

Прогнозирование бронхолегочной дисплазии, ретинопатии недоношенных и перивентрикулярной лейкомаляции у глубоконедоношенных новорожденных

Н.В. Харламова✉, <https://orcid.org/0000-0003-2867-1693>, nataliakhar13@yandex.ru

М.А. Ананьева, <https://orcid.org/0000-0002-8854-2642>, mariya_r37@mail.ru

Ю.А. Иваненкова, <https://orcid.org/0000-0001-6504-2664>, uliaivanenkova70987@gmail.com

Д.А. Куликов, diman588885@gmail.com

Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова; 153045, Россия, Иваново, ул. Победы, д. 20

Резюме

Введение. Специфической перинатальной патологией у глубоконедоношенных детей является бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных и перивентрикулярная лейкомаляция, которые в последующем могут приводить к инвалидности. Необходимо выявление новых прогностических маркеров развития этих патологий для персонализированного подхода к ведению таких пациентов.

Цель. Выполнить анализ ранних перинатальных исходов у глубоконедоношенных детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы, установить новые предикторы их развития.

Материалы и методы. Проведен анализ частоты формирования специфической перинатальной патологии (бронхолегочная дисплазия (БЛД), ретинопатия недоношенных (РН), перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ)) у 66 глубоконедоношенных новорожденных к моменту выписки из стационара; проведена оценка их состояния при рождении и в течение неонатального периода, в т. ч. оценка физического развития. Проведено исследование нейромодулина (grow thassociated protein 43 (GAP-43)) в сыворотке крови на 1-е сут. жизни.

Результаты и обсуждение. Большинство младенцев (98,5%) родилось в состоянии асфиксии и потребовало проведения реанимационных мероприятий. В неонатальном периоде у 100% детей диагностировалась церебральная ишемия и врожденная пневмония. Внутривентрикулярные кровоизлияния имели место у 27,3% обследованных, анемия – у 60,6%, неонатальная желтуха – у 48,5% младенцев. Дети с БЛД и РН имели более низкие показатели физического развития, чаще требовали проведения инвазивной ИВЛ или более длительного СРАР с повышенными концентрациями кислорода, а также дольше находились в отделении интенсивной терапии. Уровень ростового белка GAP-43 в группах детей с БЛД и РН был статистически значимо ниже, чем у детей без данных исходов ($p = 0,035$).

Выводы. Установлена частота специфической перинатальной патологии у глубоконедоношенных детей к концу неонатального периода: БЛД – 15,2%, РН – 21,2%, ПВЛ – 6,1%. Определена концентрация GAP-43 для раннего прогнозирования формирования данных патологий.

Ключевые слова: глубоконедоношенные новорожденные, бронхолегочная дисплазия, ретинопатия недоношенных, перивентрикулярная лейкомаляция, нейромодулин – grow thassociated protein 43 (GAP-43)

Благодарности. Исследование выполнено при поддержке Гранта РНФ №24-25-00364 «Выявление новых механизмов формирования здоровья и исходов перинатальной патологии у детей, родившихся глубоконедоношенными», 2024 г.

Для цитирования: Харламова НВ, Ананьева МА, Иваненкова ЮА, Куликов ДА. Прогнозирование бронхолегочной дисплазии, ретинопатии недоношенных и перивентрикулярной лейкомаляции у глубоконедоношенных новорожденных. *Медицинский совет.* 2025;19(23):196–205. <https://doi.org/10.21518/ms2025-505>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prediction of bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, and periventricular leukomalacia in extremely preterm newborns

Natalia V. Kharlamova✉, <https://orcid.org/0000-0003-2867-1693>, nataliakhar13@yandex.ru

Maria A. Ananyeva, <https://orcid.org/0000-0002-8854-2642>, mariya_r37@mail.ru

Yulia A. Ivanenkova, <https://orcid.org/0000-0001-6504-2664>, uliaivanenkova70987@gmail.com

Dmitry A. Kulikov, diman588885@gmail.com

Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov; 20, Pobedy St., Ivanovo, 153045, Russia

Abstract

Introduction. Specific perinatal pathologies in extremely preterm infants include bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity and periventricular leukomalacia, which can subsequently lead to disability. It is necessary to identify new prognostic markers for the development of these pathologies for a personalized approach to the management of such patients.

Aim. To analyze early perinatal outcomes in extremely preterm infants with perinatal lesions of the central nervous system and to establish new predictors of their development.

Materials and methods. An analysis of the frequency of formation of specific perinatal pathology (bronchopulmonary dysplasia (BPD), retinopathy of prematurity (ROP), periventricular leukomalacia (PVL)) was conducted in 66 extremely preterm newborns at the time of discharge from the hospital; Their condition was assessed at birth and during the neonatal period, including an assessment of physical development. Neuromodulin (growth-associated protein 43 (GAP-43)) was measured in the serum on the first day of life.

Results and discussion. Most infants (98.5%) were born in a state of asphyxia and required resuscitation. In the neonatal period, cerebral ischemia and congenital pneumonia were diagnosed in 100% of children. Intraventricular hemorrhage occurred in 27.3% of those examined, anemia in 60.6%, and neonatal jaundice in 48.5% of infants. Infants with BPD and ROP had lower growth rates, more often required invasive mechanical ventilation or longer-term CPAP with elevated oxygen concentrations, and also had longer stays in the intensive care unit. The level of growth protein GAP-43 in the groups of children with BPD and ROP was statistically significantly lower than in children without these outcomes ($p = 0.035$).

Conclusion. The frequency of specific perinatal pathology in extremely preterm infants by the end of the neonatal period was established: BPD – 15.2%, ROP – 21.2%, PVL – 6.1%. The concentration of GAP-43 was determined for early prediction of the development of these pathologies.

Keywords: extremely preterm infants, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, periventricular leukomalacia, neuromodulin – growth associated protein 43 (GAP-43)

Acknowledgments. The study was conducted with support of Russian Science Foundation Grant No. 24-25-00364 “Identification of new health formation mechanisms and perinatal pathology outcomes in extremely premature infants”, 2024.

For citation: Kharlamova NV, Ananyeva MA, Ivanenkova YuA, Kulikov DA. Prediction of bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, and periventricular leukomalacia in extremely preterm newborns. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(23):196–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-505>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема недоношенности до сих пор не теряет своей актуальности во всем мире, и, несмотря на все усилия акушерско-гинекологической службы, отсутствует устойчивая тенденция к снижению данного показателя. Кроме того, с внедрением и совершенствованием современных технологий оказания медицинской помощи глубоконедоношенным детям значительно увеличилась выживаемость таких детей, при этом именно они вносят существенный вклад в показатели детской инвалидизации [1–3]. Современные исследователи уделяют большое внимание изучению состоянию здоровья детей, родившихся глубоконедоношенными, в т. ч. динамике показателей физического, нервно-психического развития, формированию инвалидизирующей патологии, а также методам минимизации развития патологических состояний и их прогнозированию [4–6].

Известно, что существуют заболевания, специфичные для глубоконедоношенных детей, к которым в первую очередь относятся бронхолегочная дисплазия (БЛД), ретинопатия недоношенных (РН), нейросенсорная тугоухость, а также перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) как следствие перинатального поражения центральной нервной системы (ПП ЦНС). Все эти патологии существенно ухудшают состояние здоровья ребенка в отдаленном периоде и, самое главное, могут значительно снижать качество жизни таких детей и их семей.

Известно, что факторами риска формирования БЛД у глубоконедоношенных детей являются использование

агрессивной респираторной терапии в раннем неонатальном периоде, инфекционные факторы, воздействие дополнительного кислорода, системного воспаления и незрелость легочной ткани. Препредиктивную значимость в отношении БЛД имеет нахождение на ИВЛ более 3 сут. с потребностью в высоких режимах – $FiO_2 > 0,5$ и $PIP > 30$ мм вод. ст.¹ Вышеперечисленные признаки являются и предикторами формирования РН у глубоконедоношенных детей [7]. Факторами риска развития ПВЛ преимущественно служат гипоксия-ишемия и инфекция [8].

Учитывая высокую частоту и тяжесть исходов перинатальной патологии, сложность прогнозирования и профилактики, важно воздействовать на известные (управляемые) факторы риска формирования патологии, а также устанавливать новые предикторы ее развития.

В настоящее время известен ряд биомаркеров, доказавших свою прогностическую значимость на лабораторных животных и взрослых людях с различной патологией, но мало изученных в популяции новорожденных детей [9]. Одним из таких маркеров является ростовой белок нейромодулин, известный также как growth associated protein 43 (GAP-43).

Нейромодулин – ключевой регуляторный протеин нервных окончаний, который имеет важное значение для роста и развития нервных клеток, «навигации» конусов роста нейронов по направляющим внеклеточным сигналам, в ходе чего образуются топографически сложные межнейрональные связи [10–12]. Согласно экспериментальным данным, было показано, что GAP-43 участвует

в процессах нейрито- и синаптогенеза и является маркером развития и активности пластических процессов в ЦНС, т. к. наибольшая его экспрессия отмечена на этапе эмбрионального и раннего постнатального периода развития [13]. Установлено, что сверхэкспрессия белка нейромодулина повышает способность нейронов спинальных ганглиев к регенерации в случае повреждения аксонов центральных двигательных нейронов, расположенных в спинном мозге, приводит к повышению способности к обучению у мышей [13], а разрушение гена *GAP-43* приводит к гибели лабораторных животных вскоре после рождения вследствие нарушения в развитии нервной системы [14]. В настоящее время в доступной литературе отсутствуют исследования о возможной роли и участии ростового белка *GAP-43* в процессах роста и развития других органов и систем, кроме нервной системы, что представляет научный интерес.

Цель исследования – установить роль нейромодулина (ростового белка *GAP-43*) в процессах формирования бронхолегочной дисплазии, ретинопатии недоношенных и перивентрикулярной лейкомаляции у глубоконедоношенных детей для уточнения риска развития данных патологий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование (проспективное интервенционное) проведено на базе отделений реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН), патологии новорожденных и недоношенных детей (ОПННД) стационара клиники ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России с сентября 2019 г. по май 2023 г. В исследование включены 66 новорожденных, родившихся до 32-й нед. гестации, матери которых согласились принять участие в исследовании, о чем оформлено информированное согласие.

Критерии не включения в исследование: дети, родившиеся после 32-й нед. гестации, дети с диагностированными врожденными пороками развития центральной нервной, сердечно-сосудистой систем, хромосомными аномалиями.

Критерии исключения из исследования: летальный исход ребенка в стационаре, отказ матери от дальнейшего проведения исследования. Исследование проведено в рамках НИР института, проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом (протокол №1 от 09.12.2018 г.).

В ходе исследования проведен анализ клинических данных при рождении (антропометрические данные (рост, масса тела, окружность головы и т. п.), оценка по шкале Апгар, оценка по шкале Сильвермана), состояния здоровья ребенка в динамике первых месяцев жизни до достижения постконцептуального возраста 44 нед. Данные были получены путем клинического обследования ребенка, а также выкопировки информации из медицинской документации. Всем новорожденным в ходе клинического обследования на 1-е сут. жизни был взят анализ на содержание нейромодулина – *growth associated protein 43* (*GAP-43*). Концентрацию *GAP-43* определяли в 0,05 мл сыворотки

периферической венозной крови новорожденного методом иммуноферментного анализа на анализаторе EL-808 (США) реагентами фирмы Cloud-CloneCorp (США) согласно методике к наборам; результат выражали в нг/мл.

Статистический анализ результатов выполнялся с помощью общепринятых методов современной медицинской статистики. Использовали пакет прикладных программ Statistica 13.0 (StatsoftInc, США), для расчета отношения шансов использовали программу OpenEpi. Оценка статистической значимости различий между количественными показателями определялась с использованием непараметрических критериев Манна – Уитни и Колмогорова – Смирнова. Корреляционный анализ выполнялся с определением коэффициента корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при значении показателя достоверности различий $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование было включено 66 недоношенных детей, родившихся при сроке гестации менее 32 нед. с массой тела менее 1500 гр. Медиана гестационного возраста (ГВ) обследованных детей составила 31 [29; 32] нед., медиана массы тела при рождении – 1358 [1100; 1600] гр, длины тела при рождении – 38 [36; 42] см, окружности головы – 28 [26; 29] см, окружности груди – 24,5 [23; 27] см. Большинство (50 (75,8%)) глубоконедоношенных детей родилось с очень низкой массой тела (ОНМТ), 16 (24,2%) – с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), в т. ч. 4 ребенка с массой тела менее 500 гр. Задержка внутриутробного развития (ЗВУР) диагностирована у 27 (40,9%) детей, причем большую часть составили дети, малые к сроку гестации (P05.1), – 55,6%, маловесными (P05.0) оказались 44,4% новорожденных. Большинство глубоконедоношенных детей при рождении демонстрировали состояние асфиксии – 65 (98,5%): умеренная асфиксия выявлена у 60 (92,3%), тяжелая – у 5 (7,7%) детей, из которых 3 ребенка были с ЭНМТ, 2 – с ОНМТ. В связи с этим многим пациентам потребовалось проведение реанимационных мероприятий в родильном зале, а именно респираторная терапия. В большинстве случаев (51(77,3%)) в качестве стартового метода респираторной поддержки использовался метод постоянного положительного давления в дыхательных путях (continuous positive airway pressure – CPAP), однако 14 (21,2%) потребовалось проведение инвазивной традиционной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Одному ребенку в связи с неэффективностью традиционной ИВЛ проводилась высокочастотная осцилляторная ИВЛ (ВЧО ИВЛ). Введение сурфактанта (препарат Куросурф) с профилактической и ранней терапевтической целью потребовалось 25 (37,9%) детям. Общая длительность CPAP составила 72 [36; 120] ч, ИВЛ – 56 [28; 82] ч. У 4 (6,1%) детей в раннем неонатальном периоде были диагностированы осложнения в виде легочного кровотечения, у 3 (4,5%) – одностороннего пневмоторакса, у 1 (1,5%) – дистрибутивного шока.

Среди патологии неонатального периода у обследованных детей наиболее часто диагностировалась

церебральная ишемия (ЦИ) и врожденная пневмония, которые имели место у всех пациентов. ЦИ 2-й ст. отмечалась у большинства обследованных (60 (90,9%)), ЦИ 3-й ст. – у 6 (9,1%) детей. Внутривенные кровоизлияния (ВЖК) гипоксического генеза имели место у 18 (27,3%) глубококондоношенных детей: ВЖК 1-й ст. – у 14 (77,8%) детей, ВЖК 2-й ст. – у 4 (22,2%) детей. Двухсторонний характер ВЖК имел место у 7 (38,9%) пациентов. Также с высокой частотой отмечались анемия (40 (60,6%)) и неонатальная желтуха (32 (48,5%)). Анемия смешанного генеза в неонатальном периоде имела место у большинства обследованных детей (59 (89,4%)), причем более чем в половине случаев (37 (62,7%)) имела тяжелое течение и требовала гемотрансфузии. Среднетяжелая анемия была диагностирована у 19 (32,2%) детей, легкая – лишь у 3 (5,1%) новорожденных. Выявлено, что дети с тяжелой анемией имели статистически значимо более низкие показатели массы тела при рождении по сравнению с детьми без анемии (990 [900; 1400] и 1480 [1240; 1730] соответственно, $p < 0,000$), длины тела (37 [32; 39] и 39 [37; 43], $p = 0,002$), окружности головы (26 [24; 28] и 28 [27; 30], $p = 0,001$) и окружности груди (24 [21; 25] и 26 [24; 27], $p = 0,001$). Кроме того, глубококондоношенные дети с тяжелой анемией статистически значимо чаще имели более низкие значения оценки по шкале Апгар на 1-й мин (4 [4; 5] и 5 [4; 5] соответственно, $p = 0,006$) и 5-й мин жизни (6 [5; 6] и 6 [6; 7], $p = 0,004$) и более высокую оценку по шкале Сильвермана (5 [5; 6] и 5 [4; 5], $p = 0,010$), а также требовали более длительной ИВЛ (36,8 [12; 216] ч и 0 [0; 0] ч, $p = 0,010$), назального СРАР (132 [48; 304] ч и 60 [27; 83] ч, $p = 0,01$), соответственно, более длительно находились в ОРИТН (15 [11; 30] дней и 7 [5; 12] дней, $p < 0,001$). Из другой сопутствующей патологии, осложнявшей течение

неонатального периода, у 10 (15,2%) обследованных детей была диагностирована геморрагическая болезнь новорожденных (желудочно-кишечное кровотечение, легочное кровотечение), у 5 (7,6%) – неинвазивный кандидоз, у 4 (6,1%) – некротизирующий энтероколит, у 3 (4,5%) – острый пиелонефрит без нарушения почечной функции.

К моменту выписки из ОПННД у 14 (21,2%) детей была диагностирована РН, у 10 (15,2%) – БЛД, у 4 (6,1%) – ПВЛ. Данные заболевания являются социально значимыми, поскольку определяют показатели инвалидности у данной категории детей, а значит, оказывают большое влияние на качество жизни таких пациентов и их семей.

Был выполнен анализ особенностей состояния глубококондоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде в зависимости от БЛД к моменту выписки из ОПННД, данные представлены в *табл. 1*.

Для уточнения прогноза формирования БЛД нами были установлены уровни рогового белка GAP-43 в сыворотке крови у глубококондоношенных детей в зависимости от наличия или отсутствия у них БЛД (*рис. 1*).

Результаты показали, что уровень GAP-43 был статистически значимо выше у детей, не сформировавших БЛД, по сравнению с детьми, у которых была диагностирована данная патология (0,68 [0,49; 1,47] нг/мл, и 0,51 [0,46; 0,65] нг/мл, $p = 0,035$) (*рис. 1*).

Ранее А.В. Андреевым были установлены значения GAP-43 в крови у глубококондоношенных новорожденных в зависимости от наличия и степени тяжести нетравматических внутривенных кровоизлияний (ВЖК). Было показано, что медиана GAP-43 у детей без ВЖК составила 0,54 [0,46; 0,59] нг/мл, а при наличии ВЖК – 1,47 [1,28; 1,97], что статистически значимо выше ($p < 0,001$). При этом была установлена прямая

● **Таблица 1.** Клиническое состояние обследованных детей в зависимости от наличия или отсутствия формирования бронхолегочной дисплазии, Ме [25,0–75,0]

● **Table 1.** Current clinical state of the examined children according to the presence or absence of bronchopulmonary dysplasia, Ме [25,0–75,0]

Показатель, Ме [25,0–75,0]	Дети с БЛД, n = 10	Дети без БЛД, n = 56	Значимость различий
Гестационный возраст, нед.	28,5 [27; 29]	31 [29,8; 32,0]	$p < 0,001$
Масса тела при рождении, гр	925 [740; 980]	1400 [1220; 1695]	$p < 0,001$
Длина тела при рождении, см	33 [28; 37]	39 [37; 42]	$p < 0,001$
Окружность головы при рождении, см	24,5 [24; 26]	28 [27; 30]	$p < 0,001$
Окружность груди при рождении, см	21,5 [20; 24]	25 [24; 27]	$p < 0,001$
Оценка по шкале Апгар, 1-я мин, баллы	4 [4; 5]	5 [4; 5]	$p > 0,05$
Оценка по шкале Апгар 5-я мин, баллы	6 [5; 6]	6 [6; 6]	$p = 0,015$
Оценка по шкале Сильвермана, баллы	5 [5; 6]	5 [4; 5]	$p = 0,037$
ИВЛ всего, ч	232 [82; 548]	0	$p < 0,001$
СРАР всего, ч	120 [32; 304]	64,5 [29,0; 92,5]	$p < 0,001$
Концентрация кислорода при проведении респираторной терапии, %	32,5 [25; 45]	21 [21; 30]	$p = 0,006$
Длительность пребывания в ОРИТН, дни	26 [15; 36]	8 [6; 15]	$p < 0,001$

БЛД – бронхолегочная дисплазия

зависимость: чем выше степень ВЖК, тем выше уровень GAP-43 в сыворотке крови (рис. 2) [14].

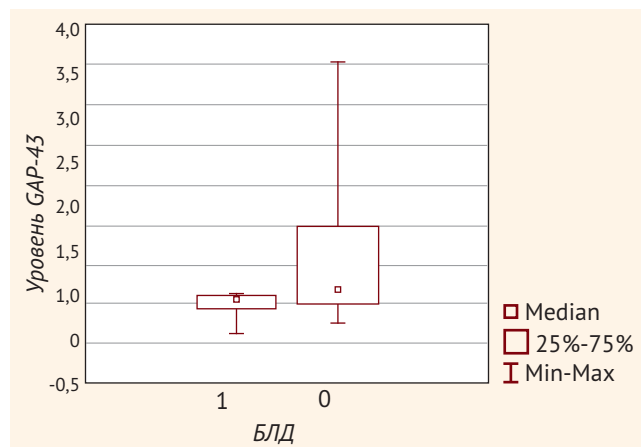
Полученные результаты, по мнению автора данного исследования, могут быть обусловлены гипоксическим повреждением нейронов незрелой мозговой ткани, предшествующим развитию ВЖК у глубоконедоношенного ребенка в раннем неонатальном периоде [14]. При исследовании уровня данного ростового белка у глубоконедоношенных детей, в зависимости от наличия или отсутствия формирования БЛД, была получена обратная зависимость.

Был также проведен аналогичный анализ особенностей клинического состояния обследованных пациентов в раннем неонатальном периоде в зависимости от наличия или отсутствия РН (табл. 2).

Результаты полученных нами данных подтвердили уже известные закономерности: глубоконедоношенные дети с РН имеют значимо более низкие показатели ГВ,

● **Рисунок 1.** Концентрация GAP-43 в сыворотке крови у глубоконедоношенных новорожденных в зависимости от наличия или отсутствия формирования бронхолегочной дисплазии

● **Figure 1.** Serum GAP-43 levels in extremely premature infants according to the presence or absence of bronchopulmonary dysplasia



Примечание: 1 – дети с бронхолегочной дисплазией; 0 – дети без бронхолегочной дисплазии.

● **Таблица 2.** Особенности клинического состояния обследованных детей в зависимости от наличия или отсутствия ретинопатии недоношенных

● **Table 2.** Features of the current clinical state of the examined children according to the presence or absence of retinopathy of prematurity

Показатель, Ме [25,0–75,0]	Дети с РН, n = 10	Дети без РН, n = 56	Значимость различий, p
Гестационный возраст, нед.	28,7 [27,0; 29,6]	31 [30; 32]	p = 0,008
Масса тела при рождении, гр	960 [820; 1240]	1450 [1220; 1725]	p < 0,001
Длина тела при рождении, см	34 [31; 37]	39 [37; 42]	p = 0,002
Окружность головы при рождении, см	26 [24; 27]	28 [27; 30]	p = 0,003
Окружность груди при рождении, см	23,5 [21; 24]	25 [24; 27]	p = 0,003
ИВЛ всего, ч	1,5 [0; 120]	0	p = 0,043
СРАР всего, ч	130 [80; 235]	52 [29,5; 92,5]	p = 0,005
O ₂ , % при проведении респираторной терапии	30 [21; 35]	21 [21; 30]	p = 0,006

РН – ретинопатия недоношенных

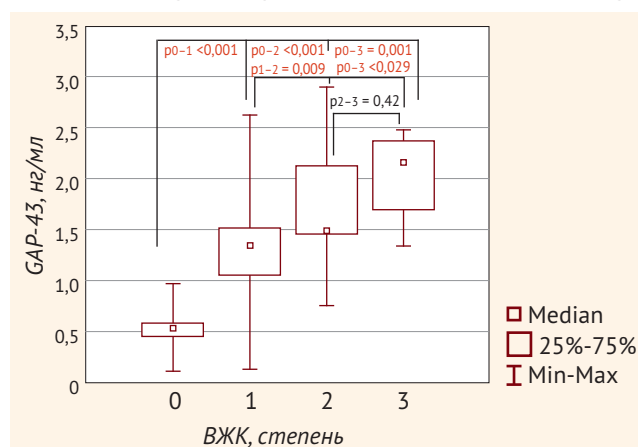
физического развития, чаще требуют более длительной респираторной поддержки методом традиционной ИВЛ или назального СРАР с более высокими значениями кислорода в воздушной смеси (табл. 2).

У большинства (10 – 71,4%) обследованных детей имела место РН 1-й стадии, у 4 (28,6%) – РН 2-й стадии. Случаев тяжелой РН 3–4-й стадии с высоким риском развития слепоты не было ни у одного из обследованных детей, что указывает на значительное повышение качества оказания интенсивной помощи и дальнейшего выхаживания в ОПННД таких детей, что, несомненно, является позитивным фактом. Индивидуальный анализ показал, что у 7 (50%) из 14 детей с РН сформировалась также и БЛД.

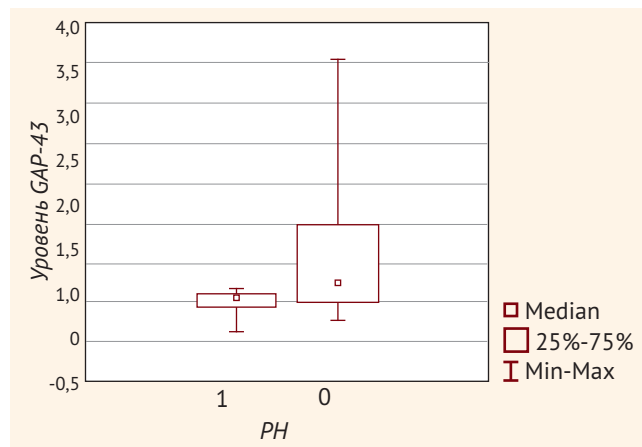
Исследование уровня ростового белка GAP-43 в сыворотке крови у глубоконедоношенных детей, в зависимости от наличия или отсутствия у них РН, показало, что в группе детей с РН данный показатель был статистически значимо ниже, чем в группе без РН, причем медиана GAP-43 у детей с БЛД и РН были по значениям очень

● **Рисунок 2.** Концентрация GAP-43 в сыворотке крови у глубоконедоношенных новорожденных в зависимости от степени внутрижелудочковых кровоизлияний

● **Figure 2.** Serum GAP-43 levels in extremely premature infants according to the grade of intraventricular hemorrhage



● **Рисунок 3.** Концентрация GAP-43 в сыворотке крови у глубоконедоношенных новорожденных в зависимости от наличия или отсутствия формирования ретинопатии недоношенных
● **Figure 3.** Serum GAP-43 levels in extremely premature infants according to the presence or absence of retinopathy of prematurity



Примечание: 1 – дети с ретинопатией недоношенных; 0 – дети без ретинопатии недоношенных.

близки – 0,57 [0,49; 0,60] нг/мл и 0,73 [0,49; 1,51] нг/мл соответственно, $p = 0,035$ (рис. 3).

Таким образом, установлено, что у детей как с БЛД, так и с РН уровень ростового белка GAP-43 в сыворотке крови в 1-е сут. жизни значимо ниже по сравнению с детьми без данных патологий.

ПВЛ в исходе ПП ЦНС к моменту выписки из ОПННД была диагностирована лишь у 4 (6,1%) из 66 обследованных детей, что также свидетельствует о значительном улучшении качества выхаживания таких пациентов в последние годы. При сравнении исследуемых показателей ГВ, физического развития, тяжести асфиксии при рождении, длительности и способа респираторной терапии, числа дней пребывания в ОРИТН, степени ишемии мозга статистически значимых различий между группой детей с ПВЛ и без нее получено не было, что, вероятно, связано с малым числом пациентов с данной патологией ($p > 0,05$).

Проведенный индивидуальный анализ каждого случая ПВЛ установил, что 2 ребенка родились в крайне тяжелом состоянии с ЭНМТ на сроке менее 30 нед., в т. ч. один – с массой тела менее 500 гр, оба пациента были малыми к сроку гестации. Оба ребенка потребовали проведения ИВЛ в родильном зале и введения сурфактанта. Кроме того, у них была диагностирована тяжелая врожденная пневмония, тяжелая анемия смешанного генеза, при проведении нейросонографии у 1 ребенка была выявлена ЦИ 3-й ст., у 2-го – ЦИ 2-й ст., наличие двухстороннего ВЖК 1-й ст. У 1 ребенка, наряду с ПВЛ, сформировалась в последующем БЛД и РН 2-й стадии. Таким образом, клиническое состояние этих детей с самого начала было очень тяжелым, сопровождалось выраженной гипоксией органов и тканей и потребовало более интенсивного и длительного лечения в ОРИТН. Другие два случая ПВЛ отмечены у детей с ОНМТ при рождении и ГВ 30 и 31 нед. При этом они родились в состоянии умеренной асфиксии, получали респираторную поддержку методом назального СРАР и не потребовали введения сурфактанта. Один

ребенок родился маловесным для ГВ, у него же имела место тяжелая врожденная пневмония, тяжелая анемия, ЦИ 2-й ст. У другого ребенка была диагностирована врожденная пневмония, легкая анемия и ЦИ 2-й ст. Ни у одного из этих детей не развилась в последующем БЛД и РН.

При исследовании уровня нейромодулина GAP-43 в сыворотке крови у обследованных детей, в зависимости от наличия или отсутствия формирования ПВЛ, значимых различий по данному показателю выявлено не было: 0,49 [0,27; 0,58] нг/мл – в группе детей с ПВЛ и 0,63 [0,50; 1,46] нг/мл – в группе без ПВЛ соответственно, $p = 0,08$. Тем не менее при проведении индивидуального анализа полученных результатов прослеживалась тенденция к снижению уровня GAP-43 при наличии данной патологии у глубоконедоношенных младенцев. Возможно, отсутствие статистически значимых различий по данному показателю обусловлено малым количеством пациентов с исходом в ПВЛ, включенных в исследование, что диктует необходимость продолжения данного исследования.

Данные корреляционного анализа представлены в табл. 3.

При проведении корреляционного анализа была установлена значимая прямая корреляционная связь между уровнем GAP-43 в сыворотке крови и ГВ, а также физическими показателями при рождении: массой тела, ростом, окружностью головы и груди, а также прямая связь между GAP-43 и оценкой по шкале Апгар в конце 1-й мин, ВЖК 1-й и 2-й ст. Была также установлена обратная корреляционная связь между уровнем GAP-43 и оценкой тяжести дыхательных нарушений по шкале Сильвермана. Кроме того, были установлены отрицательные корреляционные связи между массой, длиной тела, окружностью головы и груди, оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин жизни и длительностью проведения СРАР и ИВЛ, что является логичным и закономерным результатом, отражающим тот смысл, что чем более выражена степень недоношенности, тем выше риски рождения в асфиксии и общей тяжести состояния ребенка, тем длительнее является необходимость проведения респираторной терапии. Были также получены прямые связи между степенью ЦИ и ВЖК и длительностью традиционной ИВЛ (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что БЛД – хроническое полиэтиологическое заболевание преимущественно глубоконедоношенных детей, родившихся ранее 32-й нед. гестации, имеющих выраженную морфофункциональную незрелость легких, в связи с чем часто требующих проведения инвазивной респираторной поддержки и оксигенотерапии для купирования дыхательной недостаточности [15–17]. Агрессивные факторы респираторной терапии оказывают прямое повреждающее воздействие на незрелые структуры бронхолегочной системы и являются самыми значимыми в развитии БЛД [18]. Среди обследованных нами глубоконедоношенных младенцев БЛД сформировалась у 15,2% детей, причем все эти пациенты родились

● **Таблица 3.** Корреляционный анализ клинических и лабораторных показателей у обследованных детей
 ● **Table 3.** Correlation analysis of clinical and laboratory parameters in the examined children

Показатели	Коэффициент корреляции Спирмена, R	Значимость корреляционной связи	Показатели	Коэффициент корреляции Спирмена	Значимость корреляционной связи
ГВ/СРАР	-0,44	p = 0,000	Апгар 1/ИВЛ	-0,39	p = 0,001
ГВ/GAP-43	0,43	p = 0,000	Апгар 1/СРАР	-0,33	p = 0,006
Масса/ИВЛ	-0,33	p = 0,007	Апгар 1/GAP-43	0,28	p = 0,04
Масса/СРАР	-0,53	p = 0,000	Апгар 5/ИВЛ	-0,41	p = 0,000
Масса/GAP-43	0,48	p = 0,000	Апгар 5/СРАР	-0,37	p = 0,002
Рост/СРАР	-0,54	p = 0,000	Сильверман/ИВЛ	0,34	p = 0,008
Рост/GAP-43	0,39	p = 0,004	Сильверман/GAP-43	-0,33	p = 0,02
ОГ/ИВЛ	-0,33	p = 0,007	pH/СРАР	-0,34	p = 0,01
ОГ/СРАР	-0,48	p = 0,000	pCO ₂ /ИВЛ	-0,27	p = 0,045
ОГ/GAP-43	0,34	p = 0,01	Степень ЦИ/ИВЛ	0,35	p = 0,004
ОГр/ИВЛ	-0,32	p = 0,01	Степень ВЖК/ИВЛ	0,31	p = 0,02
ОГр/СРАР	-0,43	p = 0,000	ВЖК/GAP-43	0,45	p = 0,001
ОГр/GAP-43	0,44	p = 0,000			

ГВ – грудное вскармливание, ОГ – объем головы, ОГр – объем груди, ЦИ – церебральная ишемия, ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния

с ЭНМТ, в 50% случаев ГВ при рождении детей с БЛД составил 28 и менее нед. Полученные нами показатели оказались существенно ниже по сравнению с другими имеющимися научными данными. Так, согласно доступным литературным источникам БЛД выявляется почти у 40% выживших новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ [2]. Согласно документальным данным (клинические рекомендации), диагноз «БЛД» имеют почти 80% младенцев, родившихся на сроке 22–24 нед. беременности, тогда как среди рожденных на 28-й нед. беременности и позже частота развития БЛД составляет только 20%. По результатам исследований отдельных авторов, частота установления инвалидности по БЛД среди всех обследованных глубоконедоношенных детей составляет 15,8% [19], а при экстремально ранних преждевременных родах (ранее 28 нед.) достигает 49,7% [4].

Анализ клинических данных обследованных детей подтверждает эту закономерность и согласуется с результатами других исследований, показывающих обратную статистически значимую зависимость между частотой развития БЛД и ГВ, массой тела при рождении [4, 16, 17]. Все обследованные нами дети со сформировавшейся впоследствии БЛД имели значимо более низкие показатели физического развития, все родились с ЭНМТ на сроке гестации менее 30 нед. Кроме того, эти пациенты значимо чаще имели более низкие значения оценки по шкале Апгар к концу 5-й мин жизни и более высокую оценку по шкале Сильвермана, свидетельствующую о выраженности дыхательных нарушений при рождении, значимо чаще требовали проведения традиционной ИВЛ или более длительного по времени СРАР, а также более высокие концентрации кислорода при проведении респираторной терапии, который, как известно, сам по себе является

негативным фактором для развития БЛД. При этом в группе детей без БЛД не было ни одного пациента, который потребовал бы интубации трахеи и проведения инвазивной ИВЛ, которая, как известно, также является значимым фактором риска развития БЛД. Длительность пребывания в ОРИТН была также статистически значимо выше в группе детей с БЛД, что косвенно указывает на более тяжелое общее состояние таких пациентов уже с момента рождения. Таким образом, глубокая недоношенность и крайняя незрелость дыхательной системы и, как следствие, наличие выраженной дыхательной недостаточности с необходимостью проведения инвазивной ИВЛ с высокими концентрациями кислорода являются ключевыми факторами риска данного заболевания.

При сравнении уровней ростового белка GAP-43 в сыворотке крови у обследованных пациентов были получены значимые различия между группой детей с БЛД и без БЛД: при наличии данной патологии уровень GAP-43, определенный в раннем неонатальном периоде, статистически значимо ниже, чем при ее отсутствии (p = 0,035). Ранее было выполнено исследование содержания данного нейромодулина у глубоконедоношенных детей с ВЖК и без ВЖК, результаты которого показали, что у детей с ВЖК уровень данного белка значимо выше, чем без ВЖК, причем имеется прямая зависимость величины данного показателя от степени и тяжести ВЖК [15]. Автором данного исследования было предположено, что такие различия могут быть обусловлены негативным влиянием гипоксии и, как следствие, повреждением нейронов незрелой мозговой ткани у глубоконедоношенного младенца, предшествующим развитию ВЖК в раннем неонатальном периоде [15]. Однако, как считает автор, гипоксическое повреждение мозговой ткани, вероятно, приводит

и к активации регенеративных процессов в головном мозге и, как следствие, увеличению экспрессии данного белка, что является, с одной стороны, отражением степени повреждения, а с другой – активности восстановительных процессов. По нашему предположению, возможно, данный протеин также принимает косвенное участие в процессе созревания и развития легочной ткани, а также ее восстановления при повреждении. При этом у детей со сформировавшейся БЛД отмечается дефицит этого пептида, что проявляется более выраженной структурно-функциональной незрелостью легочной ткани, сниженной способностью к регенерации, что на фоне проведения интенсивной респираторной терапии, вызывающей вентилятор-ассоциированное повреждение легких, обуславливает развитие такого исхода.

Ретинопатия недоношенных (РН) – перинатальная патология, которая, как и БЛД, развивается и диагностируется преимущественно у глубоконедоношенных детей. Частота РН среди обследованных нами пациентов составила 21,2% случаев и была представлена РН 1-й и 2-й стадии. Анализ полученных данных показал, что глубоконедоношенные младенцы с РН имеют статистически значимо более низкие показатели ГВ, физического развития, чаще требуют более длительной респираторной поддержки методом традиционной ИВЛ или назального СРАР с более высокими значениями кислорода в воздушной смеси. Аналогичные различия по этим показателям были получены и у детей с БЛД. Согласно имеющимся в доступе данным литературы, у детей с ОНМТ частота РН составляет около 40–50%, а у детей с ЭНМТ – 50–73%, при этом у детей с критически низким весом (менее 500 гр) она достигает 95% [2]. Данные других исследователей показывают, что РН диагностируется у 24,1% глубоконедоношенных младенцев, что согласуется с нашими показателями [5].

Известно, что РН и БЛД – это заболевания, имеющие сходные факторы риска, из которых наиболее значимыми являются ГВ и масса тела при рождении, определяющие степень выраженности структурно-функциональной незрелости данных систем, а также проведение инвазивной респираторной терапии и использование дополнительного кислорода, оказывающие выраженное повреждающее действие и способствующие развитию данных патологических состояний у глубоконедоношенных детей [16–18].

Анализ содержания ростового белка GAP-43 в сыворотке крови у обследованных пациентов, в зависимости от наличия или отсутствия РН, показал, что при данной патологии уровень его значимо ниже, чем при ее отсутствии, так же как и при БЛД. Возможно, при развитии РН имеют место те же патогенетические механизмы, что и при БЛД: у детей с РН отмечается дефицит этого ростового пептида, что обуславливает более выраженную незрелость сетчатки и ее сосудов, а воздействие дополнительных повреждающих факторов в виде инвазивной ИВЛ и кислородотерапии лишь усугубляет ситуацию и приводит к развитию в последующем данной патологии.

Перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) – серьезная патология в исходе перинатального поражения ЦНС

у глубоконедоношенных детей, которая в последующем может стать причиной развития детского церебрального паралича (ДЦП), эпилепсии, нарушения интеллектуального развития и речи, зрения и слуха, что может приводить к инвалидности и значительному снижению качества жизни [15, 21]. ПВЛ в исходе ПП ЦНС была диагностирована лишь у 4 (6,1%) обследованных глубоконедоношенных детей. Полученный показатель в целом оказался значительно ниже, по сравнению с данными исследований других авторов, что свидетельствует о хорошем качестве реанимации и выхаживания глубоконедоношенных младенцев. Согласно данным из литературных источников, ПВЛ диагностируется у 16,3% глубоконедоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ [15], по результатам других исследователей в группе выживших глубоконедоношенных детей частота ПВЛ составляет в среднем 9,2%, тогда как при аутопсии ПВЛ выявляется у 25–75% всех недоношенных новорожденных [22]. По данным некоторых зарубежных авторов, среди детей с установленным диагнозом «ПВЛ» в 78% случаев преобладают недоношенные дети [23]. Имеются также сведения о частоте ПВЛ у недоношенных детей, родившихся до 28-й нед. гестации, которая составляет 39,6%, у детей до 32-й нед. – 27,4%, до 37-й нед. – 7,3% [24].

ВЫВОДЫ

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что большинство глубоконедоношенных младенцев рождаются в состоянии асфиксии, требуют интенсивного лечения в условиях ОРИТН. Все дети (100%), включенные в исследование, имели ПП ЦНС и дыхательные нарушения, представленные врожденной пневмонией.

Анализ ранних перинатальных исходов показывает, что частота выявления БЛД у обследованных глубоконедоношенных детей составила 10 случаев (15,2%), причем все эти младенцы родились с ЭНМТ, в 50% случаев ГВ при рождении детей с БЛД составил 28 нед. и менее. Частота РН по данным проведенного анализа составила 14 (21,2%) случаев и была представлена РН 1-й и 2-й стадии. ПВЛ в исходе ПП ЦНС была диагностирована лишь у 4 (6,1%) глубоконедоношенных детей. Показано, что глубоконедоношенные дети со сформировавшейся БЛД и РН имеют более низкий гестационный возраст и показатели физического развития, находятся в более тяжелом состоянии с момента рождения и требуют проведения инвазивной респираторной терапии с высокими концентрациями кислорода.

Исследование концентрации ростового белка GAP-43 у глубоконедоношенных детей показало, что при формировании БЛД и РН его уровень статистически значимо ниже, чем при отсутствии данных патологий. Вероятно, высокие концентрации данного ростового пептида имеют значение не только в процессах формирования перинатальных гипоксически-ишемических поражений ЦНС и ВЖК, но и являются прогностически значимыми в отношении снижения вероятности формирования БЛД и РН.

Установленная значимая прямая корреляционная связь между уровнем GAP-43 в сыворотке крови и ГВ,

физическими показателями при рождении указывает на то, что уровень данного белка выше у более зрелых детей с более высокими антропометрическими показателями, что согласно многочисленным исследованиям, наряду с особенностями состояния ребенка в раннем неонатальном периоде, необходимостью проведения

респираторной терапии с использованием дополнительного кислорода, имеет значение при формировании БЛД и РН у глубоконедоношенных детей.



Поступила / Received 12.09.2025
Поступила после рецензирования / Revised 14.10.2025
Принята в печать / Accepted 17.10.2025

Список литературы / References

- Виноградова ИВ. Заболеваемость и летальность детей с экстремально низкой массой тела. *Вестник Чувашского университета*. 2012;(3):335–341. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/pieopd>.
- Vinogradova IV. Morbidity and mortality of children born with an extremely low weight. *Vestnik Chuvashskogo Universiteta*. 2012;(3):335–341. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/pieopd>.
- Ворошилина КИ, Ровда ЮИ. Качество жизни недоношенных детей, родившихся с низкой, очень низкой и экстремально низкой массой тела, по результатам катанестического наблюдения в условиях перинатального центра. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(6):91. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23148>.
- Voroshilina KI, Rovda Yul. Quality of life in premature babies with low, very low and extremely low birth weight, according to catanestising observation in perinatal center. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;(6):91. (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=23148>.
- Коваленко ТВ, Зернова ЛЮ, Бабинцева НВ. Результаты выхаживания детей с экстремально низкой массой тела. *Практическая медицина*. 2013;75(6):84–89. Режим доступа: <https://pmarchive.ru/rezultaty-vykhazhivaniya-detey-s-ekstremalno-nizkoj-massoj-tela/>.
- Kovalenko TV, Zernova LYu, Babintseva NV. Results of nursing infants with extremely low body weight. *Practical Medicine*. 2013;75(6):84–89. (In Russ.) Available at: <https://pmarchive.ru/rezultaty-vykhazhivaniya-detey-s-ekstremalno-nizkoj-massoj-tela/>.
- Матвеева ЕА, Малышкина АИ, Филькина ОМ, Харламова НВ. Состояние здоровья детей, родившихся от экстремально ранних преждевременных родов с синдромом задержки развития плода. *Российский педиатрический журнал*. 2022;3(1):194. Режим доступа: <https://www.rospej.ru/jour/article/view/352/282>.
- Matveeva EA, Malysheva AI, Fil'kina OM, Kharlamova NV. Medical status of children born from extremely preterm delivery with fetal growth retardation syndrome. *Russian Pediatric Journal*. 2022;3(1):194. (In Russ.) Available at: <https://www.rospej.ru/jour/article/view/352/282>.
- Шилова НА, Харламова НВ, Фисюк ЮА, Чаша ТВ, Чуракова ЕВ, Межинский СС. Частота и исходы ретинопатии у глубоконедоношенных новорожденных в условиях оказания специализированной медицинской помощи. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(5):51–54. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-51-54>.
- Shilova NA, Kharlamova NV, Fisyuk YuA, Chasha TV, Churakova EV, Mezinsky SS. Frequency and outcome of retinopathy in profoundly preterm newborns receiving specialized medical care. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(5):51–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-51-54>.
- Валиулина АЯ, Ахмадеева ЭН, Кривкина НН. Проблемы и перспективы успешного выхаживания и реабилитации детей, родившихся с низкой и экстремально низкой массой тела. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(1):34–41. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2013.6\(1\).1-105](https://doi.org/10.20969/VSKM.2013.6(1).1-105).
- Valiulina AY, Akhmedeyeva EN, Kryvkin NN. The problems and perspectives of successful resuscitation and rehabilitation children born with low and extremely low birth weight. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2013;6(1):34–41. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2013.6\(1\).1-105](https://doi.org/10.20969/VSKM.2013.6(1).1-105).
- Володин ПЛ, Катаргина ЛА, Королева ЛВ, Сайдашева ЭИ, Степанова ЕА, Фомина НВ. Ретинопатия недоношенных, активная фаза: клинические рекомендации. 2017. 28 с. Режим доступа: <https://oor.ru/medic/recommendations>.
- Song J, Yue Y, Sun H, Cheng P, Xu F, Li B et al. Clinical characteristics and long-term neurodevelopmental outcomes of leukomalacia in preterm infants and term infants: a cohort study. *J Neurodev Disord*. 2023;15(1):24. <https://doi.org/10.1186/s11689-023-09489-7>.
- Трепилец ВМ, Голосная ГС, Трепилец СВ, Кукушкин ЕИ. Гипоксически-геморрагические поражения мозга у новорожденных: значение определения нейробиохимических маркеров, маркеров воспаления и апоптоза в неонатальном периоде и результаты катанестического наблюдения. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2018;97(1):31–37. Режим доступа: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=362§ion=5131>.
- Trepilets V, Golosnaya GS, Trepilets SV, Kukushkin EI. Hypoxic hemorrhagic brain lesions in neonates: the significance of determination of neurochemical markers, inflammation markers and apoptosis in the neonatal period and catanest follow-up results. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2018;97(1):31–37. (In Russ.) Available at: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=362§ion=5131>.
- Cai J, Tuong CM, Zhang Y, Shields CB, Guo G, Fu H, Gozal D. Mouse intermittent hypoxia mimicking apnoea of prematurity: effects on myelinogenesis and axonal maturation. *J Pathol*. 2012;226(3):495–508. <https://doi.org/10.1002/path.2980>.
- Holahan MR. GAP-43 in synaptic plasticity: molecular perspectives. *Res Report Biochem*. 2015;5:137–146. <https://doi.org/10.2147/RRBC.S73846>.
- Holahan MR. A Shift from a Pivotal to Supporting Role for the Growth Associated Protein (GAP-43) in the Coordination of Axonal Structural and Functional Plasticity. *Front Cell Neurosci*. 2017;11:266. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00266>.
- Park SJ, Jung NJ, Na SS. The effects of exercise on the GAP-43 expression in the spinal cord of arthritis-induced rats. *J Phys Ther Sci*. 2016;28(10):2921–2923. <https://doi.org/10.1589/jpts.28.2921>.
- Zhao S, Zhao M, Xiao T, Jolkonen J, Zhao C. Constraint-induced movement therapy overcomes the intrinsic axonal growth-inhibitory signals in stroke rats. *Stroke*. 2013;44(6):1698–1705. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000361>.
- Андреев АВ, Харламова НВ, Кузьменко ГН, Песенкина АА. Содержание нейромодулина в сыворотке крови у глубоконедоношенных новорожденных с перинатальным поражением центральной нервной системы в первые сутки жизни. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2022;67(2):76–82. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-2-76-82>.
- Andreev AV, Kharlamova NV, Kuzmenko GN, Pesenkin AA. Serum neuro-modulin content in preterm infants with perinatal lesions of the central nervous system in the first day of life. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022;67(2):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-2-76-82>.
- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Володин НН, Давыдова ИВ, Овсянников ДЮ, Иванов ДО и др. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(4):319–333. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1603>.
- Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Volodin NN, Davydova IV, Ovsyannikov DYU, Ivanov DO et al. Managing Children with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(4):319–333. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1603>.
- Павлинова ЕБ, Сахипова ГА. Бронхолегочная дисплазия у недоношенных детей: актуальность проблемы. *Доктор.Ру*. 2017;133(4):34–38. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/bronkholegochnaya>.
- Pavlinova EB, Sakhipova GA. Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Babies, an Urgent Issue. *Doctor.Ru*. 2017;133(4):34–38. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/bronkholegochnaya>.
- Шим ВР, Жубанышева КБ, Байгазиева ГЖ, Рахымбекова МЖ, Муталхан БА, Джумабекова АБ, Анабаева БЖ. Современный взгляд на проблему бронхолегочной дисплазии недоношенных новорожденных (обзор литературы). *Вестник КазНМУ*. 2020;(4):186–192. Режим доступа: <https://vestnik.kaznmu.edu.kz/10.53065/kaznmu.2020.55.4.pdf>.
- Shim VR, Zhubanysheva KB, Bajgazieva GZh, Rahymbekova MZh, Mutalhan BA, Dzhumabekova AB, Onalbaeva BZh. Modern view on the problem of bronchopulmonary dysplasia of premature newborns (literature review). *Vestnik KazNMU*. 2020;(4):186–192. (In Russ.) Available at: <https://vestnik.kaznmu.edu.kz/10.53065/kaznmu.2020.55.4.pdf>.
- Межинский СС, Шилова НА, Харламова НВ, Чаша ТВ, Андреев АВ. Роль агрессивных факторов респираторной поддержки в формировании бронхолегочной дисплазии у глубоконедоношенных новорожденных. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2019;23(1):12–20. <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-11002>.
- Mezhinsky SS, Shilova NA, Kharlamova NV, Chasha TV, Andreev AV. The role of aggressive factors of respiratory support in the formation of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2019;23(1):12–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-11002>.
- Харламова НВ, Шилова НА, Ананьева МА, Матвеева ЕА. Состояние здоровья к возрасту 1 года детей, рожденных глубоконедоношенными, перенесших внутрижелудочковые кровоизлияния I и II степени в ран-

- нем неонатальном периоде. Факторы риска формирования детского церебрального паралича. *Педиатр*. 2024;15(2):43–52. <https://doi.org/10.17816/PED15243-52>.
- Kharlamova NV, Shilova NA, Ananyeva MA, Matveeva EA. Health state at the age of 12 months in preterm children who have suffered intraventricular hemorrhages I and II degree during early neonatal period. Risk factors for the formation of cerebral palsy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2024;15(2):43–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED15243-52>.
21. Кирилочев ОК, Тарасова ЗГ, Эйберман АС, Бочкова ЛГ. Клиническое значение перивентрикулярной лейкомаляции в формировании детского церебрального паралича. *Лечащий врач*. 2023;26(11):76–83. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2023/11/15438899>.
- Kirilochev OK, Tarasova ZG, Eiberman AS, Bochkova LG. Clinical significance of periventricular leukomalacia in the formation cerebral palsy. *Lechaschi Vrach*. 2023;26(11):76–83. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2023/11/15438899>.
22. Юсупова ЭФ, Гайнетдинова ДД. Перивентрикулярная лейкомаляция: этиология, патогенез, клиника, исходы. *Вопросы современной педиатрии*. 2010;9(4):68–72. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/922>.
- Yusupova EF, Gainetdinova DD. Periventricular leukomalacia: etiology, pathogenesis, clinical signs, outcomes comments. *Current Pediatrics*. 2010;9(4):68–72. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/922>.
23. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. Philadelphia: Saunders; 2008; 860 p.
24. Romero-Guzman GJ, Lopez-Munoz F. Prevalence and risk factors for periventricular leukomalacia in preterm infants. A systematic review. *Rev Neurol*. 2017;65(2):57–62. <https://doi.org/10.33588/rn.6502.2017002>.

Информация об авторах:

Харламова Наталья Валерьевна, д.м.н., заведующая отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста, профессор кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова; nataliakhar13@yandex.ru

Ананьева Мария Александровна, к.м.н., научный сотрудник отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова; mariya_r37@mail.ru

Иваненкова Юлия Андреевна, к.м.н., научный сотрудник отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова; uliaivanenkova70987@gmail.com

Куликов Дмитрий Алексеевич, аспирант отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова; diman588885@gmail.com

Information about the authors:

Natalia V. Kharlamova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Neonatology and Clinical Neurology of Childhood, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Neonatology, Anesthesiology and Resuscitation, Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov; 20, Pobedy St., Ivanovo, 153045, Russia; nataliakhar13@yandex.ru

Maria A. Ananyeva, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Neonatology and Clinical Neurology of Childhood, Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov; 20, Pobedy St., Ivanovo, 153045, Russia; mariya_r37@mail.ru

Yulia A. Ivanenkova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Neonatology and Clinical Neurology of Childhood, Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov; 20, Pobedy St., Ivanovo, 153045, Russia; uliaivanenkova70987@gmail.com

Dmitry A. Kulikov, Postgraduate Student of the Department of Neonatology and Clinical Neurology of Childhood, Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov; 20, Pobedy St., Ivanovo, 153045, Russia; diman588885@gmail.com