

ОБЗОРЫ

Бронхолегочная дисплазия: некоторые патофизиологические аспекты

Лошкова Е.В.^{1,2,5}, Люлька Т.С.³, Дорошенко И.В.³, Будкин А.В.⁴, Рафикова Ю.С.¹, Терентьева А.А.¹, Янкина Г.Н.¹, Желев В.А.¹, Михалев Е.В.¹

- ¹ Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Московский тракт, д. 2, Томск, 634050, Россия)
- ² Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области, Москва, Российская Федерация, (ул. Большая Серпуховская, 62, Москва, 115093, Россия)
- ³ Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)
- ⁴ ОГКУЗ «Областной дом ребенка», (К. Маркса, 52, Томск, 634050, Россия)
- ⁵ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», (ул. Москворечье, д. 1, г. Москва, 115522, Россия)

Резюме

В настоящем обзоре будут рассмотрены факторы риска развития и патофизиологические механизмы повреждения легких при бронхолегочной дисплазии, как ведущие звенья формирования многофакторной этиологии данного заболевания. Понимание

многофакторности этиологии БЛД и механизмов повреждения легочной ткани позволит фундаментально обосновать фенотипическую гетерогенность заболевания для разработки персонализированных подходов к профилактике и терапии.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, недоношенный ребенок, факторы риска, патофизиологические механизмы

Для цитирования: Лошкова Е.В., Люлька Т.С., Дорошенко И.В., Будкин А.В., Рафикова Ю.С., Терентьева А.А., Янкина Г.Н., Желев В.А., Михалев Е.В. Бронхолегочная дисплазия: некоторые патофизиологические аспекты. Архив педиатрии и детской хирургии. 2024; 2(3):49–58. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-3-49-58

REVIEW

Bronchopulmonary dysplasia: some pathophysiological aspects

E.V. Loshkova^{1,2,5}, T.S. Lyulka³, I.V. Doroshenko³, A.V. Budkin⁴, Yu.S. Rafikova¹, A.A. Terentieva¹, G.N. Yankina¹, V.A. Zhelev¹, E.V. Mikhalev¹

- ¹ Siberian state medical University, (2, Moscow trakt, Tomsk, 634050, Russia)
- ² Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpukhovskaya, str., Moscow, 115093, Russia)
- ³ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russia)
- ⁴ Regional State Healthcare Institution "Regional Children's Home" (52, K. Marksa Str., Tomsk, 634050, Russia)
- ⁵ Federal state budgetary scientific institution Medical Genetic Research Center named after Academician N.P. Bochkov, (1, Moscvorechye, Moscow, 115522, Russia)

Информация об авторах / Information about authors

✉ Лошкова Елена Владимировна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний; e-mail: loshkova.ev@ssmu.ru
Люлька Татьяна Сергеевна, клинический ординатор 2 года обучения по специальности «Неонатология»

Дорошенко Иван Владимирович, клинический ординатор 1 года обучения по специальности «Педиатрия»

Будкин Александр Владимирович, врач – педиатр паллиативного отделения

Рафикова Юлия Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии

Терентьева Алла Александровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии

✉ Elena V. Loshkova, PhD, leading researcher at the Department of Hereditary and Metabolic Diseases; ORCID: 0000-0002-3043-8674; e-mail: loshkova.ev@ssmu.ru
Tatyana S. Lyulka, clinical resident of the 2nd year of study in the specialty "Neonatology"; ORCID: 0000-0003-2048-1852

Ivan V. Doroshenko, clinical resident of the 1st year of study in the specialty "Pediatrics"; ORCID: 0000-0002-0747-5952

Aleksandr V. Budkin, physician – pediatrician of the palliative care department; ORCID: 0009-0008-7135-7361

Yulia S. Rafikova, PhD, associate professor of the Department of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0002-3281-803X

Alla A. Terentieva, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0003-3241-282X

Summary

This review will consider risk factors for the development and pathophysiological mechanisms of lung injury as leading links in the formation of multifactorial etiology. Understanding the multifactorial etiology of BPD

and the mechanisms of damage to lung tissue will make it possible to fundamentally substantiate the phenotypic heterogeneity of the disease for the development of personalized approaches to prevention and therapy.

Key words: bronchopulmonary dysplasia, respiratory support, premature, risk factors, oxygen, inflammation, autophagy

For citation: E.V. Loshkova, T.S. Lyulka, I.V. Doroshenko, A.V. Budkin, Yu.S. Rafikova, A.A. Terentieva, G.N. Yankina, V.A. Zhelev, E.V. Mikhalev. Bronchopulmonary dysplasia: some pathophysiological aspects. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2024; 2(3):49–58. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-3-49-58

Феномен бронхолегочной дисплазии

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является наиболее частым неблагоприятным исходом преждевременных родов с долгосрочными последствиями для недоношенного ребенка, затрагивающими многие системы органов [1]. Нарушение функции легких на фоне БЛД коррелирует с тяжестью поражения нервной системы [2], сердечно-сосудистой системы [3], нарушениями нутритивного статуса [4], изменением кальций-фосфорного обмена [5] и другими патологическими состояниями, реализующимися у недоношенного ребенка [6]. Формирующаяся коморбидность, множество предшествующих факторов риска и патогенетические ассоциации накладывают отпечаток на особенности реализации БЛД у отдельного взятого пациента [7].

БЛД – это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких [8, 9]. С тех пор, как БЛД была впервые описана в 1967 году, представления об эпидемиологии, патогенезе, подходах к диагностике и терапии значительно изменились [10]. Так, в 1999 году было введено понятие «новая БЛД», в котором была заложена мысль о том, что нарушение лёгких внутриутробно потенциально может начинаться еще до мешотчатой и альвеолярной стадии [11, 12]. Действительно, лёгочная ткань наиболее чувствительна к действию повреждающих факторов ещё до периода начала формирования альвеол (рис. 1) [9, 12, 13, 14].

В настоящее время известно, что БЛД имеет многофакторную этиологию, которую можно объяснить воздействием факторов риска, которые прямо или опосредованно влияют на развитие лёгких новорождённого (табл. 1) [15–20].

Генетическая предрасположенность

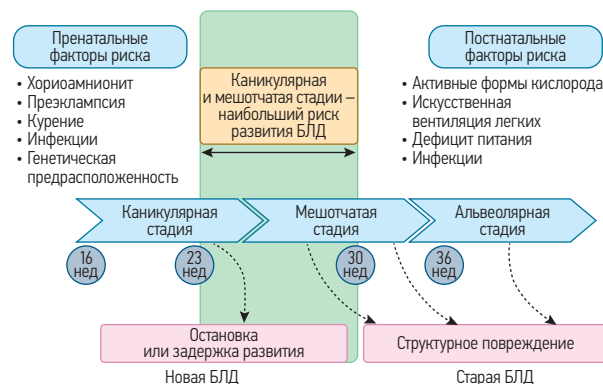
Одним из первых и основных рассматриваемых факторов реализации любого заболевания является генетическая предрасположенность. Установлено, что развитие БЛД у одного из детей в семье, рожденного недоношенным, является предиктором развития заболевания у второго. По статистике, частота БЛД средней и тяжелой степени значительно выше у однояйцевых

близнецов [24]. Тем не менее, Parad R. и коллеги, изучив когорту близнецов с гестационным возрастом менее 29 недель, делают вывод, что наследственность не является основным фактором риска, а незрелая структура легких и биохимический статус обуславливают больший риск реализации БЛД по сравнению с генетическими факторами [25].

Рисунок 1.

«Окно» максимального влияния пре- и постнатальных факторов на реализацию бронхолегочной дисплазии [12] с дополнениями и изменениями авторов

Figure 1. «Window» of maximum influence of pre- and postnatal factors on the implementation of bronchopulmonary dysplasia [12] with additions and changes by the authors



Информация об авторах / Information about authors

Янкина Галина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии

Желев Виктор Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии

Михалев Евгений Викторович, д.м.н., профессор, кафедры госпитальной педиатрии

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Galina N. Yankina, MD, Professor of the Department of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0001-5792-2012

Viktor A. Zhelev, MD, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0002-2133-665X

Evgeny V. Mikhalev, MD, Professor, Department of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0003-4439-151X

Conflict of interests

The author declare that there is no conflict of interest.

Таблица 1.

Факторы риска развития БЛД

Table 1.

Risk factors for the development of BPD

Эндогенные		Экзогенные
Немодифицируемые	Модифицируемые	
• Недоношенность, гестационный возраст <32 недель • Очень низкая и экстремально низкая масса тела при рождении • Хориоамнионит • Недостаточность антиоксидантной системы • Задержка внутриутробного развития • Генетическая предрасположенность • Белая раса • Мужской пол	• Курение матери во время беременности • Недостаточность сурфактанта • Респираторный дистресс-синдром новорожденных • Функционирующий открытый артериальный проток (ОАП) • Надпочечниковая недостаточность • Гастроэзофагеальный рефлюкс • Легочное кровоотечение • Синдромы утечки воздуха	• ИВЛ более 3 суток с FiO₂ >0,5 и PIP >30 мм вод. ст • Врожденная и постнатальная нозокомиальная инфекция • Нарушение питания и низкие темпы роста • Дефицит витамина А, меди, цинка, селена, магния • Избыток жидкости и отек легких

Внедрение генетических исследований в клиническую практику позволило выявить отдельные генетические маркеры БЛД и описать т.н. гено-фенотипические ассоциации [24]. Перспективы исследований генетической предрасположенности к развитию БЛД в настоящее время связаны с изучением полиморфизмов генов разнообразных защитных и адаптационных систем, в т.ч. эндогенного сурфактанта, цитокинового каскада, ферментов антиоксидантной защиты и др. [26].

Исследования по оценке влияния генетических факторов на реализацию БЛД проводятся активно во всем мире, однако их планирование является сложным по нескольким причинам: меняются диагностические критерии БЛД, понимание гистологической картины. В настоящее

время остается не до конца изученной регуляция перехода от мешковидной стадии развития легких к альвеолярной, следовательно, не идентифицированы все молекулы и пути межмолекулярных взаимодействий, имеющих решающее значение для развития дистальных отделов легких, которые могут быть выбраны для анализа [28].

Несмотря на это, учёные пытаются выявлять гено-фенотипические ассоциации, которые связаны с развитием легких, воспалением, фиброзом, ангиогенезом, окислительным стрессом или повреждением тканей и их восстановлением. Большинство исследований сосредоточены на небольшом количестве генетических полиморфизмов и имеют ограниченный размер выборки [9, 28].

Аntenатальные факторы риска реализации БЛД

Хориоамнионит и микробная колонизация у беременной

Воспаление хориона, амниона и оболочек, окружающих плод могут менять течение БЛД. Показано, что среди матерей детей с БЛД отмечалась высокая частота эрозий шейки матки – 50%, аднексита – 15,6%, кольпита – 12,5% [29]. Вероятно, что инициация воспалительной реакции происходит внутриутробно. Антенатальное воздействие эндотоксина на плодные оболочки при имитации хориоамнионита у матери вызывало устойчивые нарушения роста дистальных отделов легких и легочную гипертензию у мышей и овец [30]. Этот эффект, по-видимому, опосредован изменениями экспрессии и/или активности различных цитокинов и медиаторов, действующих как регуляторы развития альвеол, ангиогенеза и ремоделирования дыхательных путей [24]. Крупный метаанализ, включивший 59 исследований с участием более 15 000 детей, показал, что существует ограниченная связь между хориоамнионитом у матери и БЛД у новорожденного ребенка, тем самым авторы показали, что хориоамнионит не является независимым фактором риска развития заболевания [31]. Другое исследование включало в себя 1687 детей, его основной задачей было определить, является ли риском развития БЛД хориоамнионит у матери или сепсис у новорожденного ребенка, последний был значимым предиктором БЛД, а хориоамнионит не был значимо связан с реализацией БЛД [32].

Наиболее частым фактором риска у детей с крайне низким гестационным возрастом (ГВ) является колонизация

дыхательных путей генитальными микоплазмами: *Ureaplasma parvum* и *Ureaplasma Urealyticum* [33]. Крупный метаанализ, включивший в себя почти 12 000 женщин с подтвержденным уреоплазмозом, показал увеличение риска преждевременных родов и реализации БЛД у недоношенного ребенка [34].

В экспериментальных исследованиях на бабуинах показано, что интраамниотическое введение *Ureaplasma urealyticum* беременным самкам бабуинов приводило к тяжелому бронхолиту и интерстициальному пневмониту, более обширному фиброзу легочной ткани [35]. *Ureaplasma parvum* вызывала умеренную острую воспалительную реакцию, которая изменяет отложение эластина и α-гладкомышечного актина в легких у недоношенных новорожденных. Кроме того, доклинические данные свидетельствуют о том, что антенатальное воздействие *Ureaplasma* может модулировать врожденную иммунную систему и делать незрелое легкое более уязвимым к воспалительным стимулам после рождения [36].

Ряд возбудителей, например, *Chl. trachomatis*, *U. urealyticum*, *M. hominis* и *Citomeglovirus* – имеют структурное сходство собственных мембран с мембранами клеток хозяина, что обуславливает их слабую иммуногенность, длительную персистенцию и развитие не только БЛД, но отдаленных аутоиммунных процессов [36].

Патология плаценты

Всё чаще обсуждается роль плаценты в предрасположенности к БЛД, как основной причины внутриутробных изменений, отрицательно влияющих на развитие легких

плода. Из-за сходства структуры и функции легкого и плаценты нарушения последней во время беременности могут влиять на развивающееся легкое плода, создавая

плацентарно-легочную связь [37, 38, 39]. Доклинические модели плацентарной дисфункции демонстрируют глубокое нарушение роста альвеолярных и легочных сосудов, даже при отсутствии послеродовых неблагоприятных воздействий. Pierro M. и коллеги выделяют дисфункцию плаценты вместе с воспалением как два отдельных эндотипа БЛД, то есть среду, в которой БЛД будет развиваться наиболее стремительно, вместе с послеродовыми повреждениями [11].

Плацентарная недостаточность (ПН) коррелирует с низким уровнем проангиогенных факторов (таких, как VEGF, vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия

сосудов) и повышенным уровнем sFlt-1 (растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 связывает ангиогенные факторы VEGF и PlGF), уменьшая рост кровеносных сосудов за счет снижения концентраций свободного VEGF и PlGF (placental growth factor, плацентарный фактор роста). Снижение VEGF и увеличение sFlt-1 в образцах трахеальной жидкости недоношенных новорожденных с низким ГВ подтверждает, что ранний дисбаланс про- и антиангиогенных факторов может способствовать формированию заболевания на фоне раннего нарушения роста сосудов легких [6].

Гипертензивные расстройства у матери

По данным исследования Rocha G и др., частота БЛД была выше у детей, чьи матери в анамнезе имели преэклампсию (ПЭ) [42]. Однако нет однозначных доказательств, связывающих эти гипертензивные нарушения у беременных женщин с развитием БЛД. Проспективное популяционное когортное исследование, включавшее 2697 недоношенных детей, родившихся до 32 недель беременности, показало, что частота БЛД средней и тяжелой степени была связана с сочетанием задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) и гипертензивными расстройствами, вызванными

беременностью, а также с изолированной ЗВУР, но не с изолированными гипертензивными расстройствами [23].

В работе Torchin, H. и соавторов плацентарно-опосредованные осложнения беременности с последствиями для плода были связаны с БЛД средней и тяжелой степени у недоношенных детей независимо от ГВ и массы тела при рождении, но изолированные гипертензивные расстройства у матери являются причиной плацентарной недостаточности и преждевременных родов и не были связаны с риском реализации БЛД [43].

Курение матери

Развивающееся легкое плода очень чувствительно к воздействию табачных изделий. Никотин проникает через плаценту и взаимодействует с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами, которые экспрессируются в легких. Использование электронных сигарет во время беременности, является таким же опасным [44]. В доклинических исследованиях было показано, что воздействие сигаретного дыма или никотина на беременных грызунов вызывает фенотип поражения легких, идентичный тому, который наблюдается у младенцев с БЛД [23].

Основными последствиями курения матери для функции легких и здоровья потомства являются снижение объема форсированного выдоха, снижение жизненной емкости легких, увеличение числа госпитализаций по поводу респираторных инфекций [41]. Более того курение матери тесно связано с повышением вероятности поздних респираторных заболеваний в раннем детстве [42], увеличение распространенности эпизодов бронхиальной обструкции и астмы у детей [42–45].

Ожирение и гестационный сахарный диабет у беременной женщины

Распространенность гипергликемии у беременных в мире составляет в среднем 16,7%, при этом около 80,3% случаев связаны с гестационным сахарным диабетом (ГСД) [46, 47, 48]. Согласно данным A.J. Reichelt и соавт., за последние 20 лет среди пациенток с ГСД доля имеющих прегестационное ожирение увеличилась как минимум вдвое [44]. В ряде публикаций показано, что ГСД является фактором риска рождения недоношенных детей [49].

Нарушение углеводного обмена у беременной приводит к повышенному риску формирования задержки психомоторного развития и расстройств аутистического спектра вследствие поражения центральной нервной системы (ЦНС), к развитию врожденных пороков сердца, а также более выраженным функциональным расстройствам желудочно-кишечного тракта из-за морфофункциональной незрелости к моменту рождения. У таких детей чаще наблюдаются метаболические нарушения

и сниженная резистентность к инфекционным агентам [46–49].

Избыточная масса тела и ожирение у матери повышают риск преждевременных родов. Причины повышенного риска связывают с увеличением производства адипокинов в висцеральной жировой ткани и повышением уровня провоспалительных цитокинов в крови матери и плаценте, а дополнительными механизмами являются дисфункция эндотелия, резистентность к инсулину, оксидативный стресс и липотоксичность. Материнское ожирение может быть связано и с повышенным риском внутриутробной задержки роста плода, в частности, в связи с фетоплацентарной недостаточностью [49].

Более поздние исследования предполагают дополнительную роль в развитии БЛД ожирения матери вследствие наличия субклинического воспаления, которое увеличивает риск реализации БЛД и усугубляет тяжесть ее течения [35].

Малый гестационный возраст и низкий вес новорожденного

Недоношенность – является основным предиктором развития БЛД. В частности, общая частота БЛД у младенцев, родившихся при сроке 23 недели, составляет около 78%, из которых у 58% развивается БЛД тяжелой

степени, тогда как общая частота БЛД у младенцев, родившихся при сроке 28 недель, составляет всего 23%, из которых только у 8% развивается БЛД тяжелой степени [46–49].

Задержка развития плода

Механизм, лежащий в основе влияния задержки развития плода (ЗРП) на формирование БЛД, довольно сложен и до сих пор не полностью изучен. С. Bose и соавторы предположили множественный патогенетический механизм, включающий замедление роста легких, нарушение ангиогенеза, хроническую гипоксию плода с активацией *TGF-β* и снижение экспрессии *mPНК* сурфактанта.

Постнатальные факторы Сепсис новорожденного

Последние данные свидетельствуют о том, что сепсис и состояния, инициирующие синдром системного воспалительного ответа у недоношенных детей, являются ключевыми факторами риска БЛД. Однако механизмы, с помощью которых связанное с сепсисом системное воспаление и микробная диссеминация программируют aberrантное развитие легких, до конца не изучены. Многочисленные исследования показывают, что неонатальный сепсис независимо увеличивает частоту БЛД [49–52].

Открытый артериальный проток

У недоношенных детей с ГВ менее 32 недель наличие открытого артериального протока (ОАП) может достигать 50%. Гемодинамически значимый ОАП (ГЗ ОАП) является важным фактором риска развития некротизирующего энтероколита, внутрижелудочкового кровоизлияния и БЛД в этой популяции [53, 54]. Лево-правый сброс при ГЗ ОАП является причиной избыточного кровенаполнения легких и увеличения давления в легочной артерии. Повышенная

Дисбиоз респираторного тракта

Вопреки традиционному мнению о том, что дыхательные пути новорожденного стерильны при рождении, текущие исследования показывают, что микробная колонизация начинается еще внутриутробно или вскоре после рождения [55, 56]. Микробиом легких был сходным при рождении независимо от срока беременности и способа родоразрешения, среди микробов отмечались как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии. Микробиота легких является одним из связующих звеньев оси «легкие – нервная система» и вносит вклад в формирование нейро-когнитивного развития ребенка [55]. Установлено, что такие факторы, как хориоамнионит, воздействие антибиотиков, метод вскармливания и колонизация кишечника, могут снижать бактериальное разнообразие или увеличивать колонизацию патогенными микроорганизмами,

Питание

Нутритивный статус недоношенных детей, находящихся в критическом состоянии, имеет большое значение в развитии БЛД. Нарушение питания является важным патогенетическим механизмом и в то же время, осложнением БЛД. Нутритивная поддержка может модифицировать течение заболевания, а в ряде случаев предотвращать его развитие [4, 54].

Снижение потребления энергетических субстратов в течение первых 21 суток жизни приводит к уменьшению числа альвеол и снижению синтеза сурфактанта. Имеются данные о повышенных энергетических затратах на окисление глюкозы у детей с БЛД, получавших исключительно «обезжиренное» парентеральное питание. У недоношенных

Малый размер к гестационному возрасту довольно часто встречается у недоношенных детей, и ее сочетание с гипероксией приводит к снижению экспрессии ключевых модуляторов ангиогенеза и тонуса сосудов, включая *VEGF*, его рецептор *VEGF-2*, *HIF1-α* и *HIF2-α*, *eNOS* и *NOS* метаболиты, еще раз подтверждая важность сосудистой гипотезы в развитии БЛД [6].

Провоспалительная активность нейтрофилов является важной движущей силой повреждения легких, нейтрофильные клетки характеризуются большой активностью эластазы и миелопероксидазы [51]. Целью следующего исследования было определение влияния позднего сепсиса на развитие бронхолегочной дисплазии у детей с ЭНМТ в Корее, ученые выявили, что частота БЛД была достоверно связана с реализацией позднего сепсиса [52].

проницаемость легочных капилляров у недоношенных новорожденных и низкое онкотическое давление плазмы приводят к пропотеванию жидкости в просвет альвеол и инактивации сурфактанта. Кроме того, повышенный легочный кровоток может вызывать активацию нейтрофилов и тем самым усиливать воспаление легких, что является хорошо известным фактором риска прогрессирования и формирования осложнений БЛД [24, 29].

что потенциально может привести к воспалительному фенотипу легких, который в конечном итоге способствует реализации и прогрессированию БЛД [24]. Развитие микробиома кишечника и легких, по-видимому, взаимосвязано и может приводить к аномальным воспалительным реакциям, которые играют ключевую роль в патогенезе БЛД [56].

Кроме того, была установлена связь постнатальной патологической колонизации легочной микробиоты с бактериальным пейзажем амниотической жидкости. У матерей с преждевременными родами отмечалось уменьшение относительного количества генов *16S pPНК*, характерных для *Lactobacillus* и *Acinetobacter*, и преобладание гена *16S pPНК* *Fusobacterium*, *Pseudomonas*, *Ureaplasma* и *Staphylococcus*, что коррелировало с частотой БЛД [53].

наблюдается дефицит антиоксидантов – витамина А и Е. Повторные введения высоких доз витамина А в первые 4 недели жизни позволяют снизить частоту БЛД, нейтрализовать токсическое действие кислорода у новорожденных крысят, а также восстановить альвеоляризацию и снизить патологический рост соединительной ткани у ягнят с хроническим повреждением легких [28].

Кроме того, использование высококалорийного питания у детей с экстремальной (ЭНМТ) и очень низкой массой тела (ОНМТ) обеспечивает оптимальный догоняющий рост и оптимальное функционирование всех систем, в том числе, минерализацию костной ткани [5, 57, 58].

Кальций-фосфорный обмен и метаболизм витамина D

Кальций-фосфорный метаболизм, особенности метаболизма витамина D также влияет на формирование БЛД. Продолжающиеся исследования по всему миру доказывают отчетливую связь между уровнем жирорастворимого витамина и тяжестью БЛД. Среди подавляющей большинства пациентов из когорты недоношенных детей с БЛД статус витамина D был крайне низок [59, 60, 61] (табл. 2).

Недавние исследования связывают дефицит витамина D с фертильностью, а также с несколькими клиническими состояниями во время беременности: преэклампсия, гестационный сахарный диабет, более высокой частотой кесарева сечения и преждевременных родов, что, конечно, является фактором риска развития БЛД у новорожденных [62, 63].

Толщина интерстициальных перегородок, степень фиброза зависит от уровня витамина D. Введение витамина D снижало экспрессию мРНК IL-6, IFN-γ и TNF-α, и уровень

апоптоза в клетках, подвергшихся воздействию гипероксии [64].

Ограниченная растворимость кальция и фосфора в растворах для парентерального введения, ограничение объема жидкости, применение диуретиков, повышает риск остеопении у детей с БЛД [57].

Помимо основной функции, заключающейся в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, витамин D и его рецептор (VDR) оказывают опосредованное влияние более чем на 300 генов, влияющих на клеточный цикл, иммунитет и метаболизм.

Изучение полиморфизмов гена VDR является важной задачей в объяснении генетической регуляции метаболизма кальцидиола и его роли в качестве фактора риска реализации БЛД тяжелой степени. Как и в случае со многими другими типами рецепторов, гены, отвечающие

Таблица 2.
Обеспеченность витамином D среди детей БЛД
Table 2.
Vitamin D status among BPD children

Год, страна	Когорта	Уровень витамина D	Ссылка
Беларусь, 2022	75 недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г, ГВ менее 32 недель. (1 группа – 38 младенцев развили БЛД, 2 группа – 37 детей не сформировали БЛД)	У 1 группы содержание кальцидиола в сыворотке крови при рождении статистически значимо ниже, чем у 2 группы: 13,9 (6,4; 37,1 нг/мл) против 30,6 (11,8; 54,3) нг/мл, $p=0,031$. У детей с тяжелой формой БЛД медиана содержания витамина D при рождении составила 8,5 (3,2; 20,9) нг/мл; со среднетяжелой БЛД – 13,6 (6,4; 35,0) нг/мл; у детей с легкой степенью БЛД – 41,4 (16,3; 64,6) нг/мл, $p<0,05$.	[61]
Китай, 2022	267 недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г, ГВ менее 32 недель.	У 225 (84,3%) был выявлен дефицит витамина D, у 134 (50,2%) была диагностирована БЛД. Частота БЛД была ниже в группе детей с уровнем 25(OH)D более 20 нг/мл, чем в других группах ($p=0,024$). Младенцы с БЛД имели более низкие уровни 25(OH)D в пуповинной крови, чем дети без БЛД (11,6 и 13,6 нг/мл соответственно, $p=0,016$). Уровень 25(OH)D в пуповинной крови менее 15,7 нг/мл позволяет прогнозировать развитие БЛД.	[62]
Китай, 2016–2017	Недоношенные дети с ГВ 28–31 неделя, без БЛД 20 недоношенных детей и с БЛД 19 недоношенных детей.	В образцах крови, взятых через 24 часа после рождения, уровень витамина D был значительно ниже у новорожденных с БЛД (без БЛД в сравнении с БЛД, $28,96 \pm 3,404$ против $17,99 \pm 2,233$ нмоль/л, $p=0,0134$). В образцах крови, взятых через 2 или 4 недели после рождения, не наблюдалось изменений уровня витамина D. Уровни витамина D и IL-10 в первые сутки жизни были факторами риска развития БЛД у глубоко недоношенных детей.	[63]
США, 2018–2019	90 недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г, ГВ менее 32 недель.	В группе с дефицитом витамина D чаще встречались дети с БЛД (отношение шансов 2,21; 95% доверительный интервал 1,85–2,78; $p=0,02$). Дефицит витамина D в возрасте 1 месяца связан с БЛД у недоношенных детей.	[64]
Турция, 2015	132 недоношенных ребенка со сроком гестации ≤ 32 недели, у которых был диагностирован респираторный дистресс-синдром.	Уровни 25-ОНД как у матери, так и у новорожденного в группе с БЛД были значительно ниже по сравнению с таковыми в группе без БЛД ($p=0,0001$). У всех младенцев с БЛД уровень 25(OH)D <10 нг/мл.	[65]
Базы данных PubMed, EMBASE, Кокрейновской библиотеки и KoreaMed, 2020	909 недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г, ГВ менее 32 недель из которых у 251 (27,6%) была диагностирована БЛД	Дефицит витамина D при рождении (четыре исследования; ОР 2,405; 95% ДИ от 1,269 до 4,560; $p=0,007$) и низкий уровень витамина D при рождении (четыре исследования; стандартизированная средняя разница –1,463; 95% ДИ от –2,900 до –0,027; $p=0,046$) были связаны с БЛД.	[66]
Китай, 2021	255 недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г, (135 мальчиков и 120 девочек) со средним сроком гестации 30,59 $\pm 0,86$ недель.	Уровень витамина D при поступлении был независимым фактором защиты от БЛД у недоношенных детей: вероятность БЛД снижалась на 6% при повышении уровня витамина D на 1 нг/мл при поступлении ($p=0,036$). Также наблюдалась нелинейная зависимость: при уровне витамина D ниже 12,82 нг/мл ($p=0,010$) снижение частоты БЛД на 87% было связано с повышением уровня витамина D на 1 нг/мл. Уровень витамина D при поступлении и БЛД нелинейно связаны у недоношенных детей на 28–32 неделе беременности.	[67]
Китай, 2014–2016	260 недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г, ГВ менее 32 недель, родившиеся в период с января 2014 года по декабрь 2016 года.	Уровень 25(OH)D в сыворотке крови в группе с БЛД был значительно ниже, чем в контрольной группе (37 ± 17 нмоль/л против 47 ± 20 нмоль/л; $p<0,05$), а частота дефицита витамина D была значительно выше, чем в контрольной группе (90,2% против 74,0%; $P<0,05$).	[68]
США, 2016	44 недоношенных ребенка с массой тела при рождении менее 1500 г, ГВ менее 32 недель.	Средний уровень 25(OH)D при рождении составил 30,4 нг/мл у недоношенных младенцев, которые впоследствии умерли или у которых развилась БЛД, и 33,8 нг/мл у младенцев, которые выжили без БЛД ($p=0,6$). Средний уровень 25(OH)D в возрасте 36 недель составил 59,0 нг/мл у выживших без БЛД и 64,2 нг/мл у выживших с БЛД ($p=0,9$). Ни пуповинная кровь, ни скорректированный через 36 недель уровень 25(OH)D не были связаны с вероятностью смерти или БЛД (скорректированное отношение шансов (ОШ) 1,00, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,73–1,37; и ОШ 0,93, 95% ДИ: 0,61–1,43 соответственно).	[69]

Таблица 3.

Результаты ассоциативного поиска между полиморфизмами гена *VDR* и реализацией БЛД

Table 3.

Results of the associative search between *VDR* gene polymorphisms and BPD implementation

Страна	Цель	Когорта	Результаты	Цитирование
Египет, 2021	Определить ассоциации полиморфизмов (FokI, TaqI) гена <i>VDR</i> .	84 недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г, ГВ менее 32 недель.	Не было выявлено статистически значимых различий в распределении генотипов и частотах аллелей полиморфизмов FokI, TaqI гена <i>VDR</i> между больными и контрольной группой. Однако наличие минорного аллеля TaqI связано с реализацией тяжелого течения БЛД.	[70]
Российская Федерация, 2020	Определить влияние полиморфизма FokI гена <i>VDR</i> на течение и исходы БЛД у детей.	80 недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г, ГВ менее 32 недель. с диагнозом БЛД. Группа контроля 93 недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г, не сформировавших БЛД.	Гомозиготный генотип F/F имеет предрасполагающее значение для формирования БЛД у младенцев. Гетерозиготный генотип F/f полиморфного локуса FokI гена <i>VDR</i> ассоциирован с поражениями ЦНС васкулярного характера, частыми эпизодами и ранним стартом вирусных инфекций, сопровождающимися тяжелой формой обструктивного синдрома у детей с БЛД.	[71]
Польша, 2020	Анализ четырех однонуклеотидных полиморфизмов <i>VDR</i> (rs2228570 (FokI), rs1544410 (BsmI), rs797532 (ApaI), rs731236 (TaqI)) на предмет их связи с заболеваниями недоношенных.	114 недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г, ГВ менее 32 недель.	Риск реализации БЛД в четыре раза выше у младенцев с генотипом CC ApaI (rs7975232) (ОШ 3,845; $p = 0,038$). Вероятность реализации БЛД и НЭК в 2 раза выше у недоношенных младенцев с аллелем C ApaI (rs7975232) (соответственно: ОШ 2,111 и ОШ 2,129, $p < 0,05$). Полиморфизм ApaI <i>VDR</i> влияет на частоту возникновения БЛД и НЭК у недоношенных детей.	[72]

за кодирование *VDR*, имеют незначительные аллельные варианты, расположенные на 12-й хромосоме. Наиболее известные из них однонуклеотидные полиморфизмы гена рецептора витамина D (*VDR*) (FokI, BsmI, ApaI и TaqI) роль которых обсуждается в патогенезе многочисленных

осложнений при недоношенности и, в частности, ассоциации реализацией с БЛД [56]. Показаны ассоциации полиморфизмов TaqI [72] FokI [73] и ApaI [74] гена *VDR* как с более тяжелым течением БЛД, так и с коморбидностью недоношенности (таблица 3).

Заключение

Формирующаяся коморбидность, множество предшествующих факторов риска и патогенетические ассоциации накладывают отпечаток на особенности реализации и степень тяжести БЛД у отдельного взятого ребенка.

Рассмотренные факторы риска и патофизиологические механизмы повреждения легких при БЛД являются

ведущими звеньями цепи формирования многофакторной этиологии данного заболевания. Понимание механизмов повреждения легочной ткани и формирования БЛД позволяет фундаментально обосновать фенотипическую гетерогенность заболевания, что необходимо для разработки персонализированных подходов к профилактике и терапии.

Вклад авторов

Е.В. Лошкова – научная концепция публикации, структурирование материала, написание статьи. Обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Т.С. Люлька – поиск и анализ литературы, структурирование материала, написание статьи, построение концепции обсуждения, техническое редактирование.

И.В. Дорошенко – поиск и анализ литературы, структурирование материала, написание статьи, построение концепции обсуждения, подготовка рисунков, техническое редактирование.

А.В. Будкин – обсуждение рукописи.

Ю.С. Рафикова – обсуждение рукописи.

А.А. Терентьева – обсуждение рукописи.

Г.Н. Янкина – обсуждение рукописи.

В.А. Желев – обсуждение рукописи.

Е.В. Михалев – обсуждение рукописи.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования

Authors' contribution

Elena V. Loshkova – scientific concept of the publication, structure, writing, discussion of the manuscript and verification of the content, final approval of the manuscript for publication.

Tatiana S. Liulka – research and data analysis, structure, writing, technical editing.

Ivan V. Doroshenko – research and data analysis, structure, writing, drawing preparation, technical editing.

Alexander V. Budkin – discussion of the manuscript.

Yulia S. Rafikova – discussion of the manuscript, technical editing.

Alla A. Terentieva – discussion of the manuscript.

Galina N. Yankina – discussion of the manuscript.

Victor A. Zhelev – discussion of the manuscript.

Evgeniy V. Mikhalev – discussion of the manuscript.

Financing source

Not specified.

Литература | References

- Schmidt A.R., Ramamoorthy C. Bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Anaesth*. 2022 Feb;32(2):174–180. doi: 10.1111/pan.14365.
- Hwang J.S., Rehan V.K. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Lung*. 2018 Apr;196(2):129–138. doi: 10.1007/s00408–018–0084-z.
- Pavlinova E.B., Gubich A.A., Savchenko O.A. Prediction injury of the central nervous system in the neonatal period in preterm newborns. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(2):122–133. (In Russ.) doi: 10.21886/2219–8075–2022–13–2–122–133.

Павлинова Е.Б., Губич А.А., Савченко О.А. Предикция поражения центральной нервной системы в неонатальном пе-

- риоде у недоношенных новорожденных детей. Медицинский вестник Юга России. 2022;13(2):122–133. doi: 10.21886/2219-8075-2022-13-2-122-133.
4. Ovsyannikov D. Yu., Degtyareva E.A., Miroshnichenko V.P., Strellnikova V.A., Abramyan M.A. Risk Factors, Diagnosis, Screening and Therapy of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia. *Doctor.Ru*. 2022; 21(7): 12–19. (in Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-12-19.
Овсянников Д.Ю., Дегтярёва Е.А., Мирошниченко В.П., Стрельникова В.А., Абрамян М.А. Факторы риска, диагностика, скрининг и терапия легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией. Доктор.Ру. 2022; 21(7): 12–19. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-12-19
 5. Ovsyannikov D. Yu., Akhvediani S.D. Nutritional disorders and nutritional support for children with bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology: News. Opinions. Training*. 2016;1 (11):55–73
Овсянников Д.Ю., Ахведиани С.Д. Нарушения питания и нутритивная поддержка у детей с бронхолегочной дисплазией. Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2016;1 (11):55–73.
 6. Hicks P.D., Rogers S.P., Hawthorne K.M., Chen Z., Abrams S.A. Calcium absorption in very low birth weight infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2011 Jun;158(6):885–890.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.12.034.
 7. Basargina M. A., Fisenko A.P., Davydova I.V., Bondar V.A. Early diagnostics of bronchopulmonary dysplasia: an actual vector of scientific research. *Kremlin Medicine Journal*. 2021;1: 90–99. (in Russ.) doi: 10.26269/twmp-cp25.
Басаргина М.А., Фисенко А.П., Давыдова И.В., Бондарь В.А. Ранняя диагностика бронхолегочной дисплазии: актуальный вектор научных исследований. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2021; 1: 90–99. doi: 10.26269/twmp-cp25.
 8. Khishtilova P.B., Sergienko D.F. Influence of various factors on the formation of outcomes of bronchopulmonary dysplasia in children. *Farmateka*. 2021;(1):86–90. (in Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2021.1.86–90.
Хиштилива П.Б., Сергиенко Д.Ф. Влияние различных факторов на формирование исходов бронхолегочной дисплазии у детей. Фарматека. 2021;(1):86–90. doi: 10.18565/pharmateca.2021.1.86–90.
 9. Pavlinova E. B., Sakhipova G.A. Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Babies, an Urgent Issue. *Doctor.Ru*. 2017; 4(133): 34–38. (in Russ.)
Павлинова Е.Б., Сахипова Г.А. Бронхолегочная дисплазия у недоношенных детей: актуальность проблемы. Доктор.Ру. 2017;4 (133):34–38.
 10. Pavlinova E.B. Bronchopulmonary dysplasia: current state of the problem (literature review). *Omsk Scientific Bulletin*. 2011;1(104):37–40. (in Russ.)
Павлинова Е.Б. Бронхолегочная дисплазия: современное состояние проблемы (обзор литературы). Омский научный вестник. 2011;1(104):37–40.
 11. Voynow J.A. “New” bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease. *Paediatr Respir Rev*. 2017 Sep;24:17–18. doi: 10.1016/j.prrv.2017.06.006.
 12. Pierro M., Van Mechelen K., van Westering-Kroon E., Villamor-Martínez E., Villamor E. Endotypes of Prematurity and Phenotypes of Bronchopulmonary Dysplasia: Toward Personalized Neonatology. *J Pers Med*. 2022 Apr 26;12(5):687. doi: 10.3390/jpm12050687.
 13. Davydova I.V., Fisenko A.P., Pozharischenskaya V.K., Kazakova K.A., Basargina E. Yu., Bondar V.A. A New Form of Bronchopulmonary Dysplasia: Current Realias. *Doctor.Ru*. 2020; 19(10): 6–9. (in Russ.) doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-6–9..
Давыдова И.В., Фисенко А.П., Пожарищенская В.К., Казакова К.А., Басаргина Е.Ю., Бондарь В.А. Новая форма бронхолегочной дисплазии: реалии сегодняшнего дня. Доктор.Ру. 2020; 19(10): 6–9. doi: 10.31550/1727-2378-2020-19-10-6–9.
 14. Sofronova L.N., Fedorova L.A. Premature baby. Handbook. Moscow: Editorial office of the journal Status Praesens Publ., 2020. 312 P. (in Russ.)
Недоношенный ребенок. Справочник / Авт.-сост.: Л.Н. Софронова, Л.А. Фёдорова. – Москва: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. – 312 с.: ил..
 15. Moschino, L., Bonadies, L., & Baraldi, E. (2021). Lung growth and pulmonary function after prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric pulmonology*, 56(11), 3499–3508. doi: 10.1002/ppul.25380
 16. Abiramalatha, T., Ramaswamy, V. V., Bandyopadhyay, T., Somanath, S.H., Shaik, N. B., Pullattayil, A. K., & Weiner, G. M. (2022). Interventions to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-analyses. *JAMA pediatrics*, 176(5), 502–516. doi: 10.1001/jama-pediatrics.2021.6619.
 17. Bonadies L., Zaramella P., Porzionato A., Perilongo G., Muraca M., Baraldi E. Present and Future of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Clin Med*. 2020 May 20;9(5):1539. doi: 10.3390/jcm9051539.
 18. Kim S.H. et al. Effect of antenatal azithromycin for Ureaplasma spp. on neonatal outcome at ≤30 weeks' gestational age. *Pediatr. Int*. 2019;61(1):58–62.
 19. Dassios T. et al. Duration of mechanical ventilation and prediction of bronchopulmonary dysplasia and home oxygen in extremely preterm infants. *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr*. 2021;110(7):2052–2058.
 20. Association of Children's Health; National Association of Children's Rehabilitation Specialists; All-Russian public organization for the promotion of development of neonatologists “Russian Society of Neonatologists” (RON); All-Russian public organization “Union of Pediatricians of Russia”; Russian Association of Perinatal Medicine Specialists (RASPM); Association of specialists in the field of perinatal medicine, provision of assistance to a pregnant woman and fetus, newborn and child under 3 years of age (ASPM+) Clinical guidelines. Bronchopulmonary dysplasia. 2023. 98 p. (in Russ.)
Клинические рекомендации. Бронхолегочная дисплазия. 2023. 98 с.
 21. Thébaud B., Goss K.N., Laughon M. et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5:78. doi: 10.1038/s41572-019-0127-7.
 22. Moschino, L., Bonadies, L., Baraldi, E. (2021). Lung growth and pulmonary function after prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric pulmonology*, 56(11), 3499–3508. doi: 10.1002/ppul.25380.
Агарков Н.М., Кича Д.И., Блинков Ю.Ю., Анцупов В.Н., Проценко Р.В., Луценко И.В., Пошибайлова А.В. Информативность ante- и интранатальных факторов риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019;64(3):60–67. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-3-60-67
 23. Khishtilova P.B., Sergienko D.F. Influence of various factors on the formation of outcomes of bronchopulmonary dysplasia in children. *Farmateka*. 2021;(1):86–90. (in Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2021.1.86–90.
Хиштилива П.Б., Сергиенко Д.Ф. Влияние различных факторов на формирование исходов бронхолегочной дис-

- плазии у детей. Фарматека. 2021;(1):86–90. doi: 10.18565/pharmateca.2021.1.86–90.
24. Kalikkot Thekkeveedu R., Guaman M.C., Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med.* 2017 Nov;132:170–177. doi: 10.1016/j.rmed.2017.10.014.
 25. Parad R.B., Winston A.B., Kalish L.A., Gupta M., Thompson I., Sheldon Y., Morey J., Van Marter L.J. Role of Genetic Susceptibility in the Development of Bronchopulmonary Dysplasia. *The Journal of pediatrics.* 2018;203:234–241.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.07.099.
 26. Pozharishchenskaya Valeriya K., Davydova Irina V., Savostianov Kirill V. et al. Genetic Determination of Bronchopulmonary Dysplasia Formation: Pros and Cons. *Pediatric pharmacology. farmakologiya – Pediatric pharmacology.* 2017; 14 (1): 24–32. doi: 10.15690/pf.v14i1.1698.
Пожарищенская В.К., Давыдова И.В., Савостьянов К.В., Намазова-Баранова Л.С., Павлинова Е.Б., Пушков А.В. Генетическая детерминация формирования бронхолегочной дисплазии: за и против. Педиатрическая фармакология. 2017; 14 (1): 24–32. doi: 10.15690/pf.v14i1.1698.
 27. Lal C.V., Ambalavanan N. Genetic predisposition to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2015 Dec;39(8):584–91. doi: 10.1053/j.semperi.2015.09.004.
 28. Yu K.H., Li J., Snyder M., Shaw G.M., O'Brodovich H.M. The genetic predisposition to bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr.* 2016 Jun;28(3):318–23. doi: 10.1097/MOP.0000000000000344.
 29. Prometnoy D.V., Alexandrovich Y.S., Voronenko I.I. Risk factors, predictors and contemporary diagnostics of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2017;8(3):142–150. (in Russ.) doi: 10.17816/PED83142–150.
 30. Balany J., Bhandari V. Understanding the Impact of Infection, Inflammation, and Their Persistence in the Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. *Front Med (Lausanne).* 2015 Dec 21; 2:90. doi: 10.3389/fmed.2015.00090.
 31. Hartling L., Liang Y., Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012 Jan;97(1): F8–F17. doi: 10.1136/adc.2010.210187.
 32. Ballard A.R., Mallett L.H., Pruszyński J.E., Cantey J.B. Chorioamnionitis and subsequent bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth weight infants: a 25-year cohort. *J Perinatol.* 2016 Dec;36(12):1045–1048. doi: 10.1038/jp.2016.138.
 33. Viscardi R.M., Atamas S.P., Luzina I.G., Hasday J.D., He J.R., Sime P.J., Coalson J.J., Yoder B.A. Antenatal Ureaplasma urealyticum respiratory tract infection stimulates proinflammatory, profibrotic responses in the preterm baboon lung. *Pediatr Res.* 2006 Aug;60(2):141–6. doi: 10.1203/01.pdr.0000228322.73777.05.
 34. Viscardi R.M., Terrin M.L., Magder L.S. et al. Randomised trial of azithromycin to eradicate *Ureaplasma* in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020 Nov;105(6):615–622. doi: 10.1136/archdischild-2019–318122.
 35. Xu Y.P., Hu J.M., Huang Y.Q., Shi L.P. Maternal Ureaplasma exposure during pregnancy and the risk of preterm birth and BPD: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2022 Dec;306(6):1863–1872. doi: 10.1007/s00404–022–06491–7.
 36. Hofer N., Kothari R., Morris N., Müller W., Resch B. Синдром воспалительной реакции плода является фактором риска заболеваемости у недоношенных новорожденных. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Dec;209(6): 542.e1–542.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2013.08.030.
 37. Mižiková I., Thébaud B. Perinatal origins of bronchopulmonary dysplasia-deciphering normal and impaired lung development cell by cell. *Mol Cell Pediatr.* 2023 Apr 18;10(1):4. doi: 10.1186/s40348–023–00158–2.
 38. Parsons A., Netsanet A., Seedorf G., Abman S.H., Taglauer E.S. Understanding the role of placental pathophysiology in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2022 Dec 1;323(6):L651–L658. doi: 10.1152/ajplung.00204.2022.
 39. Thébaud B. Preempting Bronchopulmonary Dysplasia: Time to Focus on the Placenta? *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2022 Jan;66(1):8–9. doi: 10.1165/rcmb.2021–0472ED.
 40. Kalikkot Thekkeveedu, R., Guaman, M. C., & Shivanna, B. (2017). Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respiratory medicine*, 132, 170–177. doi: 10.1016/j.rmed.2017.10.014.
 41. Rocha G., de Lima F.F., Machado A.P., Guimarães H.; Collaborators of the Hypertensive Disorders of Pregnancy Study Group. Preeclampsia predicts higher incidence of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2018 Sep;38(9):1165–1173. doi: 10.1038/s41372–018–0133–8.
 42. Torchin H., Ancel P.Y., Goffinet F., Hascoët J.M., Truffert P., Tran D., Lebeaux C., Jarreau P.H. Placental Complications and Bronchopulmonary Dysplasia: EPIPAGE-2 Cohort Study. *Pediatrics.* 2016 Mar;137(3): e20152163. doi: 10.1542/peds.2015–2163.
 43. McEvoy C.T., Spindel E.R. Pulmonary Effects of Maternal Smoking on the Fetus and Child: Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung Health. *Paediatr Respir Rev.* 2017 Jan;21:27–33. doi: 10.1016/j.prrv.2016.08.005.
 44. Morrow L.A., Wagner B.D., Ingram D.A. et al. Antenatal Determinants of Bronchopulmonary Dysplasia and Late Respiratory Disease in Preterm Infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Aug 1;196(3):364–374. doi: 10.1164/rccm.201612–2414OC.
 45. Samoshkina E.S., Mukhina L. Yu., Yaroslavl'tseva A.V., Shirokova A.A. Diabetic mother's newborns health status. *Modern problems of science and education.* 2022;(4):90–90. (in Russ.) doi: 10.17513/spno.31893.
Самошкина Е.С., Мухина Л.Ю., Ярославцева А.В., Широкова А.А. Состояние здоровья новорожденных детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом. Современные проблемы науки и образования. 2022;(4):90–90. (in Russ.) doi: 10.17513/spno.31893.
 46. Papyshva O.V., Startseva N.M., Savenkova I.V., Arakelyan G.A., Mayatskaya T.A., Popova O.A. The Health of Infants Born to Mothers with Gestational Diabetes Mellitus. *Doctor.Ru.* 2019; 7(162): 12–18. (in Russ.) doi: 10.31550/1727–2378–2019–162–7–12–18.
Папышева О.В., Старцева Н.М., Савенкова И.В., Аракелян Г.А., Маяцкая Т.А., Попова О.А. Здоровье новорожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом. Доктор.Ру. 2019; 7(162): 12–18. doi: 10.31550/1727–2378–2019–162–7–12–18.
 47. Deriabina E.G., Iakornova G.V., Pestrieva L.A., Sandryeva N.D. Premature labor in patients with gestational diabetes mellitus. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2017;17(3):27–32. (In Russ.) doi:10.17116/rosakush201717327–32.
Дерябина Е.Г., Якорнова Г.В., Пестряева Л.А., Сандырева Н.Д. Преждевременные роды у пациенток с гестационным сахарным диабетом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017;17(3):27–32. doi:10.17116/rosakush201717327–32.
 48. Lignelli E., Palumbo F., Myti D., Morty R.E. Recent advances in our understanding of the mechanisms of lung alveolarization and bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019 Dec 1;317(6): L832–L887. doi: 10.1152/ajplung.00369.2019.

49. Brener Dik P.H., Niño Gualdrón Y.M., Galletti M.F., Cribioli C.M., Mariani, G.L. Bronchopulmonary dysplasia: incidence and risk factors. *Displasia broncopulmonar: incidencia y factores de riesgo. Archivos argentinos de pediatría*, 2017;115(5):476–482. doi: 10.5546/aap.2017.eng.476.
50. Cao S., Niu S., Wang X., Geng H., Yang C., Du S. Sepsis and bronchopulmonary dysplasia as potential risk factors for parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: a meta-analysis of retrospective studies. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2023 Aug;75(4):598–603. doi: 10.23736/S2724–5276.19.05337–4.
51. Salimi U., Dummula K., Tucker M.H., Dela Cruz C.S., Sampath V. Postnatal Sepsis and Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants: Mechanistic Insights into “New BPD”. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2022 Feb;66(2):137–145. doi: 10.1165/rccb.2021–0353PS.
52. Jung E., Lee B.S. Late-Onset Sepsis as a Risk Factor for Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Low Birth Weight Infants: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep*. 2019 Oct 29;9(1):15448. doi: 10.1038/s41598–019–51617–8.
53. Manica J.L.L., Neves J.R., Arrieta R., Abujamra P. et al. Percutaneous Closure of Ductus Arteriosus in Preterm Babies: The Initial Brazilian Experience. *Arq Bras Cardiol*. 2022 Sep;119(3):460–467. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20210818.
54. Tirone C., Pezza L., Paladini A. et al. Gut and Lung Microbiota in Preterm Infants: Immunological Modulation and Implication in Neonatal Outcomes. *Front Immunol*. 2019 Dec 12;10:2910. doi: 10.3389/fimmu.2019.02910.
55. Staude B., Gschwendtner S., Frodermann T., Oehmke F., Kohl T., Kublik S., Schlöter M., Ehrhardt H. Microbial signatures in amniotic fluid at preterm birth and association with bronchopulmonary dysplasia. *Respir Res*. 2023 Oct 16;24(1):248. doi: 10.1186/s12931–023–02560-w.
56. Loshkova E.V., Rafikova Yu.S., Saprina T.V. et al. Disorders of calcium and phosphorus homeostasis and bone remodeling in preterm infants with very low and extremely low birth weight. *Vopr. ginek. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2022; 21(6): 79–85. (In Russ.) doi: 10.20953/1726–1678–2022–6–79–85. Лощкова Е.В., Рафикова Ю.С., Саприна Т.В. и соав. Нарушения кальций-фосфорного гомеостаза и костного ремоделирования у недоношенных детей с экстремальной и очень низкой массой тела. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2022; 21(6): 79–85. doi: 10.20953/1726–1678–2022–6–79–85.
57. Ovsyannikov D. Yu., Akhvediani S.D. [Nutritional disorders and nutritional support in children with bronchopulmonary dysplasia]. *Neonatology: news, opinions, training*. 2016;1:55–73. (in Russ.) Овсянников Д.Ю., Ахведиани С.Д. Нарушения питания и нутритивная поддержка у детей с бронхолегочной дисплазией. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2016;1:55–73.
58. Arigliani, M., Spinelli, A. M., Liguoro, I., & Cogo, P. (2018). Nutrition and Lung Growth. *Nutrients*, 10(7), 919. doi: 10.3390/nu10070919.
59. Hu J., Wu Z., Wang H., Geng H., Huo J., Zhu X., Zhu X. Vitamin D Ameliorates Apoptosis and Inflammation by Targeting the Mitochondrial and MEK1/2-ERK1/2 Pathways in Hyperoxia-Induced Bronchopulmonary Dysplasia. *J Inflamm Res*. 2022 Aug 25;15:4891–4906. doi: 10.2147/JIR.S371906.
60. Sinita L.N., Paramonova N.S. Bronchopulmonary dysplasia in deeply premature infants and vitamin D supply: perinatal features. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2022;20(1):80–85. (in Russ.) doi: 10.25298/2221–8785–2022–20–1–80–85. Синица, Л.Н. Бронхолегочная дисплазия у глубоко недоношенных младенцев и обеспеченность витамином D: перинатальные особенности / Л.Н. Синица, Н.С. Парамонова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 1. С. 80–85. doi: 10.25298/2221–8785–2022–20–1–80–85.
61. Yu H., Fu J., Feng Y. Utility of umbilical cord blood 25-hydroxyvitamin D levels for predicting bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with very low and extremely low birth weight. *Frontiers in Pediatrics*. 2022. Vol. 10. P. 956952. doi: 10.3389/fped.2022.956952.
62. Mao X., Qiu J., Zhao L., Xu J., Yin J., Yang Y., Zhang M., Cheng R. Vitamin D and IL-10 Deficiency in Preterm Neonates With Bronchopulmonary Dysplasia. *Front Pediatr*. 2018 Sep 7; 6:246. doi: 10.3389/fped.2018.00246.
63. Byun S.Y., Bae M.H., Lee N.R., Han Y.M., Park K.H. Association between vitamin D deficiency at one month of age and bronchopulmonary dysplasia. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Dec 3;100(48): e27966. doi: 10.1097/MD.00000000000027966.
64. Çetinkaya M., Çekmez F., Erener-Ercan T., Buyukkale G., Demirhan A., Aydemir G., Aydın F.N. Maternal/neonatal vitamin D deficiency: a risk factor for bronchopulmonary dysplasia in preterms? *J Perinatol*. 2015 Oct;35(10):813–7. doi: 10.1038/jp.2015.88.
65. Park H.W., Lim G., Park Y.M., Chang M., Son J.S., Lee R. Association between vitamin D level and bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Jul 6;15(7): e0235332. doi: 10.1371/journal.pone.0235332.
66. Wang S., Wang M., Yu X., Cao C., Ding Y., Lv M., Liu Y., Chu M., Fang K., Liao Z., Yue S. Nonlinear relationship between vitamin D status on admission and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatr Res*. 2024 Oct 9. doi: 10.1038/s41390–024–03621–6.
67. Yu R.Q., Chen D.Z., Zhou Q., Wang M., Mei Y.Z., Jiang S.Y. Association between serum 25(OH)D levels at birth and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2017 Oct;19(10):1051–1055. Chinese. doi: 10.7499/j.issn.1008–8830.2017.10.004.
68. Joung K.E., Burris H.H., Van Marter L.J. et al. Vitamin D and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *J Perinatol*. 2016 Oct;36(10):878–82. doi: 10.1038/jp.2016.115.
69. Abuelhamd W.A., Gomaa N.A.S., Gad A. et al. Potential role of vitamin D receptor-related polymorphisms in bronchopulmonary dysplasia. *Egypt J Med Hum Genet*. 2021;22:41. doi: 10.1186/s43042–021–00148-x.
70. Sergienko D.F., Khishtilova P.B. Bronchopulmonary dysplasia in children in terms of genetic variability of the vitamin D receptor. *Farmateka*. 2020;10:94–99. (in Russ.) doi: 10.18565/pharmateca.2020.10.94–99. Сергиенко Д.Ф., Хиштилова П.Б. Бронхолегочная дисплазия у детей в фокусе генетической вариативности рецептора витамина D. *Фарматека*. 2020;10:94–99. doi: 10.18565/pharmateca.2020.10.94–99.
71. Kosik K., Szpecht D., Al-Saad S.R. et al. Single nucleotide vitamin D receptor polymorphisms (FokI, BsmI, ApaI, and TaqI) in the pathogenesis of prematurity complications. *Sci Rep*. 2020 Dec 3;10(1):21098. doi: 10.1038/s41598–020–78125–4.

WSABHR

