatt [et al.]. – DOI 10.1080/14767058.2020.1760826 // The journal of maternal-fetal and neonatal medicine. – 2022. – Vol. 35, iss. 8. – Pp. 1517–1522.
55. 15-year outcomes following threshold retinopathy of prematurity: final results from the multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity / E. A. Palmer, R. J. Hardy, V. Dobson [et al.]. – DOI 10.1001/archophth.123.3.311 // Archives of ophthalmology. – 2005. – Vol. 123, iss. 3. – Pp. 311–318.
56. Impact of extreme prematurity or extreme low birth weight on young adult health and well-being: the Victorian Infant Collaborative Study (VICS) 1991-1992 Longitudinal Cohort study protocol / J. L. Y. Cheong, J. D. Wark, M. M. Cheung [et al.]. – DOI 10.1136/bmjopen-2019-030345. – Text : electronic // BMJ Open. – 2019. – Vol. 9, iss. 5. – URL: <https://bmjopen.bmj.com/content/9/5/e030345>. – Published: 09.09.2019.
57. Волянюк, Е. В. Результаты мониторинга заболеваемости и исходов развития к 3 годам жизни у недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой массой тела / Е. В. Волянюк // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 5. – С. 175–179.
58. Kelly, M. M. Cardiovascular risk emerges earlier by birth weight and preterm birth status in the United States Add Health sample / M. M. Kelly, M. Brace. – DOI 10.1016/j.ijcard.2025.132994.

– Text : electronic // International journal of cardiology. – 2025. – Vol. 423. – URL: [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(25\)00037-3/abstract](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(25)00037-3/abstract). –

Published: 15.03.2025.

59. Birth size, growth trajectory and later cardio-metabolic risk / C. Cauzzo, V. Chiavaroli, S. Di Valerio, F. Chiarelli. – DOI 10.3389/fendo.2023.1187261. – Text : electronic // Frontiers in endocrinology. – 2023. – Vol. 14. – URL:

<https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1187261/full>. –

Published: 05.06.2023.

60. Course, C. W. Looking beyond bronchopulmonary dysplasia: prematurity-associated lung disease and its phenotypes / C. W. Course, A. Bush, S. Kotecha. – DOI 10.1016/S2213-2600(25)00372-8 // The Lancet. Respiratory medicine. – 2026. – Vol. 14, iss. 1. – Pp. 60–71.

61. Higher blood pressure in adolescent boys after very preterm birth and fetal growth restriction / J. Liefke, K. Steding-Ehrenborg, P. Sjöberg [et al.]. – DOI 10.1038/s41390-022-02367-3 // Pediatric Research. – Vol. 93, iss. 7. – Pp. 2019–2027.

62. Association of Bronchopulmonary Dysplasia and Right Ventricular Systolic Function in Young Adults Born Preterm / D. R. Dartora, A. Flahault, T. M. Luu [et al.]. – DOI 10.1016/j.chest.2021.01.079 // Chest. – 2021. – Vol. 160, iss. 1. – Pp. 287–296.

63. Altered Right Ventricular Filling at Four-dimensional Flow MRI in Young Adults Born Prematurely / P. A. Corrado, G. P. Barton, J. A. Macdonald [et al.]. – DOI 10.1148/ryct.2021200618. – Text : electronic // Radiology. Cardiothoracic imaging. – 2021. – Vol. 3, iss. 3. – URL: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/ryct.2021200618>. – Published: 03.06.2021.

64. Right ventricle speckle tracking in bronchopulmonary dysplasia: one-year follow-up / M. Clavero-Adell, D. Palanca-Arias, M. López-Ramón [et al.]. – DOI 10.1186/s43044-023-00336-7. – Text : electronic // The Egyptian heart journal. – 2023. – Vol. 75, iss. 1. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s43044-023-00336-7>. – Published: 09.02.2023.

65. Экстрапульмональные состояния, сопутствующие бронхолегочной дисплазии, у детей первых 3 лет жизни: результаты ретроспективного одномоментного исследования / К. А. Казакова, Л. С. Намазова-Баранова, Ю. С. Акоев [и др.]. – DOI 10.15690/pf.v13i5.1637 // Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13, № 5. – С. 431–435.

66. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997 / K. Mikkola, N. Ritari, V. Tommiska [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2005-0171 // Pediatrics. – 2005. – Vol. 116, iss. 6. – Pp. 1391–1400.

67. Исходы бронхолегочной дисплазии у детей / И. Н. Егорова, К. В. Белова, И. Е. Иванова, И. В. Журавлева // Тезисы XVI Общероссийского семинара «Репродуктивный

потенциал России: версии и контраверсии» и IX Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Контраверсии неонатальной медицины и педиатрии», Сочи, 07–10 сентября 2022 года. – Москва : Редакция журнала StatusPraesens, 2022. – С. 102–104.

68. Хиштилова, П. Б. Клинико-эпидемиологические и патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазии на современном этапе / П. Б. Хиштилова, Д. Ф. Сергиенко // Наука в современном информационном обществе : Материалы X международной научно-практической конференции: в 3-х томах, North Charleston, USA, 28–29 ноября 2016 года. Том 1. – North Charleston, USA : CreateSpace, 2016. – С. 17–19.

69. Исходы бронхолегочной дисплазии у детей / С. В. Пичугина, Г. П. Евсеева, С. В. Супрун [и др.]. – DOI 10.1056/NEJMra067279 // Амурский медицинский журнал. – 2018. – № 4 (24). – С. 14–17.

70. Бойцова, Е. В. Респираторные, неврологические и структурно-функциональные последствия бронхолегочной дисплазии у детей и взрослых / Е. В. Бойцова, Е. Ю. Запевалова, Д. Ю. Овсянников // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 1 (3). – С. 71–79.

71. Månsson, J. Children born extremely preterm show significant lower cognitive, language and motor function levels compared with children born at term, as measured by the Bayley-III at 2.5 years / J. Månsson, K. Stjernqvist. – DOI 10.1111/apa.12585 // Acta paediatrica. – 2014. – Vol. 103, iss. 5. – Pp. 504–511.

72. Association of Preterm Birth With Myocardial Fibrosis and Diastolic Dysfunction in Young Adulthood / A. J. Lewandowski, B. Raman, M. Bertagnolli [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2021.05.053 // Journal of the American College of Cardiology. – 2021. – Vol. 78, iss. 7. – Pp. 683–692.

73. Новорожденные с экстремально низкой массой тела: отдаленные неврологические исходы / Т. И. Павлова, О. Ю. Арбатская, Е. Б. Хайкина, А. Б. Павлов // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 105, № 6. – С. 224–228.

74. Severity of bronchopulmonary dysplasia and increased risk of feeding desaturation and growth delay in very low birth weight preterm infants / L. Y. Wang, H. J. Luo, W. S. Hsieh [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.21171 // Pediatric pulmonology. – 2010. – Vol. 45, iss. 2. – Pp. 165–173.

75. Бронхолегочная дисплазия как вариант хронической обструктивной болезни легких у детей раннего возраста / Ж. Р. Газарян, Л. Г. Кузьменко, Е. Г. Бокучава [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 126а.

76. Bhandari, A. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia / A. Bhandari, H. B. Panitch. – DOI 10.1053/j.semperi.2006.05.009 // Seminars in perinatology. – 2006. – Vol. 30, iss. 4. – Pp. 219–226.

77. Rates of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight neonates: a systematic review and meta-analysis / A. Moreira, M. Noronha, J. Joy [et al.]. – DOI 10.1186/s12931-024-02850-x // *Respiratory research*. – 2024. – Vol. 25, iss. 1. – P. 219.
78. Outcomes of extremely preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a retrospective cohort study / A. Gad, R. Mesilhy, T. Maveli [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-025-12066-8. – Text : electronic // *Scientific reports*. – 2025. – Vol. 15, iss. 1. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-025-12066-8>. – Published: 22.07.2025.
79. Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles / W. B. Kannel, R. B. D'Agostino, L. Sullivan, P. W. Wilson. – DOI 10.1016/j.ahj.2003.10.022 // *American heart journal*. – 2004. – Vol. 148, iss. 1. – Pp. 16–26.
80. Овсянников, Д. Ю. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией на амбулаторном этапе: что необходимо знать неонатологу и участковому педиатру? / Д. Ю. Овсянников, М. А. Жесткова. – DOI 10.20953/1817-7646-2021-4-115-124 // *Вопросы практической педиатрии*. – 2021. – Т. 16, № 4. – С. 115–124.
81. Systemic arterial stiffness in infants with bronchopulmonary dysplasia: potential cause of systemic hypertension / A. Sehgal, A. Malikiwi, E. Paul [et al.]. – DOI 10.1038/jp.2016.10 // *Journal of perinatology*. – 2016. – Vol. 36, iss. 7. – Pp. 564–569.
82. Cardiac Mechanics Evaluation in Preschool-Aged Children with Preterm Birth History: A Speckle Tracking and 4D Echocardiography Study / F. Savio, D. Sirico, G. Mazzon [et al.]. – DOI 10.3390/jcm13102762. – Text : electronic // *Journal of clinical medicine*. – 2024. – Vol. 13, iss. 10. – URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/10/2762>. – Published: 08.05.2024.
83. Aortic Elastic Properties in Preschool Children Born Preterm / I. Odri Komazec, A. Posod, M. Schwienbacher [et al.]. – DOI 10.1161/ATVBAHA.116.308144 // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2016. – Vol. 36, iss. 11. – Pp. 2268–2274.
84. Cardiac Mechanics in Children with Bronchopulmonary Dysplasia / L. Xie, Y. Y. Chee, K. Y. Wong, Y. F. Cheung. – DOI 10.1159/000441051 // *Neonatology*. – 2016. – Vol. 109, iss. 1. – Pp. 44–51.
85. Subclinical Changes in Left Heart Structure and Function at Preschool Age in Very Low Birth Weight Preterm Infants / H. Y. Chang, J. H. Chang, C. C. Peng [et al.]. – DOI 10.3389/fcvm.2022.879952. – Text : electronic // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2022. – Vol. 9. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2022.879952/full>. – Published: 06.05.2022.

86. Long-Term Outcomes of Pulmonary Hypertension in Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia / H. W. Kwon, H. S. Kim, H. S. An [et al.]. – DOI 10.1159/000445476 // Neonatology. – 2016. – Vol. 110, iss. 3. – Pp. 181–189.
87. Velocity vector imaging shows normal cardiac systolic function in survivors of severe bronchopulmonary dysplasia at six to 16 years of age / P. Suursalmi, T. Ojala, T. Poutanen [et al.]. – DOI 10.1111/apa.13860 // Acta paediatrica. – 2017. – Vol. 106, iss. 7. – Pp. 1136–1141.
88. Pulmonary Artery Pressures in School-Age Children Born Prematurely / S. Zivanovic, K. Pushparajah, S. Calvert [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2017.08.034. // The Journal of pediatrics. – 2017. – Vol. 191. – Pp. 42–49.e3.
89. Asthma prevalence, lung and cardiovascular function in adolescents born preterm / M. Arroyas, C. Calvo, S. Rueda [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-020-76614-0. – Text : electronic // Scientific reports. – 2020. – Vol. 10, iss. 1. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-76614-0>. – Published: 12.11.2020.
90. Elevated Blood Pressure with Reduced Left Ventricular and Aortic Dimensions in Adolescents Born Extremely Preterm / R. R. Kowalski, R. Beare, L. W. Doyle [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2016.01.020 // The Journal of pediatrics. – 2016. – Vol. 172. – Pp. 75–80.e2.
91. Physiological aspects of cardiopulmonary dysanapsis on exercise in adults born preterm / J. W. Duke, A. J. Lewandowski, S. H. Abman, A. T. Lovering. – DOI 10.1113/JP281848 // The Journal of physiology. – 2022. – Vol. 600, iss. 3. – Pp. 463–482.
92. Cardiac dysfunction during exercise in young adults with bronchopulmonary dysplasia / J. J. Steenhorst, W. A. Helbing, W. J. van Genuchten [et al.]. – DOI 10.1183/23120541.00501-2023. – Text : electronic // ERJ open research. – 2024. – Vol. 10, iss. 3. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11181055>. – Published: 17.06.2024.
93. Differences in Pulmonary Artery Stiffness Measured by CMR in Preterm-Born Young Adults With and Without Bronchopulmonary Dysplasia / W. J. van Genuchten, J. J. Steenhorst, G. M. J. W. van Tussenbroek [et al.]. – DOI 10.1161/CIRCIMAGING.124.017791. – Text : electronic // Circulation. Cardiovascular imaging. – 2025. – Vol. 18, iss. 4. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12005864>. – Published: 13.03.2025.
94. Wang, S. H. Phenotypes of Bronchopulmonary Dysplasia / S. H. Wang, P. N. Tsao. – DOI 10.3390/ijms21176112. – Text : electronic // International journal of molecular sciences. – 2020. – Vol. 21, iss. 17. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/17/6112>. – Published: 25.08.2020.
95. Gilfillan, M. Pulmonary phenotypes of bronchopulmonary dysplasia in the preterm infant / M. Gilfillan, V. Bhandari. – DOI 10.1016/j.semperi.2023.151810. – Text : electronic // Seminars in perinatology. – 2023. – Vol. 47, iss. 6. – URL:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146000523001131?via%3Dihub>. – Published: October 2023.

96. Phenotype wide association study links bronchopulmonary dysplasia with eosinophilia in children / J. Kelchtermans, M. E. March, H. Hakonarson, S. A. McGrath-Morrow. – DOI 10.1038/s41598-024-72348-5. – Text : electronic // Scientific reports. – 2024. – Vol. 14, iss. 1. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11399246>. – Published: 13.09.2024.

97. Comparison of definitions of bronchopulmonary dysplasia to reflect the long-term outcomes of extremely preterm infants / G. W. Jeon, M. Oh, J. Lee [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-022-22920-8. – Text : electronic // Scientific reports. – 2022. – Vol. 12, iss. 1. – URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-22920-8>. – Published: 27.10.2022.

98. Wozniak, P. S. Bronchopulmonary dysplasia in adults: Exploring pathogenesis and phenotype / P. S. Wozniak, L. Makhoul, M. M. Botros. – DOI 10.1002/ppul.26795 // Pediatric pulmonology. – 2024. – Vol. 59, iss. 3. – Pp. 540–551.

99. Endotypes of Prematurity and Phenotypes of Bronchopulmonary Dysplasia: Toward Personalized Neonatology / M. Pierro, K. Van Mechelen, E. van Westering-Kroon [et al.]. – DOI 10.3390/jpm12050687. – Text : electronic // Journal of personalized medicine. – 2022. – Vol. 12, iss. 5. – URL: <https://www.mdpi.com/2075-4426/12/5/687>. – Published: 26.04.2022.

100. Health-Related Qualities of Life in School-Aged Children with Bronchopulmonary Dysplasia / G. Sierra, J. P. Liu, I. Ith [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2023.113548. – Text : electronic // The Journal of pediatrics. – 2023. – Vol. 261. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10526722>. – Published: 08.06.2023.

101. Perception of quality of life in school-age children born before 32 weeks of gestational age / A. Merino-Hernández, A. Muñoz-Cutillas, C. Ramos-Navarro [et al.]. – DOI 10.1007/s00431-024-05882-z. – Text : electronic // European journal of pediatrics. – 2024. – Vol. 184, iss. 1. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00431-024-05882-z>. – Published: 28.11.2024.

102. Lee, D. M. X. Quality of life of patients and caregivers affected by bronchopulmonary dysplasia: a systematic review / D. M. X. Lee, A. K. S. Tan, Y. P. M. Ng. – DOI 10.1007/s11136-022-03311-y // Quality of life research. – 2023. – Vol. 32, iss. 7. – Pp. 1859–1869.

103. Prevalence of psychiatric diagnoses in preterm and full-term children, adolescents and young adults: a meta-analysis / A. C. Burnett, P. J. Anderson, J. Cheong [et al.]. – DOI 10.1017/S003329171100081X // Psychological medicine. – 2011. – Vol. 41, iss. 12. – Pp. 2463–2474.

104. Impaired Right Ventricular-Vascular Coupling in Young Adults Born Preterm / A. Mulchrone, A. Bellofiore, J. M. Douwes [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201904-0767LE // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2020. – Vol. 201, iss. 5. – Pp. 615–618.

105. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia / G. Hansmann, H. Sallmon, C. C. Roehr [et al.]. – DOI 10.1038/s41390-020-0993-4 // *Pediatric research*. – 2021. – Vol. 89, iss. 3. – Pp. 446–455.
106. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant / S. E. G. Hamrick, H. Sallmon, A. T. Rose [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2020-1209. – Text : electronic // *Pediatrics*. – 2020. – Vol. 146, iss. 5. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7605084>. – Published: 02.11.2020.
107. Molecular mechanisms of cell death in bronchopulmonary dysplasia / X. Deng, Z. Bao, X. Yang [et al.]. – DOI 10.1007/s10495-022-01791-4 // *Apoptosis*. – 2023. – Vol. 28. – Pp. 39–54.
108. Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia / P. M. Mourani, M. K. Sontag, A. Younoszai [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201409-1594OC // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2015. – Vol. 191, iss. 1. – Pp. 87–95.
109. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants / R. Bhat, A. A. Salas, C. Foster. – DOI 10.1542/peds.2011-1827. – Text : electronic // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 129, iss. 3. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3289526>. – Pp. e682–e689. – Published: 2012 March.
110. Risk factors and short-term prognosis of early pulmonary hypertension in preterm infants / C. H. Wang, J. J. Chen, J. J. Ge [et al.]. – DOI 10.3760/cma.j.cn112140-20211222-01068 // *Chinese journal of pediatrics*. – 2022. – Vol. 60, iss. 7. – Pp. 682–687.
111. Assessment of risk factors for bronchopulmonary dysplasia with pulmonary hypertension and construction of a prediction nomogram model / S. Z. Dai, S. S. Li, M. Y. Zhou [et al.]. – DOI 10.3760/cma.j.cn112140-20230616-00406 // *Chinese journal of pediatrics*. – 2023. – Vol. 61, iss. 10. – Pp. 902–909.
112. Patent ductus arteriosus in preterm infants born at 23-24 weeks' gestation: Should we pay more attention? / C. Dani, F. Mosca, F. Cresi [et al.]. – DOI 10.1016/j.earlhumdev.2019.06.002 // *Early human development*. – 2019. – Vol. 135. – Pp. 16–22.
113. Role of functional echocardiographic parameters in the diagnosis of bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension / S. Dasgupta, J. C. Richardson, A. M. Aly, S. K. Jain. – DOI 10.1038/s41372-021-01009-6 // *Journal of perinatology*. – 2022. – Vol. 42, iss. 1. – Pp. 19–30.
114. Evaluation of preterm infants having bronchopulmonary dysplasia with echocardiography and serum biomarkers / O. Pamukcu, N. Narin, S. Sunkak, A. Tuncay. – DOI 10.1017/S1047951123001361 // *Cardiology in the young*. – 2024. – Vol. 34, iss. 1. – Pp. 137–44.
115. Physiological Stress Elicits Impaired Left Ventricular Function in Preterm-Born Adults / O. J. Huckstep, W. Williamson, F. Telles [et al.]. – DOI 10.1016/j.jacc.2018.01.046 // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2018. – Vol. 71, iss. 12. – Pp. 1347–1356.

116. Профилактические стратегии на этапах формирования и течения бронхолегочной дисплазии / И. В. Давыдова, Л. С. Намазова-Баранова, Г. В. Яцык [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 2. – С. 34–40.
117. The evolving pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia / N. Ambalavanan, G. Deutsch, G. Pryhuber [et al.]. – DOI 10.1152/physrev.00042.2024 // *Physiological reviews*. – 2026. – Vol. 106, iss. 1. – Pp. 197–237.
118. Pulmonary arterial response to hypoxia in survivors of chronic lung disease of prematurity / C. Y. Poon, W. J. Watkins, C. J. Evans [et al.]. – DOI 10.1136/archdischild-2015-309015 // *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*. – 2016. – Vol. 101, iss. 4. – Pp. F309–F313.
119. Risk factors for persistent ductus arteriosus patency during indomethacin treatment / N. Chorne, P. Jegatheesan, E. Lin [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2007.05.007 // *The Journal of pediatrics*. – 2007. – Vol. 151, iss. 6. – Pp. 629–634.
120. Intrauterine inflammation as a risk factor for persistent ductus arteriosus patency after cyclooxygenase inhibition in extremely low birth weight infants / E. S. Kim, E. K. Kim, C. W. Choi [et al.] – DOI 10.1016/j.jpeds.2010.05.020 // *The Journal of pediatrics*. – 2010. – Vol. 157, iss. 5. – Pp. 745–750.e1.
121. Reopening of the ductus arteriosus in preterm infants; Clinical aspects and subsequent consequences / H. Halil, M. Buyuktiryaki, F. Y. Atay [et al.]. – DOI 10.3233/NPM-17136 // *Journal of neonatal-perinatal medicine*. – 2018. – Vol. 11, iss. 3. – Pp. 273–279.
122. Outcomes of patent ductus arteriosus ligation in very low birth weight premature infants: A retrospective cohort analysis / A. Ashfaq, R. L. Rettig, A. Chong, R. Sydorak. – DOI 10.1016/j.jpedsurg.2022.02.037 // *Journal of pediatric surgery*. – 2022. – Vol. 57, iss. 7. – Pp. 1201–1204.
123. Dedeoğlu, S. Experiences in Patent Ductus Arteriosus Closure of Preterm Infants Transported to Another Center for Surgical Ligation / S. Dedeoğlu, A. Şaşmazel. – DOI 10.5152/TurkArchPediatri.2023.23066. – Text : electronic // *Turkish archives of pediatrics*. – 2023. – Vol. 58, iss. 5. – Pp. 503–508. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10544454>. – Published: 01.09.2023.
124. Surgical closure of the patent ductus arteriosus in the neonatal intensive care unit / D. D. Coster, M. E. Gorton, R. K. Grooters [et al.]. – DOI 10.1016/s0003-4975(10)62863-9 // *The Annals of thoracic surgery*. – 1989. – Vol. 48, iss. 3. – Pp. 386–389.

125. Patent Ductus Arteriosus and the Effects of Its Late Closure in Preterm Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia / S. M. Ansems, H. Kirpalani, L. Mercer-Rosa [et al.]. – DOI 10.1159/000500269 // *Neonatology*. – 2019. – Vol. 116, iss. 3. – Pp. 236–243.

126. Effects of Patent Ductus Arteriosus on Organ Blood Flow in Infants Born Very Preterm: A Prospective Study with Serial Echocardiography / K. H. Hsu, J. Nguyen, S. Dekom [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2019.08.057 // *The Journal of pediatrics*. – 2020. – Vol. 216. – Pp. 95–100.e2.

127. De Waal, K. Superior vena cava flow: Role, assessment and controversies in the management of perinatal perfusion / K. de Waal, M. Kluckow. – DOI 10.1016/j.siny.2020.101122. – Text : electronic // *Seminars in fetal and neonatal medicine*. – 2020. – Vol. 25, iss. 5. – URL: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1744-165X\(20\)30047-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1744-165X(20)30047-0). – Published: 25.10.2020.

128. Low superior vena cava flow and effect of inotropes on neurodevelopment to 3 years in preterm infants / D. A. Osborn, N. Evans, M. Kluckow [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2006-3398 // *Pediatrics*. – 2007. – Vol. 120, iss. 2. – Pp. 372–380.

129. Patent ductus arteriosus, tracheal ventilation, and the risk of bronchopulmonary dysplasia / R. I. Clyman, N. K. Hills, G. Cambonie [et al.]. – DOI 10.1038/s41390-021-01475-w // *Pediatric research*. – 2022. – Vol. 91, iss. 3. – Pp. 652–658.

130. Common Clinical Scenarios of Systemic Hypertension in the NICU / S. Gaffar, R. Ramanathan, M. C. Easterlin. – DOI 10.1542/neo.25-1-e36 // *Neoreviews*. – 2024. – Vol. 25, iss. 1. – Pp. e36–e49.

131. Vascular Aging and Arterial Stiffness / L. R. Mikael, A. M. G. Paiva [et al.]. – DOI 10.5935/abc.20170091 // *Arquivos brasileiros de cardiologia*. – 2017. – Vol. 109, iss. 3. – Pp. 253–258.

132. Cardiovascular Phenotype of Elevated Blood Pressure Differs Markedly Between Young Males and Females: The Enigma Study / C. Nardin, K. M. Maki-Petaja, K. L. Miles [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11975 // *Hypertension*. – 2018. – Vol. 72, iss. 6. – Pp. 1277–1284.

133. Bacterial Colonization within the First Six Weeks of Life and Pulmonary Outcome in Preterm Infants <1000 g / T. Lauer, J. Behnke, F. Oehmke [et al.]. – DOI 10.3390/jcm9072240. – Text : electronic // *Journal of clinical medicine*. – 2020. – Vol. 9, iss. 7. – URL: <https://doi.org/10.3390/jcm9072240>. – Published: 15.07.2020.

134. The association between VEGF genetic variations and the risk of bronchopulmonary dysplasia in premature infants: a meta-analysis and systematic review / M. Golshan-Tafti, R. Bahrami, S. A. Dastgheib [et al.]. – DOI 10.3389/fped.2024.1476180. – Text : electronic // *Frontiers in pediatrics*. – 2024. – Vol. 12. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11604035>. – Published: 14.11.2024.

135. Об утверждении порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях : приказ Минздрава России от 16 мая 2019 г. N 302н : редакция от 19.11.2020 : утратил силу. – Текст : электронный // КонтурНорматив : сайт. – URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=382471> (дата обращения: 13.01.2026).

136. Об утверждении порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных организациях : приказ Минздрава России от 11.04.2025 N 192н : редакция от 11.04.2025. – действует с 01.09.2025. – Текст : электронный // КонтурНорматив : сайт. – URL: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=494972> (дата обращения: 13.01.2026).

137. Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении : Методическое письмо от 16.11.2011 г. № 15-0/10/2-11336 / А. Г. Антонов, О. А. Борисевич, А. С. Буркова [и др.]. – Москва : Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, 2011. – 71 с.

138. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia / L. Duijts, E. R. van Meel, L. Moschino [et al.]. – DOI 10.1183/13993003.00788-2019. – Text : electronic // The European respiratory journal. – 2020. – Vol. 55, iss. 1. – URL: <https://publications.ersnet.org/content/erj/55/1/1900788>. – Published: 2020 January.

139. Pulmonary Vascular Phenotypes of Prematurity: The Path to Precision Medicine / H. Mirza, E. W. Mandell, J. P. Kinsella [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2023.113444. – Text : electronic // The Journal of pediatrics. – 2023. – Vol. 259. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10524716>. – Published: 25.04.2023.

140. Late onset of pulmonary hypertension in very low birth weight infants / J. Ginski, D. Tumin, D. Kuehn [et al.]. – DOI 10.1080/14767058.2020.1826924 // Journal of maternal-fetal and neonatal medicine. – 2022. – Vol. 35, iss. 18. – Pp. 3516–3518.

141. Guideline for Growth, Health and Developmental Follow-up for Children Born Very Preterm / Preterm Follow-up Guideline Development Group. – Melbourne : Murdoch Children’s Research Institute, 2024. – ISBN 978-0-646-89727-2. – URL: https://www.crenewbornmedicine.org.au/media/0aabrcrx/25062024_preterm_followup_guideline.pdf. – Published: 24.06.2024. – Text : electronic.

142. Prevalence of pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea and its relation to disease severity / I. Milligan, A. K. Shaw, R. Leu [et al.]. – DOI 10.5664/jcsm.10952 // Journal of clinical sleep medicine. – 2024. – Vol. 20, iss. 5. – Pp. 675–680.

143. Pulmonary vein stenosis: prematurity and associated conditions / D. M. Drossner, D. W. Kim, K. O. Maher, W. T. Mahle. – DOI 10.1542/peds.2008-0075 // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122, iss. 3. – Pp. e656–e661.

144. Boo, N. Y. Risk factors associated with necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Malaysian neonatal intensive care units / N. Y. Boo, I. G. Cheah // Singapore medical journal. – 2012. – Vol. 53, iss. 12. – Pp. 826–831.

145. Pediatric Pulmonary Hypertension: Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society / S. H. Abman, G. Hansmann, S. L. Archer [et al.]. – DOI 10.1161/CIR.0000000000000329 // Circulation. – 2015. – Vol. 132, iss. 21. – Pp. 2037–2099.

146. Outpatient Respiratory Management of Infants, Children, and Adolescents with Post-Prematurity Respiratory Disease: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline / A. I. Cristea, C. L. Ren, R. Amin [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.202110-2269ST // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2021. – Vol. 204, iss. 12. – Pp. e115–e133.

147. Jensen, E. A. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia / E. A. Jensen, B. Schmidt. – DOI 10.1002/bdra.23235 // Clinical and molecular teratology. – 2014. – Vol. 100, iss. 3. – Pp. 145–57.

148. Guidelines for the follow up of patients with bronchopulmonary dysplasia / S. Pérez Tarazona, S. Rueda Esteban, J. Alfonso Diego [et al.]. – DOI 10.1016/j.anpedi.2015.04.020 // Anales de pediatría. – 2016. – Vol. 84, iss. 1. – Pp. e1–e9. Spanish.

149. A scoping review of echocardiographic and lung ultrasound biomarkers of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants / S. Martini, I. Corsini, L. Corvaglia [et al.]. – DOI 10.3389/fped.2023.106732. – Text : electronic // Frontiers in pediatrics. – 2023. – Vol. 11. – URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9950276>. – Published: 10.02.2023.

150. Артериальная гипертензия у детей с бронхолегочной дисплазией / Д. Ю. Овсянников, А. Д. Струтынская, М. А. Карнаушкина, М. Г. Кантемирова. – DOI 10.24110/0031-403X-2017-96-1-117-122 // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 1. – С. 117–122.

151. Optimal nighttime blood pressure monitoring schedule using home monitors in children and adolescents: association with ambulatory blood pressure and preclinical target-organ damage / E. Stambolliu, A. Kollias, I. Bountzona [et al.]. – DOI 10.1038/s41440-025-02238-4 // Hypertension research. – 2025. – Vol. 48, iss. 8. – Pp. 2255–2262.

152. Physical activity levels, pulmonary function, and MRI in children born extremely preterm: A comparison between children with and without bronchopulmonary dysplasia / R. Roeper, H. Blinder, L. Hayawi [et al.]. – DOI 10.1002/ppul.26351 // *Pediatric pulmonology*. – 2023. – Vol. 58, iss. 5. – Pp. 1492–1500.

153. Pulmonary Microvascular Changes in Adult Survivors of Prematurity: Utility of Dynamic Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging / G. P. Barton, L. A. Torres, K. N. Goss [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.202002-0344LE // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2020. – Vol. 202, iss. 10. – Pp. 1471–1473.

154. Early prediction of bronchopulmonary dysplasia by urinary metabolomics : a case-control study / L. Bonadies, S. Calgaro, M. Stocchero [et al.]. – DOI 10.1136/thorax-2025-223090. – Text : electronic // *Thorax*. – 2025. – URL: <https://doi.org/10.1136/thorax-2025-223090>. – Published: 03.09.2025.

155. Jobe, A. H. Bronchopulmonary dysplasia / A. H. Jobe, E. Bancalari. – DOI 10.1164/ajrccm.163.7.2011060 // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2001. – Vol. 163, iss. 7. – Pp. 1723–1729.

156. Bridging the Gap: Exploring Bronchopulmonary Dysplasia through the Lens of Biomedical Informatics / J. Kim, M. Villarreal, S. Arya [et al.]. – DOI 10.3390/jcm13041077. – Text : electronic // *Journal of clinical medicine*. – 2024. – Vol. 13, iss. 4. – URL: <https://doi.org/10.3390/jcm13041077>. – Published: 14.02.2024.

157. Yallapragada, S. G. Cardiovascular impact and sequelae of bronchopulmonary dysplasia / S. G. Yallapragada, R. C. Savani, K. N. Goss. – DOI 10.1002/ppul.25370 // *Pediatric pulmonology*. – 2021. – Vol. 56, iss. 11. – Pp. 3453–3463.

158. Сравнительная оценка качества жизни детей с различной кардиальной патологией / Ю. А. Трунова, А. В. Созонов, Б. Ю. Климентьева, Ю. А. Голубцова // *Уральский медицинский журнал*. – 2019. – № 6. – С. 53–57.

159. INTERGROWTH-21st very preterm size at birth reference charts / J. Villar, F. Giuliani, T. R. Fenton [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(16)00384-6 // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387, iss. 10021. – Pp. 844–845.

160. Sequelae associated with systemic hypertension in infants with severe bronchopulmonary dysplasia / A. Sehgal, K. Elsayed, M. Nugent, S. Varma. – DOI 10.1038/s41372-022-01372-y // *Journal of perinatology*. – 2022. – Vol. 42, iss. 6. – Pp. 775–780.

161. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents / J. T. Flynn, D. C. Kaelber, C. M. Baker-Smith [et al.]. – DOI

10.1542/peds.2017-1904. – Text : electronic // *Pediatrics*. – 2017. – Vol. 140, iss. 3. – URL: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1904>. – Published: 21.08.2017.

162. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA = Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва : Медиа Сфера, 2006. – 305 с. – ISBN 5-89084-013-4.

163. The current state of animal models in research: A review / N. B. Robinson, K. Krieger, F. M. Khan [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijssu.2019.10.015 // *International journal of surgery*. – 2019. – Vol. 72. – Pp. 9–13.

164. Jia, H. The pig as an optimal animal model for cardiovascular research / H. Jia, Y. Chang, J. Song. – DOI 10.1038/s41684-024-01377-4 // *Lab animal*. – 2024. – Vol. 53, iss. 6. – Pp. 136–147.

165. World Health Organization. Child growth standards. – URL: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/software> (accessed 06.02.2026). – Text : electronic.

166. Артериальная гипертензия у детей : клинические рекомендации : год утверждения 2025 : дата размещения 18.11.2025 / разработчики Всероссийская общественная организация "Ассоциация детских кардиологов России", Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/571_2 (дата обращения: 06.02.2025). – Текст : электронный.

167. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adolescents: 2022 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association / J. T. Flynn, E. M. Urbina, T. M. Brady [et al.]. – DOI 10.1161/HYP.0000000000000215 // *Hypertension*. – 2022. – Vol. 79, iss. 7. – Pp. e114–e124.

168. Home Oxygen Therapy for Children, An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline / D. Hayes Jr, K. C. Wilson, K. Krivchenia [et al.]. – DOI 10.1164/rccm.201812-2276ST // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2019. – Vol. 199, iss. 3. – Pp. e5–e23.

169. Бронхолегочная диспазия / И. К. Ашерова, О. А. Бабак, А. В. Богданова [и др.]. – Москва : Российский университет дружбы народов (РУДН), 2020. – 176 с. – ISBN 978-5-91556-726-8.

170. Роль ЭКГ в прогнозе формирования хронического легочного сердца у детей с бронхолегочной дисплазией / Г. С. Сенаторова, О. Л. Логвінова, Н. Р. Бужинська, О. О. Волкова // *Здоровье ребенка*. – 2013. – № 5(48). – С. 63–67.

171. Electrocardiogram of the premature infant at 1 year of age / E. P. Walsh, P. Lang, R. C. Ellison [et al.] // *Pediatrics*. – 1986. – Vol. 77, iss. 3. – Pp. 353–356.

172. Electrocardiography in the diagnosis of right ventricular hypertrophy in children / M. D. Puchalski, J. S. Lozier, D. J. Bradley [et al.]. – DOI 10.1542/peds.2005-2985 // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 118, iss. 3. – Pp. 1052–1055.

173. Клинико-функциональные особенности малого круга кровообращения у детей с новой формой бронхолегочной дисплазии / М. А. Басаргина, А. П. Фисенко, И. В. Давыдова [и др.]. – DOI 10.46563/1560-9561-2021-24-5-292-299 // *Российский педиатрический журнал*. – 2021. – Т. 24, № 5. – С. 292–299.

174. Carotid Intima-Media Thickness in Healthy Children and Adolescents: Normative Data and Systematic Literature Review / A. Drole Torkar, E. Plesnik, U. Groselj [et al.]. – DOI 10.3389/fcvm.2020.597768. – Text : electronic // *Frontiers in cardiovascular medicine*. – 2020. – Vol. 7. – URL: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.597768> 2020. – Published: 26.11. 2020.

175. Yoldaş, T. What is the Significance of Elevated Troponin I in Children and Adolescents? A Diagnostic Approach / T. Yoldaş, U. A. Örün. – DOI 10.1007/s00246-019-02198-w // *Pediatric cardiology*. – 2019. – Vol. 40, iss. 8. – Pp. 1638–1644.

176. Hochauflösende Computertomographie der Lunge im Kindesalter [High-resolution computed tomography of the lungs in pediatric patients / M. Reuter, H. C. Oppermann, T. Ankermann [et al.]. – DOI 10.1055/s-2002-32229 // *Rofo*. – 2002. – Vol. 174, iss. 6. – Pp. 684–695.

177. Bronchopulmonary dysplasia: value of CT in identifying pulmonary sequelae / C. Oppenheim, T. Mamou-Mani, N. Sayegh [et al.]. – DOI 10.2214/ajr.163.1.8010206 // *American journal of roentgenology*. – 1994. – Vol. 163, iss. 1. – Pp. 169–172.

178. Возможности компьютерной томографии легких в диагностике исходов бронхолегочной дисплазии у детей, рожденных недоношенными / Е. Б. Павлинова, И. А. Киршина, Г. А. Сахипова [и др.]. – DOI 10.21518/2079-701X-2019-11-28-32 // *Медицинский совет*. – 2019. – № 11. – С. 28–32.

179. Bronchopulmonary dysplasia as a risk factor for asthma in school children and adolescents: A systematic review / S. Pérez Tarazona, P. Solano Galán, E. Bartoll Alguacil, J. Alfonso Diego. – DOI 10.1016/j.aller.2017.02.004 // *Allergologia et immunopathologia*. – 2018. – Vol. 46, iss. 1. – Pp. 87–98.

180. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests / S. Stanojevic, D. A. Kaminsky, M. R. Miller [et al.]. – DOI 10.1183/13993003.01499-2021. – Text : electronic // *The European respiratory journal*. – 2022. – Vol. 60, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1183/13993003.01499-2021>. – Published: 13.07.2022.

181. Changes in Thymic Size and Immunity Are Associated with Bronchopulmonary Dysplasia / Y. Chen, Y. Song, H. Peng [et al.]. – DOI 10.1055/s-0043-1768704 // American journal of perinatol. – 2024. – Vol. 41, iss. S 01. – Pp. e1732-e1739.

182. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention / R. T. Gansevoort, R. Correa-Rotter, B. R. Hemmelgarn [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(13)60595-4 // Lancet. – 2013. – Vol. 382, iss. 9889. – Pp. 339–352.

183. Predictive and Diagnostic Values of Systemic Inflammatory Indices in Bronchopulmonary Dysplasia, / L. Cao, X. Liu, T. Sun [et al.]. – DOI 10.3390/children11010024. – Text : electronic // Children (Basel). – 2023. – Vol. 11, iss. 1. – URL:<https://doi.org/10.3390/children11010024>. – Published: 25.12.2023.

184. Kalikkot Thekkeveedu, R. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology / R. Kalikkot Thekkeveedu, M. C. Guaman, B. Shivanna. – DOI 10.1016/j.rmed.2017.10.014 // Respiratory medicine. – 2017. – Vol. 132. – Pp. 170–177.

185. Pulmonary Hemodynamics and Long-Term Outcomes in Children with Pulmonary Hypertension-Associated Bronchopulmonary Dysplasia / E. D. Austin, M. P. Mullen, C. M. Avitabile [et al.]. – DOI 10.1016/j.jpeds.2025.114869. – Text : electronic // The Journal of pediatrics. – 2026. – Vol. 289. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2025.114869>. – Published: Feb 2026.

186. Physiology-Based Diagnosis and Management of Bronchopulmonary Dysplasia Associated Pulmonary Hypertension (BPD-PH) / Y. Singh, S. Nath, S. Gahlaut, B. Chan. – DOI 10.3390/children13020272. – Text : electronic // Children (Basel). – 2026. – Vol. 13, iss. 2. – URL: <https://www.mdpi.com/2227-9067/13/2/272>. – Published: 15.02.2026.

187. Renal consequences of preterm birth / A. Stritzke, S. Thomas, H. Amin [et al.]. – DOI 10.1186/s40348-016-0068-0. – Text : electronic // Molecular and cellular pediatrics. – 2017. – Vol. 4, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s40348-016-0068-0>. – Published: 18.01.2017.

188. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences / F. Faul, E. Erdfelder, A. G. Lang, A. Buchner. – DOI 10.3758/bf03193146 // Behavior research methods. – 2007. – Vol. 39, iss. 2. – Pp. 175–191.

189. Strauss, T. Generalising Ward's Method for Use with Manhattan Distances / T. Strauss, M. J. von Maltitz. – DOI 10.1371/journal.pone.0168288. – Text : electronic // PLoS One. – 2017. – Vol. 12, iss. 1. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168288>. – Published: 13.01.2017.

190. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторинга в клинической практике / Л. М. Макаров, В. Н. Комолятова, О. О. Куприянова [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 2(106). – С. 6–71.

191. Шубик, Ю. В. Рекомендации по холтеровскому мониторингованию электрокардиограмм: прошлое, настоящее, будущее / Ю. В. Шубик, М. А. Батурова, А. В. Трегубов. – DOI 10.25760/VA-2018-94-57-67 // Вестник аритмологии. – 2018. – № 94. – С. 57–67.
192. Varni, J. W. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations / J. W. Varni, M. Seid, P. S. Kurtin. – DOI 10.1097/00005650-200108000-00006 // Medical care. – 2001. – Vol. 39, iss. 8. – Pp. 800–812.
193. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects / World Medical Association. – DOI 10.1001/jama.2013.281053 // JAMA. – 2013. – Vol. 310, iss. 20. – Pp. 2191–2194.
194. Child growth standards. The WHO Anthro Software. URL: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/software>. – Text : electronic.
195. The Denver II: a major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test / W. K. Frankenburg, J. Dodds, P. Archer [et al.] // Pediatrics. – 1992. – Vol. 89, iss. 1. – Pp. 91–97.
196. Gupta, A. Weight decay backpropagation for noisy data / A. Gupta, S. M. Lam. – DOI 10.1016/s0893-6080(98)00046-x // Neural networks. – 1998. – Vol. 11, iss. 6. – Pp. 1127–1138.

ПРИЛОЖЕНИЕ А
PedsQL Опросник по качеству жизни для детей Версия 4.0 - Русская

ОПРОСНИК ДЛЯ ДЕТЕЙ (в возрасте от 5 до 7 лет)

Инструкции для опрашиваемого:

Сейчас я буду спрашивать тебя о таких ситуациях, в которых некоторым детям бывает трудно. Я хочу узнать, насколько тебе бывало трудно в этих ситуациях.

Покажите ребенку таблицу, и, говоря, показывайте на соответствующие варианты ответов.

Если тебе никогда не было трудно в этой ситуации – покажи на человечка, который улыбается

Если тебе это иногда было трудно - покажи на человечка, который посередине

Если тебе это почти всегда было трудно - покажи на человечка, который хмурится

Так мы будем отвечать на каждый вопрос: я буду читать вопрос, а ты будешь показывать пальцем, насколько трудно тебе было в этой ситуации. Давай вначале попробуем.

	Никогда	Иногда	Почти всегда
Тебе трудно щелкнуть пальцами вот так (покажите ребенку, как Вы щелкаете пальцами) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Попросите ребенка показать, как он щелкает пальцами, чтобы выяснить, правильно ли он ответил на вопрос. Повторите вопрос, если его ответ не соответствует тому, что он делает.

Вспомни, как ты жил/ жила последний месяц. А теперь слушай внимательно каждое предложение и отвечай, насколько это тебя беспокоило.

После того, как Вы прочитали вопрос, показывайте ребенку на таблицу. Если ребенок колеблется, или Вам кажется, что он не знает, как ответить, прочитайте ему варианты ответов, показывая на человечков.

Уровень физической активности (За последний месяц у тебя были следующие трудности...)	Никогда	Иногда	Почти всегда
1. Тебе тяжело было ходить пешком?	0	2	4
2. Тебе тяжело было бегать?	0	2	4
3. Тебе тяжело было играть в спортивные игры или делать физические упражнения?	0	2	4
4. Тебе тяжело было поднимать большие вещи?	0	2	4
5. Тебе тяжело было принимать ванну или душ?	0	2	4
6. Тебе тяжело было выполнять обязанности по дому (например, убирать свои игрушки)?	0	2	4
7. У тебя что-нибудь болело (Где? _____)	0	2	4
8. Ты когда-нибудь уставал/а так, что тебе не хотелось играть?	0	2	4

Не забудь, что ты должен/ должна отвечать, насколько это тебя беспокоило за последний месяц.

Эмоциональное состояние (За последний месяц у тебя были следующие трудности...)	Никогда	Иногда	Почти всегда
1. Тебе бывало страшно?	0	2	4
2. Тебе бывало грустно?	0	2	4
3. Бывало так, что ты злился/лась?	0	2	4

4. Ты плохо спал/а?	0	2	4
5. Ты переживал/а о том, что может с тобой случиться?	0	2	4

Общение (За последний месяц у тебя были следующие трудности...)	Никогда	Иногда	Почти всегда
1. Тебе трудно было общаться с другими детьми?	0	2	4
2. Тебе говорили другие дети, что они не хотят с тобой дружить?	0	2	4
3. Тебя дразнили другие дети?	0	2	4
4. Бывало так, что у тебя не получалось делать что-нибудь такое, что получалось у других детей?	0	2	4
5. Тебе трудно было чувствовать, что ты такой же/ такая же, как другие дети, когда ты играл/а с ними?	0	2	4

PedsQL Опросник по качеству жизни для родителей Версия 4.0 - Русская

Инструкции для опрашивающего:

На следующей странице приведен перечень ситуаций, которые могут представлять для Вашего ребенка трудности. Пожалуйста, укажите, насколько затруднительной была каждая из этих ситуаций для Вашего ребенка в течение последнего месяца, отмечая кружком:

- 0 - если это никогда не представляло трудности;
- 1 - если это почти никогда не представляло трудности;
- 2 - если это иногда представляло трудность;
- 3 - если это часто представляло трудность;
- 4 - если это почти всегда представляло трудность.

Здесь нет “правильных” или “неправильных” ответов.

Если Вы не понимаете вопроса, пожалуйста, обратитесь за объяснениями.

Насколько серьезные **трудности** для Вашего ребенка в течение последнего **месяца** представляло следующее...

Уровень физической активности (За последний месяц Ваш ребенок испытывал следующие трудности...)	Никогда	Почти никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
1. Ему/ ей было трудно пройти пешком более 100 метров	0	1	2	3	4
2. Ему/ ей было трудно бегать	0	1	2	3	4
3. Ему/ ей было трудно участвовать в спортивных играх или делать физические упражнения	0	1	2	3	4
4. Ему/ ей было трудно поднимать что-либо тяжелое	0	1	2	3	4
5. Ему/ ей было трудно самостоятельно купаться в ванной или принимать душ	0	1	2	3	4
6. Ему/ ей было трудно выполнять домашние обязанности, например, убирать свои игрушки	0	1	2	3	4
7. Его/ ее беспокоили боли	0	1	2	3	4

8. У него/ нее было мало сил	0	1	2	3	4
------------------------------	---	---	---	---	---

Эмоциональное состояние (За последний месяц Ваш ребенок испытывал следующие трудности...)	Никогда	Почти никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
1. Он/а испытывал/а чувство страха	0	1	2	3	4
2. Он/а испытывал/а чувство грусти	0	1	2	3	4
3. Бывало так, что он/а злился/лась	0	1	2	3	4
4. Он/а плохо спал/а	0	1	2	3	4
5. Он/а переживал/а о том, что с ним/ ней может случиться	0	1	2	3	4

Общение (За последний месяц Ваш ребенок испытывал следующие трудности...)	Никогда	Почти никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
1. Ему/ ей было трудно общаться с другими детьми	0	1	2	3	4
2. Другие дети не хотели дружить с ним/ ней	0	1	2	3	4
3. Другие дети дразнили его/ ее	0	1	2	3	4
4. Бывало так, что у него/ нее не получалось делать то, что получалось у других детей его/ ее возраста	0	1	2	3	4
5. Ему/ ей было трудно, играя с другими детьми, чувствовать себя наравне с ними	0	1	2	3	4

Жизнь в детском саду/ школе (За последний месяц Ваш ребенок испытывал следующие трудности...)	Никогда	Почти никогда	Иногда	Часто	Почти всегда
1. Ему/ ей было трудно быть внимательным/ой на уроках	0	1	2	3	4
2. Бывало так, что он/а забывал/а что-то	0	1	2	3	4
3. Вашему ребенку было трудно справляться с заданиями в детском саду/ в школе	0	1	2	3	4
4. Бывало так, что он/а не ходил/а в детский сад/ пропускал/а занятия в школе из-за плохого самочувствия	0	1	2	3	4
5. Бывало так, что он/а не ходил/а в детский сад/ пропускал/а занятия в школе из-за необходимости посетить врача или больницу	0	1	2	3	4