

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025  
УДК 616.24-001

*Басаргина М.А., Савостьянов К.В., Семикина Е.Л., Жанин И.С., Сновская М.А., Жужула А.А., Илларионова М.С.*

## Стратегии прогнозирования формирования бронхолёгочной дисплазии у недоношенных детей

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

### Резюме

**Введение.** Бронхолёгочная дисплазия (БЛД) — заболевание, развивающееся в результате взаимодействия пренатальных и постнатальных факторов, приводящих к нарушению развития нижних дыхательных путей и сосудов лёгких, формированию хронической патологии лёгких, сопровождающейся дыхательной недостаточностью. Однако не все дети, имеющие серьёзные факторы риска, в итоге формируют эту форму патологии. **Цель работы** — разработать модель прогнозирования и усовершенствовать комплексный подход к ведению детей с БЛД на основании выявленных клинико-лабораторных и молекулярно-генетических предикторов её формирования.

**Материалы и методы.** Исследовано 309 недоношенных детей: недоношенные дети в периоде новорождённости с респираторным дистресс-синдромом в активной стадии ( $n = 63$ ); недоношенные дети с выставленным диагнозом БЛД ( $n = 176$ ); недоношенные дети возрастом от 29 сут жизни без диагноза БЛД, но перенесшие респираторный дистресс-синдром в неонатальном периоде ( $n = 70$ ). В ходе работы проведён анализ клинических и анамнестических параметров, а также 204 детям определена концентрация биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа. 170 пациентам было проведено генетическое исследование.

**Результаты.** При изучении генетических особенностей установлено, что представленность нуклеотидного варианта rs45488997 в гене *CCN2* была выше у больных с БЛД ( $p = 0,023$ ). В то же время нуклеотидный вариант rs12489516 в гене *SPAZ* значимо чаще встречался у пациентов без БЛД ( $p = 0,03$ ). Проведена оценка клинических и биохимических параметров недоношенных детей и выделены значимые факторы для формирования БЛД. На основании полученных данных сформированы 2 прогностических модели. Первая характеризуется использованием выявленных клинических показателей для оценки риска формирования БЛД. К ним относятся гестационный возраст, массы тела при рождении и продолжительность общей респираторной поддержки. Вторая модель оценивает биохимические маркеры. Она учитывает концентрацию в сыворотке крови VEGF-A, ANGPT2, ANGPT1, PDGF-BB, PECAM-1.

**Заключение.** Разработка современных прогностических моделей и ранняя профилактика БЛД являются перспективными методами для эффективной помощи недоношенным детям.

**Ключевые слова:** недоношенные дети; бронхолёгочная дисплазия; генетика; предиктивная модель

**Для цитирования:** Басаргина М.А., Савостьянов К.В., Семикина Е.Л., Жанин И.С., Сновская М.А., Жужула А.А., Илларионова М.С. Стратегии прогнозирования формирования бронхолёгочной дисплазии у недоношенных детей. *Российский педиатрический журнал*. 2025; 28(6): 392–398. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2025-28-6-392-398>  
<https://elibrary.ru/xmnqjc>

**Для корреспонденции:** *Басаргина Милана Александровна*, доктор мед. наук, начальник Центра комплексной медицинской помощи новорождённым и детям раннего детского возраста, зав. отд-нием патологии новорождённых и детей раннего детского возраста с соматической реабилитацией, врач-неонатолог ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, [milanablu@mail.ru](mailto:milanablu@mail.ru)

**Участие авторов:** Басаргина М.А. — концепция и дизайн исследования; Басаргина М.А., Илларионова М.С., Жанин И.С., Сновская М.А., Жужула А.А. — сбор и обработка материала; Савостьянов К.В. — статистическая обработка материала; Басаргина М.А. — написание текста; Басаргина М.А., Савостьянов К.В., Семикина Е.Л. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 31.10.2025  
Принята к печати 27.11.2025  
Опубликована 25.12.2025

Milana A. Basargina, Kirill V. Savostyanov, Elena L. Semikina, Iliya S. Zhanin, Marina A. Snovskaya, Anastasiia A. Zhuzhula, Mariya S. Illarionova

## Strategies for predicting the development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation

### Summary

**Introduction.** The prevalence of bronchopulmonary dysplasia development as the outcome of respiratory distress syndrome in premature infants is high. However, not all infants with serious risk factors develop this pathology. **The aim.** To develop a prediction model and improve a comprehensive approach to the management of infants with bronchopulmonary dysplasia (BPD) based on the identified clinical, laboratory, and molecular genetic predictors of its development.

**Materials and methods.** The study included 309 premature infants: premature infants in the neonatal period with respiratory distress syndrome over the active stage ( $n = 63$ ); premature infants with bronchopulmonary dysplasia ( $n = 176$ ); premature infants aged 29 days and older without bronchopulmonary dysplasia, but diagnosed respiratory distress syndrome in the neonatal period ( $n = 70$ ). In the study, clinical and anamnestic parameters were analyzed, and the concentration of angiogenesis biomarkers in the serum in 204 children was determined using enzyme-linked immunosorbent assay. Genetic testing was also performed on 170 patients.

**Results.** When studying the genetic characteristics, the representation of the nucleotide variant rs45488997 in the *CCN2* gene was observed to be higher in BPD patients ( $p = 0.023$ ). At the same time, the nucleotide variant rs12489516 in the *CPA3* gene was significantly more common in patients without BPD ( $p = 0.03$ ). Clinical and biochemical parameters of premature infants were also assessed. The most important ones for the development of BPD were identified. Based on the data obtained, two prognostic models were formed. The first is characterized by the use of the identified clinical indicators to assess the risk of BPD development. These include gestational age, birth weight, and duration of general respiratory support. The second model evaluates biochemical markers. It analyzes serum concentrations of VEGF-A, ANGPT2, ANGPT1, PDGF-BB, and PECAM-1.

**Conclusion.** The development of modern prognostic models and early prevention of BPD is a promising method for effective care of premature infants.

**Keywords:** premature infants; bronchopulmonary dysplasia; genetics; predictive model

**For citation:** Basargina M.A., Savostyanov K.V., Semikina E.L., Zhanin I.S., Snovskaya M.A., Zhuzhula A.A., Illarionova M.S. Strategies for predicting the development of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2025; 28(6): 392–398. (in Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2025-28-6-392-398> <https://elibrary.ru/xmnqjc>

**For correspondence:** Milana A. Basargina, MD, PhD, head, Center for comprehensive medical care for newborns and early childhood children, Head, Department of pathology of newborns and early childhood children with somatic rehabilitation, neonatologist, [milanablu@mail.ru](mailto:milanablu@mail.ru)

**Contribution:** Basargina M.A. — study concept and design; Basargina M.A., Illarionova M.S., Zhanin I.S., Snovskaya M.A., Zhuzhula A.A. — data collection and processing; Savostyanov K.V. — statistical processing of the material; Basargina M.A. — writing the text; Basargina M.A., Savostyanov K.V., Semikina E.L. — editing the text. All co-authors approved the final version of the article and are responsible for the integrity of all parts of the article.

### Information about the authors:


Basargina M.A., <https://orcid.org/0000-0003-2075-6668>  
Savostyanov K.V., <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>  
Semikina E.L., <https://orcid.org/0000-0001-8923-4652>  
Zhanin I.S., <https://orcid.org/0000-0003-1423-0379>  
Snovskaya M.A., <https://orcid.org/0000-0002-5263-6743>  
Zhuzhula A.A., <https://orcid.org/0000-0002-6292-7229>  
Illarionova M.S., <https://orcid.org/0000-0003-4158-8288>

**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received: October 31, 2025  
Accepted: November 27, 2025  
Published: December 25, 2025

## Введение

 ормирование бронхолегочной дисплазии (БЛД) в исходе респираторного дистресс-синдрома (РДС) у недоношенных детей, даже при условии адекватной антенатальной и постнатальной профилактики, современной и правильной респираторной поддержки, а также адекватного нутритивного статуса больного длительное время находится в поле зрения неонатологов и, в последующем, педиатров и пульмонологов. На сегодняшний день БЛД встречается преимущественно у недоношенных детей, и её частота обратно пропорциональна сроку гестации. Однако не все недоношенные дети, имеющие серьёзные факторы риска развития БЛД, в исходе формируют эту форму патологии. Установлено, что значимую роль

при этом играет одновременное сочетание генетической предрасположенности и воздействия факторов окружающей среды во внутри- и внеутробном периоде развития. Эпигенетика изучает процессы влияния негенетических факторов на экспрессию различных генов без нарушения последовательности ДНК. В частности, к ним можно отнести гипоксию, гипероксию, вредные привычки и хронические болезни матери, воспаление, стресс и др. [1].

Однако только оценка факторов риска имеет ограниченную значимость. Распространённость БЛД среди недоношенных детей может снижаться благодаря прогрессивным методам респираторной поддержки, антенатальной стероидной терапии и заместительной терапии сурфактантом [2]. Тем не менее даже самые современные способы лечения часто недостаточно эффективны

для крайне недоношенных детей. Такая клиническая ситуация определяет значимость инновационных подходов, поскольку другие современные методы лечения (например, кислородотерапия, бронходилататоры и глюкокортикостероиды) также имеют недостаточную эффективность у данной категории больных [3]. Существует острая потребность не только в новых, более эффективных методах лечения БЛД, но и в подходах, которые могли бы прогнозировать и потенциально выявлять новорождённых, которым необходимы таргетные или более ранние вмешательства [4]. К ним можно отнести суммарную оценку различных факторов риска, выявление новых генетических и/или биохимических маркеров и применение компьютерных технологий.

Сегодня тактика ведения детей с БЛД сфокусирована на лечении уже сформированной патологии. Однако для повышения эффективности терапии важно сконцентрироваться на выделении групп риска и отбора больных для персонализированного профилактического подхода. Для этого активно используются различные информационные технологии, в том числе математические модели. Разработаны различные прогностические инструменты, но нет универсального. При этом существуют определённые сложности выбора временного интервала для оценки факторов риска. Самые ранние прогностические модели выделяют различные маркеры в первые 24 ч после рождения, однако нередко используется интервал от 2 до 7 дней жизни. Более ранняя оценка отличается меньшей точностью, а более поздняя — сокращением сроков для эффективных терапевтических вмешательств. Популярными факторами риска являются гестационный возраст, масса тела при рождении, респираторная поддержка и пол ребёнка [4]. Кроме того, активно изучается роль генетических и биохимических маркеров [5].

В связи с этим нами была проведена комплексная работа по анализу значимых факторов формирования БЛД у недоношенных детей с последующим созданием предиктивных моделей, которые могут быть использованы в клинической практике врача-неонатолога.

**Цель работы** — разработать модель прогнозирования и усовершенствовать комплексный подход к ведению детей с БЛД на основании выявленных клинико-лабораторных и молекулярно-генетических предикторов её формирования.

### Материалы и методы

Обследовано 309 недоношенных детей, которые были распределены на 3 группы:

- недоношенные дети в периоде новорождённости с РДС в активной стадии ( $n = 63$ ). К данной группе были отнесены дети до 28 дней жизни включительно;
- недоношенные дети с выставленным диагнозом БЛД ( $n = 176$ ). К данной группе были отнесены дети от 29 сут жизни;
- недоношенные дети возрастом от 29 сут жизни без диагноза БЛД, но перенёвшие РДС в неонатальном периоде ( $n = 70$ ).

Проведён анализ клинических и анамнестических параметров, у 204 детей определена концентрация биомаркеров ангиогенеза в сыворотке крови.

- недоношенные дети в периоде новорождённости с РДС в активной стадии ( $n = 63$ );

- недоношенные дети с выставленным диагнозом БЛД ( $n = 96$ );
- недоношенные дети без БЛД ( $n = 45$ ).

С помощью метода иммуноферментного анализа были определены изменения концентраций следующих биомаркеров: ангиопоэтин-1, ангиопоэтин-2, молекула адгезии тромбоцитов/эндотелиальных клеток-1, тромбозитарный фактор роста ВВ, фактор роста эндотелия сосудов А и D, тромбоспондин-1, трансформирующий фактор роста- $\beta$ , интерлейкин-8, фактор роста соединительной ткани, фактор роста фибробластов-10. Затем была проведена оценка взаимосвязей между полученными лабораторными и клиническими параметрами у недоношенных детей. Анализ взаимосвязей выполняли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ), в ряде случаев был использован критерий Кендалла ( $\tau$ ). Интерпретацию силы связи производили с помощью шкалы Чеддока.

На следующем этапе 170 больным было проведено генетическое обследование. Качество и количество геномной ДНК оценивали при помощи спектрофотометра «NanoVue» («GE 130 Healthcare») и флуориметра «Qubit 3.0» («Invitrogen»). Для определения нечасто встречаемых нуклеотидных вариантов исследуемым пациентам было выполнено массовое параллельное секвенирование полного экзона. Набор реактивов «Ion AmpliSeq Library Kit» и панель «Ion AmpliSeq Exome» использовали с целью создания библиотек и обогащения целевыми регионами. Массовое параллельное секвенирование генетического материала детей было выполнено при помощи «Ion S5 System Thermo Fisher Scientific» с применением одинаковых реактивов. Амплификация участков изучаемых генов выполнена методом ПЦР в реальном времени на термоцикле «ABI StepOnePlus» («Applied 47 Biosystems»). Оно выполнялось у 2 групп больных: сформировавших БЛД ( $n = 100$ ) и контрольной ( $n = 70$ ). При анализе на основании данных полноэкзомного секвенирования были приоритетно выбраны 25 генов, которые могли быть ассоциированы с формированием БЛД. В результате дальнейшего статистического анализа были отобраны 9 генетических вариантов для последующего исследования. Далее было проведено сравнение частот встречаемости выбранных нуклеотидных вариантов с помощью ПЦР в режиме реального времени как между основной и контрольной группами, так и с базой данных частот нуклеотидных вариантов российской популяции RUSeq, что позволило дополнительно оценить генетические варианты, встречающиеся у жителей России. В результате работы были разработаны 2 прогностические модели для оценки риска формирования БЛД у недоношенных детей.

Сбор и хранение первичных данных осуществляли в пакете Microsoft Excel 2013. Статистический анализ данных выполняли с использованием программ «SPSS 25» («IBM») и «StatTech v. 4.1.7» («Статтех»).

### Результаты

#### *Клинико-анамнестические факторы, значимые для формирования бронхолёгочной дисплазии*

Среди детей, сформировавших БЛД, отмечалось небольшое преобладание мальчиков (57% против 43%), которое не имело статистической значимости. Несмо-

тры на ранее показанное в других работах преобладание пациентов мужского пола [6, 7], по данным проведённого нами анализа значимой разницы между группами больных не выявлено. Медиана гестационного возраста при рождении в группе детей с БЛД составила 28,1 [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub> — 26,3; 29,5], что существенно ( $p < 0,001$ ) больше, чем без БЛД, — 33,0 нед [30,1; 36,0]. Медиана массы тела при рождении в группе детей, сформировавших БЛД, была также значимо ( $p < 0,001$ ) ниже, чем в группе детей без БЛД, — 950 г [840; 1220] против 1840 г [1380; 2600].

Таким образом, дети, сформировавшие БЛД, были рождены с меньшими показателями массы тела и гестационного возраста, что свидетельствует о преимущественном формировании данной патологии у глубоко недоношенных детей [8, 9].

Медиана оценки по шкале Апгар также была статистически значима ( $p < 0,001$ ). В группе детей, сформировавших БЛД, медиана оценки на 1-й минуте составила 5,0 баллов [4,0; 5,0], на 5-й — 6,0 [6,0; 7,0]; в группе сравнения: на 1-й минуте — 7,0 баллов [6,0; 7,0], на 5-й — 7,0 [6,0; 8,0].

Все обследованные недоношенные дети в неонатальном периоде перенесли РДС, поэтому им потребовалось проведение респираторной поддержки тем или иным способом. Кроме того, все пациенты основной группы нуждались в эндотрахеальном введении препаратов экзогенного сурфактанта при рождении. В контрольной группе этот показатель составил 78%. Медиана продолжительности общей кислородозависимости в группе детей, сформировавших БЛД, составила 49 дней (37–67), при этом в группе сравнения — всего 10 (5–20) ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, такие факторы, как гестационный возраст, масса тела при рождении, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни и продолжительность общей респираторной поддержки были определены как значимые для формирования БЛД и потенциально информативные для включения в шкалу прогнозирования.

#### **Гены, ассоциированные с развитием бронхолёгочной дисплазии**

При полноэкзомном секвенировании 100 недоношенных детей, рождённых до 37-й недели гестационного возраста и сформировавших БЛД, в результате анализа приоритизации были выбраны 25 генов: *AFF2*, *AMH*, *AQP7*, *ARHGEP11*, *AUP1*, *CCN2*, *CPA3*, *GALR2*, *HTRA2*, *HYAL3*, *MAPK8IP3*, *MMP14*, *NCOR2*, *PPTN22*, *SFTPA2*, *TLR5*, *TTN*, *UGT1A3*, *UGT1A4*, *UGT1A5*, *UGT1A6*, *UGT1A7*, *UGT1A8*, *UGT1A9*, *UGT1A10*. Рассматриваемый генетический спектр потенциально может быть ассоциирован с формированием БЛД.

На следующем этапе было проведено сравнение встречаемости генетических вариантов, ранее ассоциированных с БЛД и выбранных в данном исследовании, у пациентов по сравнению с контрольной выборкой (70 доношенных детей без признаков бронхолёгочных заболеваний в анамнезе). Секвенирование было проведено на одном приборе и с использованием одинаковых реактивов. Статистическая значимость была найдена у 31 генетического варианта. Из них, исходя из функции гена, встречаемости генетического варианта в популяции и в нашей выборке, для дальнейшего исследования были отобраны 9 вариантов: *rs12489516* (*CPA3*),

*rs2476601* (*PTPN22*), *rs1042703* (*MMP14*), *rs5744174* (*TLR5*), *COSV53739696* (*AFF2*), *rs45488997* (*CCN2*), *rs1059046* (*SFTPA2*), *rs61519723* (*NCOR2*), *rs62542745* (*AQP7*). Их распространённость достоверно отличалась в выборке больных с БЛД от контрольной. Известно, что они могут играть различную роль в патогенезе формирования БЛД. В частности, влиять на формирование иммунного ответа, развитие воспаления, структуру внеклеточного матрикса, продукцию сурфактанта, ангиогенез и трансмембранный транспорт. Например, ген *CPA3* кодирует карбоксипептидазу А3. Она представляет собой специфическую протеазу тучных клеток. Повышение данного маркера наблюдается в состоянии гипероксии [10]. В рамках проведённого исследования нуклеотидный вариант *rs12489516* в гене *CPA3* значительно чаще встречался у пациентов, не сформировавших БЛД ( $p = 0,03$ ): только у 2 больных он встретился в гетерозиготном состоянии, тогда как у всех остальных он был в гомозиготном. Таким образом, рассматриваемый нуклеотидный вариант можно отнести к протективным факторам, носители которых обладают пониженным риском формирования БЛД. По результатам статистического анализа шансы сформировать БЛД у пациентов с данным генетическим вариантом ниже в 4,7 раза (ОШ = 4,7; 95% ДИ 1,05–44,3).

Фактор роста соединительной ткани (*CCN2*) может также играть роль в развитии БЛД. Нами установлено, что представленность нуклеотидного варианта *rs45488997* в гене *CCN2* была выше у пациентов, которым была диагностирована БЛД ( $p = 0,023$ ). Таким образом, рассматриваемый нуклеотидный вариант возможно отнести к факторам повышенного риска развития заболевания. Шансы развития БЛД у пациентов с выявленным генетическим вариантом выше в 1,5 раза (ОШ = 1,5, 95% ДИ 1,075–5,184).

При сравнении частот встречаемости нуклеотидных вариантов с использованием текущей выборки и общепопуляционными данными, полученными из базы данных RUSeq, установлено, что распространённость нуклеотидного варианта *rs45488997* в гене *CCN2* также значимо выше среди пациентов с БЛД по сравнению с общероссийской популяцией ( $p = 0,005$ ). Кроме того, нуклеотидные варианты *rs5744174* в гене *TLR5* и *rs2476601* в гене *PTPN22* статистически значимо реже выявлялись у пациентов исследуемой группы по сравнению с общепопуляционными показателями ( $p = 0,03$  и  $p = 0,003$  соответственно), что требует их дальнейшего изучения.

#### **Биохимические маркеры бронхолёгочной дисплазии**

В сыворотке крови 204 детей методом иммуноферментного анализа были определены и сопоставлены между исследуемыми группами концентрации 11 основных биомаркеров ангиогенеза. При этом удалось определить 6 значимых маркеров для прогнозирования отсутствия развития БЛД у недоношенных детей с РДС: ангиопозтин-1, ангиопозтин-2, тромбоцитарный фактор роста ВВ, молекула клеточной адгезии тромбоцитов/эндотелия, факторы роста эндотелия сосудов А и D. Для некоторых ангиогенных факторов также выявлены диагностические концентрации в сыворотке крови, позволяющие подтверждать или опровергать заболевание

у пациентов старше 28 сут жизни: ангиопоэтин-1, ангиопоэтин-2, тромбоцитарный фактор роста ВВ, фактор роста эндотелия сосудов А. Определённые концентрации биомаркеров ангиогенеза позволяют включить их в разработанную математическую модель прогнозирования развития БЛД у недоношенных детей с РДС.

При последующем проведении корреляционного анализа между изученными клинико-анамнестическими и лабораторными параметрами были выявлены прямые корреляции умеренной силы между гестационным возрастом, массой тела при рождении и концентрациями тромбоцитарного фактора роста в сыворотке крови и уровнем гемоглобина на момент обследования ( $p < 0,001$ ); обратные корреляции умеренной силы были определены между возрастом больных на момент обследования, длительностью кислородозависимости и концентрациями ангиопоэтина-2 в сыворотке крови и уровнем гемоглобина по данным клинического анализа крови ( $p < 0,001$ ).

В связи со сложностью прогнозирования развития БЛД в клинико-лабораторной практике нами были созданы две прогностические модели для определения вероятности формирования БЛД:

- в зависимости от значимых клинико-анамнестических факторов,
- в зависимости от концентраций маркеров ангиогенеза в сыворотке крови.

При создании прогностических моделей использовали пару исходов: формирование/неформирование БЛД. Построение прогностических моделей вероятности определённого исхода выполняли при помощи метода бинарной логистической регрессии. При изучении значимых клинико-анамнестических предикторов большее повышение значения площади под кривой (AUC) получено при одновременном использовании таких параметров, как гестационный возраст, масса тела при рождении, длительность ИВЛ и постоянное положительное давление в дыхательных путях (СРАР) ( $-0,968 \pm 0,012$ ; 95% ДИ 0,944–0,992;  $p < 0,001$ ).

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

$$z = 13,706 - 0,394 \times X_{ГВ} - 0,002 \times X_{МР} + 0,151 \times X_{ИВЛ} + 0,252 \times X_{СРАР}$$

где  $P$  — вероятность БЛД;  $X_{ГВ}$  — гестационный возраст (нед);  $X_{р}$  — масса тела при рождении (г);  $X_{ИВЛ}$  — ИВЛ (дни);  $X_{СРАР}$  — СРАР (дни).

Полученная регрессионная модель является значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 79,5% наблюдаемой дисперсии группы.

Оценка шансов формирования БЛД:

- шансы формирования БЛД уменьшались в 1,48 раза при увеличении гестационного возраста на 1 нед;
- шансы формирования БЛД уменьшались в 1,002 раза при увеличении массы тела при рождении на 1 г;
- шансы формирования БЛД увеличивались в 1,16 раза при увеличении длительности ИВЛ на 1 день;
- шансы БЛД увеличивались в 1,29 раза при увеличении длительности неинвазивной вентиляции легких (СРАР) на 1 день.

Другая разработанная модель прогнозирования учитывала концентрации различных маркеров ангиогенеза в сыворотке крови: VEGF-A, ANGPT2, ANGPT1, PDGF-BB и PECAM-1. Наибольшее повышение AUC получено при одновременном использовании всех предикторов ( $-0,957 \pm 0,025$ ; 95% ДИ 0,909–0,999;  $p < 0,001$ ).

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

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

$$z = 7,359 - 0,01 \times X_{VEGF-A} + 0,00052 \times X_{ANGPT2} - 0,00026 \times X_{ANGPT1} - 0,0003 \times X_{PDGF-BB} - 0,000404 \times X_{PECAM-1}$$

где  $P$  — вероятность БЛД;  $X_{VEGF-A}$  — концентрация VEGF-A (пг/мл);  $X_{ANGPT2}$  — концентрация ANGPT2 (пг/мл);  $X_{ANGPT1}$  — концентрация ANGPT1 (пг/мл);  $X_{PDGF-BB}$  — концентрация PDGF-BB (пг/мл);  $X_{PECAM-1}$  — концентрация PECAM-1 (пг/мл).

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 79,4% наблюдаемой дисперсии группы.

Оценка шансов формирования БЛД:

- шансы формирования БЛД уменьшались при увеличении концентрации маркеров в сыворотке крови на 1 пг/мл: VEGF-A — в 1,01 раза, ANGPT1 — в 1,00026 раза, PDGF-BB — в 1,0003 раза, PECAM-1 — в 1,0004 раза.
- шансы формирования БЛД увеличивались в 1,001 раза при увеличении концентрации ANGPT2 на 1 пг/мл.

Данные значения статистической точности прогноза являются достаточно хорошими. В дальнейшем они были апробированы в клинической практике, что дополнительно подтвердило теоретические расчёты. В связи с этим возможно использование полученных моделей для прогнозирования формирования БЛД у недоношенных детей.

## Обсуждение

В нашей работе самыми значимыми клиническими маркерами формирования БЛД были определены гестационный возраст, масса тела при рождении, оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни и продолжительность общей респираторной поддержки. Полученные результаты согласуются с общемировым опытом [11]. Данные показатели могут использоваться для оценки риска в первые часы жизни ребёнка и достаточно широко применяются для создания компьютерных моделей [12]. Кроме того, они не требуют наличия высокотехнологичной медицинской помощи и могут быть интегрированы в работу любого акушерско-гинекологического стационара. Мужской пол как фактор риска формирования БЛД не нашел подтверждения в рамках проведённой работы. Различные более ранние публикации по изучению БЛД поддерживали данный тезис, однако современные тенденции изменились [9]. В настоящее время мужской пол не может быть рассмотрен как независимый предиктивный показатель [13]. Хотя при обработке данных наблюдалась соответствующая тенденция, она не была статистически значимой. При глубоком изучении различных фенотипов и эндотипов БЛД половая принадлежность больного, возможно, будет иметь какие-либо ассоциации, которые требуют дальнейшего изучения.

При изучении биомаркеров в сыворотке крови боль-

ных были исследованы 11 различных факторов ангиогенеза, которые потенциально могут играть роль в формировании БЛД. По данным анализа с точки зрения значимости для клинической практики определены следующие маркеры: ангиопоэтин-1, ангиопоэтин-2, тромбоцитарный фактор роста ВВ, молекула клеточной адгезии тромбоцитов/эндотелия, а также фактор роста эндотелия сосудов А. Они показали высокую предиктивную ценность. В мировой практике ведётся активное изучение механизмов ангиогенеза, эндотелиальной и тромбоцитарной функции у новорождённых, особенно недоношенных [14]. Это связано с тем, что как изменения формирования сосудистого русла, так и его повреждения нарушают процесс альвеоляризации. Таким образом, эндотелиально-эпителиальное взаимодействие играет одну из ключевых ролей в формировании нормальной лёгочной ткани. Этот процесс имеет значимые патофизиологические особенности и различия по сравнению со взрослыми [15]. В целом, изучение данной группы показателей представляет интерес с точки зрения не только ранней диагностики, но и их использования для динамического мониторинга группы риска и последующей повторной оценки [16].

При обследовании генетических профилей пациентов в рамках проведённой работы также выделены нуклеотидные профили, которые могут быть рассмотрены как маркеры высокого риска, а некоторые — как факторы, способствующие снижению заболеваемости. Однако на текущем этапе их использование для предиктивной оценки невозможно, т. к. важную роль играет не только наличие определённого генетического варианта, но и степень его экспрессии, которая может варьировать в различных условиях [17].

Математические модели комплексной оценки состояния недоношенных новорождённых позволяют достаточно быстро определять наиболее уязвимую группу по риску формирования БЛД, исключая субъективные факторы со стороны медицинских работников. Такие вспомогательные технологии позволяют создать максимально персонализированный подход. В нашей работе были созданы 2 модели. Первая представляет собой комплексную оценку только клинических показателей, которая не требует наличия специализированного оборудования в условиях стационара и может применяться в первые дни жизни недоношенного новорождённого. Вторая модель является более сложной с точки зрения необходимости определения конкретных лабораторных показателей, которые не интегрированы в рутинную практику. Однако создание подобных моделей также необходимо, т. к. позволяет глубже понять патогенез заболевания и со временем стандартизировать самые значимые маркеры. В дальнейшем такой подход позволит разработать комбинированную клинико-лабораторную модель с ещё большей прогностической значимостью.

### Заключение

БЛД является распространённой формой патологии среди недоношенных детей и нередко приводит к ранней и тяжёлой инвалидизации больного. Лечение данного заболевания — это значимая финансовая нагрузка как на систему здравоохранения, так и на родителей пациентов. Разработка современных прогностических моде-

лей и ранняя профилактика БЛД — это перспективный метод для эффективной помощи недоношенным новорождённым.

Суммарная оценка факторов риска позволила разработать две прогностические модели, которые могут быть интегрированы в клиническую практику неонатального и педиатрического стационаров, что поможет в таргетной профилактической и лечебной тактике ведения больных на этапе формирования и течения БЛД.

### Литература

(п.п. 1–6; 8–17 см. References)

7. Бахметьева О.Б., Николенко А.В., Биянов А.Н., Пермякова М.А., Мамунц М.А. Значение респираторной поддержки в формировании бронхолегочной дисплазии у глубоко недоношенных детей с функционирующим артериальным протоком. *Доктор.Ру*. 2021; 20(10):31–4. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-10-31-34> <https://elibrary.ru/ndfccc>

### References

1. Dastgheib S.A., Bahrami R., Golshan-Tafti M., Danaei M., Azizi S., Shahbazi A., et al. Decoding bronchopulmonary dysplasia in premature infants through an epigenetic lens. *Front. Med. (Lausanne)*. 2025; 12: 1531169. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1531169>
2. Higgins R.D., Jobe A.H., Koso-Thomas M., Bancalari E., Viscardi R.M., Hartert T.V., et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. *J. Pediatr.* 2018; 197: 300–8. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.01.043>
3. Abman S.H., Collaco J.M., Shepherd E.G., Kesler M., Cuevas-Guaman M., Welty S.E., et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 2017; 181: 12–28.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.10.082>
4. Kwok T.C., Batey N., Luu K.L., Prayle A., Sharkey D. Bronchopulmonary dysplasia prediction models: a systematic review and meta-analysis with validation. *Pediatr. Res.* 2023; 94(1): 43–54. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-02451-8>
5. Alvarez-Fuente M., Moreno L., Lopez-Ortega P., Arruza L., Avila-Alvarez A., Muro M., et al. Exploring clinical, echocardiographic and molecular biomarkers to predict bronchopulmonary dysplasia. *PLoS One*. 2019; 14(3): e0213210. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213210>
6. Collaco J.M., Aherrera A.D., McGrath-Morrow S.A. The influence of gender on respiratory outcomes in children with bronchopulmonary dysplasia during the first 3 years of life. *Pediatr. Pulmonol.* 2017; 52(2): 217–24. <https://doi.org/10.1002/ppul.23520>
7. Bakhmetieva O.B., Nikolenko A.V., Biiyanov A.N., Permyakova M.A., Mamunts M.A. The role of respiratory support in bronchopulmonary dysplasia development in extremely premature children with functional ductus arteriosus. *Doctor.Ru*. 2021; 20(10): 31–4. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-10-31-34> <https://elibrary.ru/ndfccc> (in Russian)
8. Jensen E.A., Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.* 2014; 100(3): 145–57. <https://doi.org/10.1002/bdra.23235>
9. Ambalavanan N., Van Meurs K.P., Perritt R., Carlo W.A., Ehrenkranz R.A., Stevenson D.K., et al. Predictors of death or bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory failure. *J. Perinatol.* 2008; 28(6): 420–6. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.18>
10. Veerappan A., Thompson M., Savage A.R., Silverman M.L., Chan W.S., Sung B., et al. Mast cells and exosomes in hyperoxia-induced neonatal lung disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2016; 310(11): L1218–32. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00299.2015>
11. Geetha O., Rajadurai V.S., Anand A.J., Dela Puerta R., Huey Quek B., Khoo P.C., et al. New BPD-prevalence and risk factors for bronchopulmonary dysplasia/mortality in extremely low gestational age infants  $\leq 28$  weeks. *J. Perinatol.* 2021; 41(8): 1943–50. <https://doi.org/10.1038/s41372-021-01095-6>
12. Yoneda K., Seki T., Kawazoe Y., Ohe K., Takahashi N. Immediate postnatal prediction of death or bronchopulmonary dysplasia among very preterm and very low birth weight infants based on gradient

- boosting decision trees algorithm: A nationwide database study in Japan. *PLoS One*. 2024; 19(3): e0300817. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300817>
13. Hammond J.D., Kielt M.J., Conroy S., Lingappan K., Austin E.D., Eldredge L.C., et al. Exploring the association of male sex with adverse outcomes in severe bronchopulmonary dysplasia. *Chest*. 2024; 165(3): 610–20. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.10.020>
  14. Yan L., Ren Z., Wang J., Xia X., Yang L., Miao J., et al. The correlation between bronchopulmonary dysplasia and platelet metabolism in preterm infants. *Front. Pediatr*. 2021; 9: 670469. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.670469>
  15. Amelio G.S., Provitera L., Raffaeli G., Tripodi M., Amodeo I., Gulden S., et al. Endothelial dysfunction in preterm infants: The hidden legacy of uteroplacental pathologies. *Front. Pediatr*. 2022; 10: 1041919. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.1041919>
  16. El-Saie A., Varghese N.P., Webb M.K., Villafranco N., Gandhi B., Guaman M.C., et al. Bronchopulmonary dysplasia – associated pulmonary hypertension: an updated review. *Semin. Perinatol*. 2023; 47(6): 151817. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2023.151817>
  17. Sampath V., Garland J.S., Helbling D., Dimmock D., Mulrooney N.P., Simpson P.M., et al. Anti-oxidant response genes sequence variants and BPD susceptibility in VLBW infants. *Pediatr. Res*. 2015; 77(3): 477–83. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.200>

**Сведения об авторах:**

**Савостьянов Кирилл Викторович**, доктор биол. наук, начальник медико-генетического центра, зав. лаб. медицинской геномики, проф. каф. педиатрии и общественного здоровья ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 7443333@gmail.com; **Семикина Елена Леонидовна**, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, semikinaelena@yandex.ru; **Жанин Илья Сергеевич**, ст. науч. сотр. лаб. медицинской геномики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Пуя\_zhanin@outlook.com; **Сновская Марина Андреевна**, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. экспериментальной иммунологии и вирусологии, врач клинической лабораторной диагностики, доцент каф. педиатрии и общественного здоровья ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, snovskaya@nczd.ru; **Жужула Анастасия Андреевна**, врач клинико-диагностической лаб. с группой экспресс диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, zhuzhula.aa@nczd.ru; **Илларионова Мария Сергеевна**, врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и детей раннего детского возраста с соматической реабилитацией ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, illarionova.ms@nczd.ru