

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Объект авторского права

УДК 577.161.2+577.112.386]:616.235-007.17-037-053.32

СИНИЦА
Лилия Николаевна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,
СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА D, СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ
И ИХ МЕТАБОЛИТОВ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ
С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА
ПРИ РОЖДЕНИИ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ
В РАЗВИТИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Гродно 2025

Работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Парамонова Нэлла Сергеевна,**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий 2-й кафедрой детских болезней
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Козыро Инна Александровна,**
доктор медицинских наук, профессор,
профессор 1-й кафедры детских болезней
учреждения образования «Белорусский
государственный медицинский университет»

Журавлёва Людмила Николаевна,
кандидат медицинских наук, доцент, заведующий
кафедрой педиатрии № 2 с курсом ФПК и ПК
учреждения образования «Витебский
государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»

Оппонирующая организация: государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Защита диссертации состоится 27 марта 2025 года в 12⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций Д 03.17.03 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» по адресу: 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; телефон ученого секретаря: +375 152 44 81 89; e-mail: ped2@grsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан 27 февраля 2025 года.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций Д 03.17.03,
кандидат медицинских наук, доцент



Т.В.Мацюк

ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия частота преждевременных родов не имеет тенденции к снижению и недоношенными рождаются от 5 до 13,6% от всех младенцев [Ткаченко А. К., 2021]. В Республике Беларусь частота преждевременных родов сохраняется на уровне 4,1-4,6% в течение последних 15 лет [Гнедько Т. В., 2019].

Благодаря использованию новых перинатальных технологий в реанимации и интенсивной терапии в неонатологии, увеличилась выживаемость детей не только с очень низкой массой тела (ОНМТ), но и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), превысив 75% [Капура Н. Г., 2019], однако у этой клинической группы развивается специфическая патология – бронхолегочная дисплазия (БЛД). По данным Европейского регистра по эффективной перинатальной интенсивной помощи (EPiCE) частота БЛД у глубоко недоношенных детей в странах Европы составляет в среднем 26,5% (от 12,1 до 47,3% в зависимости от региона) [Клин. рекомендации М-ва здравоохранения Рос. Федерации, 2024]. У недоношенных детей с БЛД, осложненной легочной гипертензией, частота смертельных исходов достигает 10-40%, с БЛД на домашней искусственной вентиляции легких (ИВЛ) – до 20% [Овсянников Д. Ю., 2022].

БЛД – полиэтиологическое заболевание, выявлены многочисленные факторы риска, способствующие развитию данной патологии. К ним относятся: гестационный возраст, морфологическая и функциональная незрелость легких, недостаточная выработка сурфактанта, задержка внутриутробного роста плода, искусственная вентиляция легких с «жесткими» параметрами, применение высоких концентраций кислорода, гемодинамически значимый открытый артериальный проток, пневмония у новорожденного, генетическая предрасположенность, мужской пол и другие. В незрелых легких развивается системная воспалительная реакция, сопровождающаяся дисбалансом в системе «протеолиз-антипротеолиз», «оксиданты-антиоксиданты» [Ходос М. Я. и др., 2017]. Накапливается все больше данных о роли витамина D в созревании легких и образовании сурфактанта, влиянии на рост и развитие легочной ткани, при D-дефиците достоверно снижается растяжимость легких [Al-Beltagi M. et al., 2020]. Имеющиеся знания о влиянии серосодержащих аминокислот и их метаболитов на процессы дыхания, окислительного фосфорилирования, участия в выработке биологически активных веществ, функционировании ферментов, регуляции антиоксидантных систем, проницаемости мембран [Vinknes K. J. et al., 2020; Hsu C. N. et al., 2020] позволяют предположить их роль в формировании БЛД у недоношенных детей.

Учитывая актуальность проблемы БЛД, сохраняется необходимость дальнейшего изучения влияния перинатальных, клинических и биохимических факторов на формирование БЛД у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении для своевременного прогнозирования развития заболевания. Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности данного диссертационного исследования.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Тема диссертационной работы соответствует перечню приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 годы, утвержденному постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 12.03.2015 № 190 (п. 4 «Медицина и фармация») и приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021–2025 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 07.05.2020 № 156 (пункт 2).

Диссертационное исследование выполнено в рамках отраслевой научно-технической программы «Здоровье матери и ребенка – основа здоровья нации» задания 02.16 «Разработать и внедрить в практическое здравоохранение метод медицинской профилактики фиброзирование легочной ткани у новорожденных детей с бронхолегочной дисплазией» (№ государственной регистрации 20171665; срок выполнения: 2017–2021 гг.); в рамках темы научно-исследовательской работы 2-й кафедры детских болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» «Прогнозирование состояния здоровья детей на основании определения клинко-биохимических факторов риска развития соматических заболеваний» (№ государственной регистрации 20150653; срок выполнения: 01.01.2015–31.12.2019) и «Клинко-лабораторные критерии заболеваний легких и желудочно-кишечного тракта у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани» (приказ ректора учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» от 27.12.2019 № 496; срок выполнения: 01.01.2020–31.12.2024).

Цель, задачи, объект и предмет исследования

Цель исследования: установить значение клинко-лабораторных данных, содержания витамина D, серосодержащих аминокислот и их метаболитов в сыворотке крови у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и в динамике для оценки риска развития бронхолегочной дисплазии.

Задачи исследования:

1. Установить анамнестические факторы, клинико-лабораторные данные, показатели кислородтранспортной функции крови и системы «протеолиз-антипротеолиз», ассоциированные с развитием бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных.

2. Определить содержание витамина D в сыворотке крови у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и динамическом наблюдении; установить его взаимосвязь с формированием БЛД.

3. Исследовать уровень серосодержащих аминокислот и их метаболитов в сыворотке крови у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и динамическом наблюдении; установить их вклад в развитие БЛД.

4. Построить математическую модель оценки риска развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей; разработать метод прогнозирования развития бронхолегочной дисплазии.

Объект исследования: 75 недоношенных детей до 6 месяцев жизни, из них 38 детей с БЛД, 37 младенцев без БЛД.

Предмет исследования: данные анамнеза, клинического статуса, показатели системы «протеолиз-антипротеолиз», серосодержащие аминокислоты и их метаболиты, витамин D.

Научная новизна

1. Получены новые данные о взаимосвязи ряда лабораторных показателей (низкое содержание альбумина, общего белка, α 1-антитрипсина и α 2-макроглобулина, повышенный уровень эластазы, сниженное среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, снижение рН крови, гиперкапния) с формированием БЛД.

2. Впервые выделен фактор тяжелой анемии с ранней гемокоррекцией у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении как высоко вероятная предпосылка развития в дальнейшем бронхолегочной дисплазии.

3. Впервые у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела установлена частота дефицита/недостаточности витамина D при рождении, определена взаимосвязь с формированием БЛД, оценена динамика уровня витамина D на протяжении 6 месяцев, выявлена взаимосвязь между дотацией холекальциферола и изменением содержания витамина D в крови недоношенных младенцев.

4. Впервые получены данные об изменениях содержания серосодержащих аминокислот и их метаболитов в сыворотке крови у младенцев с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, оценена их динамика, выявлена взаимосвязь с формированием БЛД, а также с лабораторными показателями крови и тяжестью заболевания.

5. Впервые разработан метод прогнозирования развития БЛД у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, основанный на определении в сыворотке крови глутатиона, общего белка, альбумина.

Положения, выносимые на защиту

1. Бронхолегочная дисплазия формируется у недоношенных детей, рожденных от матерей с отягощенным интранатальным анамнезом; эти младенцы имеют при рождении низкие уровни общего белка, α 1-антитрипсина и α 2-макроглобулина, повышенный уровень эластазы, сниженное среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, сниженный рН крови, гиперкапнию; они нуждаются в более частом и длительном использовании ИВЛ, повторном введении экзогенного сурфактанта. Течение заболевания сопровождается развитием коморбидной патологии и характеризуется длительным периодом выхаживания.

2. При рождении дети с БЛД имеют низкие уровни 25(ОН)D в сыворотке крови, которые коррелируют со степенью тяжести БЛД, уровнями общего белка, альбумина, билирубина в сыворотке крови, а также принимаемой дозой холекальциферола их матерями перед родами. Динамика содержания 25(ОН)D в сыворотке крови у недоношенных детей находится в прямой зависимости от принимаемой дозы холекальциферола. Прием 500 МЕ холекальциферола в сутки у детей с ОНМТ и ЭНМТ приводит к адекватной концентрации витамина D в крови.

3. Наиболее значимые перинатальные факторы, оказывающие влияние на содержание гомоцистеина и цистеинилглицина в сыворотке крови у недоношенных новорожденных после рождения, – преэклампсия и экстрагенитальные инфекционные заболевания у их матерей. В период развития БЛД имеются статистически значимые различия между содержанием цистеина, глутатиона, цистеинилглицина у детей с формирующейся БЛД и группы сравнения. У обследованных младенцев имеется корреляционная связь между содержанием отдельных серосодержащих аминокислот и их метаболитов между собой, содержанием общего белка, альбумина, мочевины в сыворотке крови.

4. Определение концентрации общего белка при рождении, альбумина на 5-7 сутки жизни, концентрации глутатиона в сыворотке крови на 5-7 сутки жизни позволяет прогнозировать вероятность развития БЛД у недоношенного

ребенка с чувствительностью 93,33% и специфичностью 83,33%, общей точностью 87,18%.

Личный вклад соискателя ученой степени

Автором совместно с научным руководителем определена тема научной работы, разработан дизайн исследования, сформулированы цель и задачи, материалы и методы, объект и предмет исследования (вклад диссертанта – 85%). Диссертантом лично выполнен патентно-информационный поиск с анализом современных данных литературы по изучаемой проблеме. Осуществлены планирование и реализация всех этапов работы: отбор пациентов для исследования, формирование групп, получение информированного согласия родителей на исследование, разработка дизайна, выполнение комплекса обследований, включая сбор анамнеза у матери ребенка, клиническое наблюдение за детьми, забор и подготовку крови для лабораторных исследований. Проведена выкопировка данных из медицинской документации, создана база научных данных. Автором выполнены анализ и обработка полученных данных с помощью статистических программ. Совместно с научным руководителем осуществлена оценка и интерпретация результатов исследования, личный вклад диссертанта – 90%.

Клиническое обследование и динамическое наблюдение за пациентами осуществлялось при участии профессорско-преподавательского состава 2-й кафедры детских болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», отделения анестезиологии и реанимации для новорожденных учреждения здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», 2-го педиатрического отделения и 10-го отделения анестезиологии и реанимации (для новорожденных детей) учреждения здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница», вклад диссертанта – 90%.

Совместно с сотрудниками научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» проведено изучение уровня серосодержащих аминокислот и их метаболитов в сыворотке крови (ведущий научный сотрудник Дорошенко Е. М., научный сотрудник Наумов А. В.) [5–А, 15–А, 25–А], определение содержания 25(ОН)D в сыворотке крови (научный сотрудник Шулика В. Р.) [9–А, 20–А], вклад диссертанта – 80%. Долевое участие соискателя в совместных публикациях составило 80%. Соавторы публикаций оказывали научно-методическую и техническую помощь в организации и проведении отдельных исследований.

По материалам диссертационного исследования опубликованы статьи в рецензируемых научных журналах и сборниках научных работ, соответствующих требованиям пункта 19 Положения о присуждении ученых

степеней и присвоении ученых званий [2–А–7–А], глава в монографии [1–А], статьи в сборниках научных трудов и материалах конференций [8–А–26–А], тезисы докладов [27–А–29–А]. Публикации написаны лично автором [13–А] и в соавторстве с научным руководителем [1–А–7–А, 9–А, 10–А, 14–А–17–А, 20–А–25–А, 27–А–29–А], сотрудниками учреждений здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница» и «Гродненский областной клинический перинатальный центр» [7–А–9–А, 11–А, 14–А, 18–А, 19–А, 26–А], научно-исследовательской лаборатории учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» [5–А, 9–А, 15–А, 20–А, 25–А], сотрудниками Сибирского государственного медицинского университета [2–А, 29–А]. Долевое участие соискателя в совместных публикациях составило 80%.

Совместно с научным руководителем и сотрудниками учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» по теме диссертации разработана и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению «Метод определения вероятности развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных» (регистрационный № 119-1019 от 06.12.2019) [30–А] – вклад соискателя 70%. Получен патент на изобретение «Средство для снижения степени тяжести бронхолегочной дисплазии на этапе формирования заболевания», № а 20190194, опубл. 30.06.2021 [31–А], вклад соискателя – 70%.

Личный вклад автора в представленной научной работе оценивается в 85%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на Республиканской научно-практической конференции «Современные достижения молодых ученых в медицине» (Гродно, 2014); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Гродно, 2015); итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2018); V межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы педиатрии» (Гродно, 2018); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрической практики» (Гродно, 2019); межвузовской научно-практической конференции «Актуальные вопросы микробиологии, иммунологии и инфектологии» (Гродно, 2020); Республиканской научно-практической видеоконференции с международным участием, посвященной 30-летию кафедры педиатрии Гомельского государственного медицинского университета (Гомель, 2021); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Проблемные вопросы интенсивной терапии в

неонатологии» (Минск, 2022); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Радиационная и экологическая медицина: современные проблемы, взгляд в будущее» (Гродно, 2022); VIII Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии, детской эндокринологии и неонатологии», посвященной памяти заслуженного деятеля науки РСФСР Анны Тимофеевны Петряевой (Петряевские педиатрические чтения-2023) (Смоленск, 2023); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Медицинский университет: современные взгляды и новые подходы», посвященной 65-летию ГрГМУ (Гродно, 2023).

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность учреждений здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница», «Гродненский областной клинический перинатальный центр», «Лидская центральная районная больница», «Волковысская центральная районная больница», «Слонимская центральная районная больница» и в учебный процесс учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», что подтверждено 7 актами о внедрениях, 1 рационализаторским предложением.

Опубликованность результатов диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликована 31 печатная работа общим объемом 10,75 авторского листа: 6 статей общим объемом 3,75 авторского листа в рецензируемых научных изданиях, соответствующих требованиям пункта 19 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь (4 – в журналах, 2 – в сборниках научных работ), 1 глава в монографии (1,30 авторского листа), 19 статей и 3 тезиса докладов в сборниках научных работ и материалах конференций общим объемом 5,32 авторского листа, 1 инструкция по применению общим объемом 0,14 авторского листа, 1 патент на изобретение общим объемом 0,24 авторского листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на русском языке, состоит из содержания, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, главы с описанием материалов и методов исследования, четырех глав с изложением собственных результатов исследования, заключения, списка использованных источников, приложения. Список использованных источников включает библиографический список – 196 источников (русскоязычных – 81, англоязычных – 115), список публикаций соискателя – 31 работа (21 страница). Диссертационная работа иллюстрирована

42 рисунками (15 страниц), содержит 36 таблиц (14 страниц). Полный объем диссертации составляет 152 страницы компьютерного текста.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Для достижения поставленной цели и решения сформулированных задач проведено комплексное клинико-лабораторное обследование и лечение 75 детей в возрасте от 0 до 6 месяцев, рожденных в учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», продолживших выхаживание в учреждении здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница» в период с 2016 по 2021 гг. Все пациенты включены в исследование после получения информированного согласия родителей/законных представителей, которые были ознакомлены с протоколом клинического исследования.

Для формирования выборок разработаны критерии включения пациентов в анализируемые группы и невключения в них. В неонатальном периоде диагноз БЛД не выставлялся, использовались такие формулировки, как «формирующаяся БЛД» или «группа риска по развитию БЛД». После 36 недель постконцептуального возраста (ПКВ) диагноз БЛД и степень тяжести заболевания были установлены 38 детям в соответствии с критериями А. Жобе, Э. Банкалари; эти младенцы были отнесены в 1-ю основную группу. У 37 недоношенных новорожденных БЛД не сформировалась – они составили 2-ю группу (сравнения).

Критерии включения в группу 1 (основную): клинико-лабораторное и инструментальное подтверждение диагноза БЛД; возраст от 0 до 6 месяцев; гестационный возраст менее 33 недель; наличие информированного согласия родителей/законных представителей на участие в исследовании.

Критерии включения в группу 2 (сравнения): гестационный возраст менее 33 недель; отсутствие диагноза БЛД к окончанию стационарного периода выхаживания; наличие информированного согласия родителей/законных представителей на участие в исследовании.

Критерии невключения в группы 1 и 2: невозможность наблюдения за ребенком с 1-го дня после рождения; пороки развития бронхолегочной системы, диафрагмальная грыжа и хромосомные аномалии, которые могли привести к сердечно-дыхательной недостаточности; гемодинамически значимые врожденные пороки сердца; врожденный сепсис.

В соответствии с критериями тяжести заболевания в основной группе были выделены:

- группа А – пациенты с легкой БЛД, n=6,

- группа В – пациенты со среднетяжелой БЛД, n=23,
- группа С – пациенты с тяжелой БЛД, n=9.

Всем детям проводились клиническое наблюдение, лабораторные и инструментальные обследования в соответствии с клиническими протоколами диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии (2011 г.). В рамках цели и задач диссертационной работы пациентам выполняли дополнительные лабораторные исследования. На первые сутки, в динамике на 5-7 сутки, в возрасте 2-х недель, 1 месяца и 2-3 месяцев жизни было проведено определение уровня общего витамина D, содержания гомоцистеина (Hcy), цистеина (Cys), цистеинилглицина (CysGly), γ -глутамилцистеина (γ -GluCys), глутатиона (GSH) в сыворотке крови. Определены уровни α 1-антитрипсина (α 1-АТ), α 2-макроглобулина (α 2-МГ), эластазы в сыворотке крови недоношенных детей при рождении.

Количественное определение уровня витамина D в сыворотке крови проводили с помощью набора для иммуноферментного анализа 25-ОН Vitamin D total ELISA на анализаторе SUNRISETECAN (Австрия).

Содержание серосодержащих аминокислот и их производных в сыворотке крови определяли методом обращенно-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе Agilent 1200 [Дорошенко Е. М. и соавт., 2017].

Активность эластазы оценивали по методу L. Vesser, E. R. Blout с использованием в качестве субстрата БАНЭ (нитрофениловый эфир N-бутилоксикарбонил-L-аланина). Определение α 1-АТ и α 2-МГ проводили по методу В.Ф. Нартиковой и Т. С. Пасхина.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов статистических программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США) и «RStudio 1.2». Различия считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Основные результаты исследования

Обследованные дети родились в сроке гестации $Me=205$ (196; 213) дней, группы были сопоставимы по гестационному возрасту. 89,3% младенцев имели ЭНМТ и ОНМТ (до 1500 граммов). Дети основной группы родились с массой тела $Me=1025,0$ (900,0; 1250) граммов, у новорожденных 2-й группы масса тела была $Me=1200,0$ (1050; 1430) граммов ($p < 0,001$).

В интранатальном периоде у матерей детей 1-й группы чаще регистрировалось изменение характера околоплодных вод (примесь мекония или крови) ($\chi^2=5,00$, $p=0,026$); медиана плацентарно-плодового коэффициента составила $Me=0,28$ (0,23; 0,36) в основной группе, $Me=0,24$ (0,22; 0,29) в группе сравнения, $p=0,021$. Маточное кровотечение возникло у 8 (21,1%) матерей детей 1-й группы, у 2 (5,4%) матерей детей 2-й группы ($\chi^2=3,97$, $p=0,047$).

Инвазивная ИВЛ проводилась у 36 (94,7%) детей основной группы и у 20 (54,1%) младенцев группы сравнения ($\chi^2=16,40$, $p<0,001$). Продолжительность инвазивной ИВЛ составила в 1-й группе $Me=29,0$ (16; 45,0) суток, во 2-й группе $Me=1,0$ (0; 5,5) сутки, $p<0,001$. В повторном введении сурфактанта нуждались 24 (63,2%) ребенка 1-й группы и 14 (37,8%) детей 2-й группы ($\chi^2=6,08$, $p=0,038$). В основной группе суммарная доза введенного сурфактанта составила $Me=302,0$ (209,0; 424,0) мг/кг, в группе сравнения $Me=179,0$ (150,0; 251,0) мг/кг, $p<0,001$.

Статистический анализ показателей КОС крови из вены пуповины выявил статистически значимое повышение $p50_{\text{реал}}$ ($p<0,001$) и pCO_2 ($p<0,001$) у детей 1-й группы, а показатели pH ($p<0,001$), ABE ($p=0,037$), SBE ($p=0,015$) были выше в крови из вены пуповины детей 2-й группы.

У младенцев 1-й группы было более низкое значение среднего содержания Hb в эритроците ($p=0,026$). Развитие тяжелой анемии у новорожденных потребовало гемокоррекции эритроцитсодержащими препаратами крови в первые сутки жизни у 15 (39,5%) детей основной группы и у 3 (8,1%) младенцев группы сравнения ($\chi^2=10,11$, $p=0,0024$).

Уровни альбумина и общего белка в сыворотке крови при рождении были ниже в основной группе ($p<0,001$ и $p=0,0023$, соответственно), различия между группами сохранялись в возрасте 5-7 дней ($p=0,015$ и $p=0,0014$, соответственно).

Медиана уровня эластазы в сыворотке крови составила $Me=0,434$ (0,414; 0,472) мЕ/мл в 1-й группе и $Me=0,356$ (0,311; 0,359) мЕ/мл во 2-й группе ($p=0,022$). Медиана уровня $\alpha 1$ -АТ в основной группе была равна $Me=22,5$ (16,45; 32,22) ИЕ/мл, в группе сравнения – $Me=38,2$ (28,5; 42,42) ИЕ/мл, $p=0,05$. Содержание $\alpha 2$ -МГ было ниже в 1-й группе ($Me=3,24$ (2,86; 7,41) ИЕ/мл), $p=0,0086$.

Дети с БЛД выхаживались в условиях стационара дольше ($Me=85,0$ (68,0; 111,0) дней), чем новорожденные группы сравнения ($Me=48,0$ (34,0; 58,0) дней), $p<0,001$ за счет реанимационного этапа, $p<0,001$.

В основной группе 22 (61,1%) детям проведена лазерокоагуляция с целью лечения ретинопатии недоношенных, в группе сравнения – 5 (13,9%) детям ($\chi^2=16,03$, $p<0,001$). ВЖК 3-4 степени и гидроцефалия выявлены в основной группе у 9 (23,7%) младенцев, во второй группе не установлено ни одного случая ($\chi^2=9,96$, $p=0,0013$). В период стационарного этапа выхаживания перивентрикулярная лейкомаляция диагностирована у 15 (40,5%) детей 1-й группы и у 2 младенцев (5,4%) 2-й группы ($\chi^2=12,41$, $p=0,0055$). Частота некротического энтероколита составила 6 (15,8%) случаев в основной группе и 1 (2,7%) случай в группе сравнения ($\chi^2=3,79$, $p=0,0052$).

Медиана содержания витамина D у обследованных детей в 1-2 сутки после рождения составила $Me=18,3$ (9,6; 49,1) нг/мл. Оптимальный уровень 25(OH)D

установлен у 42,7% (n=32) детей, дефицит 25(OH)D у 52,0% (n=39) детей, а тяжелый дефицит витамина D у 26,7% (n=20) младенцев. У пациентов 1-й группы медиана содержания 25(OH)D в сыворотке крови на 1-2 сутки жизни составила Me=13,9 (6,4; 37,1) нг/мл; у пациентов 2-й группы – Me=30,6 (11,8; 54,3) нг/мл, p=0,031. Установлена отрицательная корреляционная связь между содержанием 25(OH)D в сыворотке крови при рождении и степенью тяжести БЛД ($r_s=-0,39$; p=0,013).

Выявлена положительная корреляционная связь между: содержанием 25(OH)D в сыворотке крови недоношенных новорожденных при рождении и приемом холекальциферола их матерями в течение 1 месяца перед родами ($r_s=0,92$, p<0,001); содержанием 25(OH)D и уровнем альбумина ($r_s=0,35$, p<0,05), общего белка ($r_s=0,33$, p<0,05) в сыворотке крови детей основной группы. В период физиологической гипербилирубинемии (5 дней – 2 недели) имелась корреляция между содержанием 25(OH)D и уровнем прямого (конъюгированного) билирубина в сыворотке крови ($r_s=0,6$, p<0,05). Не установлено статистически значимой взаимосвязи между содержанием витамина D и уровнем кальция, щелочной фосфатазы у детей с БЛД.

На момент начала дотации водного раствора холекальциферола содержание 25(OH)D в сыворотке крови у обследованных детей составило Me=22,3 (11,3; 40,4) нг/мл, имелся дефицит/недостаток витамина D у 63,6% новорожденных. Уровень 25(OH)D в сыворотке крови определен в динамике через 30-45 дней от начала приема холекальциферола, медиана содержания витамина D составила Me=39,9 (26,8; 51,5) нг/мл, минимум – 17,5 нг/мл, максимум – 76,6 нг/мл.

Проанализирована разница между уровнем 25(OH)D у недоношенных детей до приема холекальциферола и после его курсового приема (30-45 дней) в зависимости от исходного содержания витамина D, принимаемой дозы холекальциферола (таблица 1).

Таблица 1 – Прирост 25(OH)D в сыворотке крови у недоношенных детей после курса приема холекальциферола (Me (Q₂₅; Q₇₅))

Исходный уровень 25(OH)D	Прирост 25(OH)D, нг/мл	Прирост 25(OH)D (нг/мл) при приеме 500 МЕ вит. D	Прирост 25(OH)D (нг/мл) при приеме 1000 МЕ вит. D
до 20 нг/мл	17,5 (9,8; 25,4)	15,6 (9,6; 21,4)	23,6 (21,7; 37,1)
20-30 нг/мл	20,5 (12,7; 44,7)	15,3 (10,4; 39,2)	50,2 [#]
>30 нг/мл	10,5 (6,9; 14,1)	8,5 (2,1; 14,1)	12,4 (10,5; 15,5)
все пациенты	14,5 (9,7; 23,6)	14,1 (9,1; 20,9)	21,7 (12,4; 34,8)

Примечание – [#] – 1 пациент.

Дальнейший анализ выявил наличие положительной корреляционной связи между дозой холекальциферола (500 или 1000 МЕ в сутки) и приростом содержания 25(OH)D в сыворотке крови, особенно в подгруппах с исходным дефицитом витамина D ($r_s=0,4$; $p=0,04$).

Установлено, что дети, имевшие исходно дефицит/недостаток витамина D и достигшие оптимального уровня 25(OH)D в сыворотке крови после приема холекальциферола в течение 30-45 дней, принимали витамин D в дозе $Me=234$ (192; 288) МЕ/кг.

Проведен анализ уровня серосодержащих аминокислот и их метаболитов в сыворотке крови недоношенных детей. На 1-2 сутки жизни уровень Hcy составил $Me=2,37$ (1,76; 5,51) мкмоль/л; Cys – $Me=8,76$ (4,64; 16,24) мкмоль/л; GSH – $Me=3,29$ (1,78; 5,71) мкмоль/л, CysGly – $Me=7,26$ (5,20; 9,63) мкмоль/л, γ -GluCys – $Me=2,26$ (1,39; 4,22) мкмоль/л.

На 1-2 сутки жизни содержание Hcy ($Me=8,53$ (5,16; 9,29) мкмоль/л) в сыворотке крови детей, родившихся от матерей с преэклампсией, было достоверно выше ($p=0,0078$). У недоношенных, чьи матери имели экстрагенитальные инфекционные заболевания, было ниже содержание CysGly ($Me=6,64$ (4,45; 8,41) мкмоль/л, $p=0,017$).

Содержание Cys в сыворотке крови на 1-2 сутки жизни у недоношенных с тяжелой БЛД ($Me=4,93$ (3,44; 13,72) мкмоль/л) и среднетяжелой БЛД ($Me=5,38$ (3,59; 11,32) мкмоль/л) было ниже, чем у новорожденных с легкой БЛД ($Me=20,12$ (14,64; 21,98) мкмоль/л), $p=0,004$ и $p=0,025$. Уровень GSH выше у недоношенных с тяжелой БЛД ($Me=5,71$ (3,72; 7,34) мкмоль/л) при сравнении с младенцами с легким течением заболевания ($Me=2,18$ (1,78; 5,45) мкмоль/л), $p=0,018$.

Медиана CysGly составила у детей основной группы в возрасте 5-7 суток жизни $Me=4,45$ (3,47; 7,13) мкмоль/л, у младенцев группы сравнения – $Me=6,33$ (5,05; 8,80) мкмоль/л, $p=0,0071$; в возрасте 2-х недель жизни у детей 1-й группы – $Me=6,63$ (5,33; 8,19) мкмоль/л, 2-й группы – $Me=8,88$ (5,90; 11,76) мкмоль/л, $p=0,041$.

Уровень Cys у детей основной группы ($Me=8,54$ (4,95; 11,50) мкмоль/л) был ниже, чем в группе сравнения ($Me=13,17$ (9,67; 22,98) мкмоль/л), $p<0,001$.

В 2-3 месяца жизни у детей 1-й группы сохранялось более низкое содержание Cys ($Me=10,23$ (5,59; 17,11) мкмоль/л) при сравнении со 2-й группой ($Me=14,71$ (11,59; 24,60) мкмоль/л), $p=0,018$; уровень GSH был выше ($Me=5,32$ (2,55; 8,04) мкмоль/л) у детей с БЛД, чем в группе сравнения ($Me=2,52$ (1,26; 4,45) мкмоль/л), $p=0,016$.

У обследованных новорожденных выявлена положительная корреляционная связь между Hcy и альбумином ($r_s=0,25$, $p=0,028$), отрицательная – между GSH и альбумином ($r_s=-0,24$, $p=0,038$), между γ -GluCys

и альбумином ($r_s=0,25$, $p=0,038$). У новорожденных с формирующейся БЛД в возрасте 5-7 суток жизни имелась положительная корреляционная связь между содержанием Cys и уровнем альбумина ($r_s=0,40$, $p=0,011$), между содержанием γ -GluCys и концентрацией мочевины в сыворотке крови ($r_s=0,52$, $p<0,001$).

У детей 1-й группы установлена положительная корреляционная связь между содержанием Cys и GSH ($r_s=0,33$, $p=0,042$), уровнями Cys и CysGly ($r_s=0,74$, $p<0,001$) в возрасте 5-7 суток жизни.

Положительная корреляционная связь между уровнями Cys и CysGly у детей с БЛД сохранялась в возрасте 2-х недель жизни ($r_s=0,41$, $p=0,011$), 28-30 дней жизни ($r_s=0,40$, $p=0,012$), 2-3 месяцев жизни ($r_s=0,64$, $p<0,001$).

Для построения модели определения вероятности развития БЛД были установлены признаки, которые статистически значимо различались в группах 1 и 2. Определены значения коэффициентов корреляции или ассоциации для всех пар признаков. Построено множество регрессионных моделей методом перебора. Наиболее оптимальной оказалась модель, в которой переменная «наличие БЛД» была связана с линейной комбинацией 3-х предикторов. Построено уравнение (1) бинарной логистической регрессии для оценки риска развития БЛД:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + b_3 \cdot X_3 + b_0)}} \quad (1)$$

где p – вероятность развития БЛД;

коэффициент $b_1 = -0,6338$;

коэффициент $b_2 = -0,2701$;

коэффициент $b_3 = -0,4355$;

константа $b_0 = 33,2162$;

X_1 – концентрация альбумина (ALB-2) в сыворотке крови на 5-7 сутки жизни (г/л);

X_2 – концентрация общего белка (TP-1) в сыворотке крови при рождении (г/л);

X_3 – концентрация глутатиона (GSH-2) в сыворотке крови на 5-7 сутки жизни (мкмоль/л);

e – основание натурального логарифма.

Для определения порога отсечения (вероятности исхода), после которого пациента можно будет относить к группе 1, проведен ROC-анализ модели. Пороговое значение вероятности p_0 определялось для случая наименьшей разности между чувствительностью и специфичностью, составило $p_0 = 0,539$. Чувствительность (Se) метода составила 93,33%, специфичность (Sp) – 83,33%,

общая точность (Acc) – 87,18%. Площадь под ROC-кривой AUC=0,947 (95% ДИ: 0,885-1,000). Выполнена кросс-валидация модели методом скользящего контроля с точностью в качестве функции цены: средняя точность составила 80,47%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Дети с БЛД рождались от матерей с отягощенным антенатальным и интранатальным анамнезом: маточное кровотечение в родах ($p=0,047$), увеличенный плацентарно-плодовый коэффициент ($p=0,021$), изменение околоплодных вод – примесь мекония, крови ($p=0,026$). В 1-2 сутки жизни у недоношенных новорожденных с БЛД были низкие уровни альбумина ($p<0,001$), общего белка ($p=0,0023$), снижение pH ($p<0,001$), ABE ($p=0,037$), SBE ($p=0,015$) повышение эластазы ($p=0,022$), низкое среднее содержание гемоглобина в эритроцитах ($p=0,026$); им чаще проводилась трансфузия эритроцитсодержащих препаратов крови в первые сутки жизни ($p=0,0024$). Новорожденные с формирующейся БЛД чаще нуждались в использовании инвазивной ($p<0,001$) и более длительной ИВЛ ($p<0,001$); в повторном введении сурфактанта ($p=0,038$), в большей суммарной дозе ($p<0,001$). У детей с БЛД чаще выявлялась коморбидная патология: ВЖК 3-4 степени и гидроцефалия ($p=0,0013$), перивентрикулярная лейкомаляция ($p=0,0055$), некротический энтероколит ($p=0,0052$), им чаще проводилось оперативное лечение ретинопатии недоношенных ($p<0,001$); потребовался более длительный период выхаживания в условиях реанимационного отделения ($p<0,001$) [1–А, 7–А, 8–А, 11–А, 12–А, 17–А, 18–А, 22–А, 24–А, 27–А, 28–А].

2. Содержание витамина D в сыворотке крови недоношенных детей составило $Me=18,3$ (9,6; 49,1) нг/мл в 1-2 сутки после рождения, дефицит витамина D выявлен у 57,3% обследованных, тяжелый дефицит – у 26,7% детей. У детей, сформировавших БЛД, в 1-2 сутки жизни содержание 25(OH)D в сыворотке крови было ниже ($Me=13,9$ (6,4; 37,1) нг/мл, $p=0,031$), чем у детей группы сравнения, и коррелировало со степенью тяжести заболевания ($r_s=-0,39$; $p=0,013$), уровнем общего белка ($r_s=0,33$; $p<0,05$), альбумина ($r_s=0,35$; $p<0,05$), прямого (конъюгированного) билирубина ($r_s=0,6$; $p<0,05$). Дети с дефицитом/недостаточностью витамина D достигали оптимального уровня 25(OH)D в сыворотке крови после приема препарата холекальциферола в дозе $Me=234$ (192; 288) МЕ/кг в течение 30-45 дней. Выявлена зависимость прироста 25(OH)D в сыворотке крови ($r_s=0,4$; $p=0,04$) от принимаемой дозы холекальциферола, что особо актуально для более быстрого купирования дефицита/недостаточности витамина D [2–А, 3–А, 6–А, 9–А, 10–А, 13–А, 14–А, 16–А, 20–А, 21–А, 23–А, 29–А, 31–А].

3. Содержание гомоцистеина в сыворотке крови на 1-2 сутки жизни было выше у недоношенных детей, рожденных от матерей с преэклампсией, и составило $Me=8,53$ (5,16; 9,29) мкмоль/л ($p=0,0078$); уровень цистеинилглицина был ниже в сыворотке крови детей, у матерей которых во время беременности диагностировали экстрагенитальные инфекционные заболевания – $Me=6,64$ (4,45; 8,41) мкмоль/л ($p=0,017$). Установлено, что содержание цистеина в сыворотке крови при рождении у детей с тяжелой ($Me=4,93$ (3,44; 13,72) мкмоль/л) и среднетяжелой ($Me=5,38$ (3,59; 11,32) мкмоль/л) БЛД было ниже, чем у детей с легкой формой заболевания ($Me=20,12$ (14,64; 21,98) мкмоль/л), $p=0,025$ и $p=0,004$, соответственно. Уровень глутатиона при рождении у младенцев с тяжелой БЛД составил $Me=5,71$ (3,72; 7,34) мкмоль/л и был выше, чем у новорожденных с легкой БЛД ($Me=2,18$ (1,78; 5,45) мкмоль/л), $p=0,018$. В период формирования БЛД уровень цистеинилглицина у детей основной группы был ниже, чем в группе сравнения и составил $Me=4,45$ (3,47; 7,13) мкмоль/л в возрасте 5-7 суток, $Me=6,63$ (5,33; 8,19) мкмоль/л в 2 недели жизни ($p=0,0071$ и $p=0,041$). Содержание цистеина у детей с БЛД в 2 недели жизни ($Me=8,54$ (4,95; 11,50) мкмоль/л) ниже, чем в группе сравнения ($Me=13,17$ (9,67; 22,98) мкмоль/л), $p<0,001$. После завершения периода формирования БЛД (2-3 месяца жизни) уровень цистеина оставался низким ($Me=10,23$ (5,59; 17,11) мкмоль/л, $p=0,018$), а глутатиона – высоким ($Me=5,32$ (2,55; 8,04) мкмоль/л, $p=0,016$).

У обследованных новорожденных при рождении установлена взаимосвязь между содержанием альбумина и гомоцистеина ($r_s=0,25$, $p=0,028$), глутатиона ($r_s=-0,24$, $p=0,038$), γ -глутамилцистеина ($r_s=0,25$, $p=0,038$). В период формирования БЛД (5-7 суток жизни) выявлена корреляция между содержанием цистеина и альбумина в сыворотке крови ($r_s=0,40$, $p=0,011$), между содержанием γ -глутамилцистеина и концентрацией мочевины ($r_s=0,52$, $p<0,001$). Выявлена статистически значимая корреляционная связь между рядом серосодержащих аминокислот и их метаболитами у детей с БЛД: между содержанием цистеина и гомоцистеина ($r_s=0,33$, $p=0,042$), цистеина и цистеинилглицина ($r_s=0,74$, $p<0,001$) в возрасте 5-7 суток жизни; между уровнями цистеина и цистеинилглицина в возрасте 2 недель жизни ($r_s=0,41$, $p=0,011$), 28-30 дней жизни ($r_s=0,40$, $p=0,012$), в 2-3 месяца жизни ($r_s=0,64$, $p<0,001$) [5–А, 15–А, 19–А, 25–А, 26–А].

4. Концентрация в сыворотке крови общего белка при рождении, альбумина и глутатиона на 5-7 сутки жизни служат критериями прогнозирования вероятности развития БЛД у недоношенного ребенка с чувствительностью 93,33% и специфичностью 83,33%, общей точностью 87,18% [4–А, 17–А, 22–А, 30–А].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. В неонатальных отделениях и отделениях реанимации недоношенным новорожденным при рождении и в процессе динамического наблюдения рекомендуется выполнять исследование общего белка, белковых фракций, определение уровней витамина D, серосодержащих аминокислот и их метаболитов в сыворотке крови [30–А, 31–А, акты о внедрении результатов научных исследований в практику здравоохранения г. Гродно, г. Лида, г. Волковыск, г. Слоним и в учебный процесс учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», рационализаторское предложение, принятое к использованию в учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр» (приложения Б, В, Д, Е)].

2. Для определения вероятности развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с дыхательными расстройствами следует использовать математическую формулу согласно утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкции по применению «Метод определения вероятности развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных». При установлении высокой вероятности развития БЛД пациентов следует отнести в группу высокого риска формирования БЛД и проводить дальнейшее обследование и лечение согласно клиническому протоколу «Оказание медицинской помощи в неонатологии» (утв. постановлением М-ва здравоохранения Респ. Беларусь 18.04.2022, № 34) [30–А, акты о внедрении результатов научных исследований в практику здравоохранения г. Гродно, г. Лида, г. Волковыск, г. Слоним и в учебный процесс учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» (приложения Б, В)].

3. Врачам-педиатрам, врачам-неонатологам, врачам-анестезиологам-реаниматологам детским предлагается использовать форму для автоматического расчета вероятности развития БЛД, созданную на основании данных проведенного научного исследования. Возможность расчета реализована посредством QR-кода на онлайн-калькулятор, который размещен в открытом доступе на веб-сайте учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»: университет – структура – кафедры – 2-я кафедра детских болезней – научная работа – файл «формулы прогнозирования» – https://docs.google.com/spreadsheets/d/1V8KQANG2vQllp7jR5Aq8XeOlb_OKqtA6/edit#gid=1883413042 [приложение Г].



СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Монография

1–А. Состояние эластаза-ингибиторной системы у детей в норме и при отдельных патологических состояниях : монография / Н. С. Парамонова, Л. Н. Гурина, О. А. Волкова, А. А. Карчевский, Л. Н. Сеница ; под ред. Н. С. Парамоновой. – Гродно : Гродн. гос. мед. ун-т, 2017. – 132 с.

Статьи в рецензируемых научных журналах, включенных в перечень ВАК Республики Беларусь

2–А. Нарушения кальций-фосфорного гомеостаза и костного ремоделирования у недоношенных детей с экстремальной и очень низкой массой тела / Е. В. Лошкова, Ю. С. Рафикова, Т. В. Саприна, Л. В. Ким, В. К. Прудникова, Т. С. Люлька, В. А. Желев, Г. Н. Янкина, А. А. Терентьева, Е. А. Боженко, А. С. Бушманова, Н. С. Парамонова, Л. Н. Сеница // *Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 79–85.

3–А. Сеница, Л. Н. Бронхолегочная дисплазия у глубоко недоношенных младенцев и обеспеченность витамином D: перинатальные особенности / Л. Н. Сеница, Н. С. Парамонова // *Журн. Гродн. гос. мед. ун-та*. – 2022. – Т. 20, № 1. – С. 80–85.

4–А. Сеница, Л. Н. Определение вероятности развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных с использованием математической модели / Л. Н. Сеница, Н. С. Парамонова // *Педиатрия. Вост. Европа*. – 2022. – Т. 10, № 2. – С. 234–242.

5–А. Сеница, Л. Н. Содержание серосодержащих аминокислот и их метаболитов в сыворотке крови у глубоко недоношенных детей. Особенности при бронхолегочной дисплазии / Л. Н. Сеница, Н. С. Парамонова, А. В. Наумов // *Мед. новости*. – 2022. – № 8. – С. 79–81.

Статьи в рецензируемых сборниках научных работ

6–А. Сеница, Л. Н. Обеспеченность витамином D глубоко недоношенных новорожденных / Л. Н. Сеница, Н. С. Парамонова // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»*. – Минск, 2021. – Вып. 14. – С. 492–499.

7–А. Парамонова, Н. С. Коморбидная патология у глубоко недоношенных младенцев с бронхолегочной дисплазией / Н. С. Парамонова, Л. Н. Сеница, Т. В. Дырман // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»*. – Минск, 2022. – Вып. 15. – С. 368–374.

Статьи в сборниках научных трудов и материалах конференций

8–А. Козич, А. А. Респираторный дистресс синдром у новорожденных детей – актуальная проблема современной перинатологии / А. А. Козич, В. Л. Зверко, Л. Н. Сеница // Актуальные вопросы педиатрии : сб. материалов межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. В. Воробьев, Н. С. Парамонова (отв. ред.). – Гродно, 2018. – С. 120–124.

9–А. Обеспеченность витамином D недоношенных детей Гродненской области Республики Беларусь / Л. Н. Сеница [и др.] // Актуальные вопросы педиатрии : материалы науч.-практ. краевой конф. с междунар. участием, посвящ. 95-летию Гор. дет. клин. больницы № 3, Пермь, 14 апр. 2018 г. / Перм. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. П. Корюкина [и др.]. – Пермь, 2018. – С. 193–197.

10–А. Парамонова, Н. С. Бронхолегочная дисплазия у недоношенных детей и обеспеченность их витамином D / Н. С. Парамонова, Л. Н. Сеница // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / Науч.-исслед. клин. ин-т педиатрии Рос. нац. исслед. мед. ун-та, Дет. науч.-практ. пульмонол. центр, Федерация педиатров стран СНГ. – М., 2018. – Вып. 18. – С. 101–107.

11–А. Постнатальное развитие недоношенных новорожденных / А. И. Пальцева, В. Л. Зверко, С. М. Пономаренко, Л. Н. Сеница, Ю. А. Пестерняк // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., 25–26 янв. 2018 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат. – Гродно, 2018. – С. 595–599. – 1 CD-ROM.

12–А. Сеница, Л. Н. Клинико-функциональные особенности новорожденных с бронхолегочной дисплазией / Л. Н. Сеница, А. И. Пальцева // Актуальные вопросы педиатрии : сб. материалов межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гродно, 19–20 апр. 2018 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. В. Воробьев, Н. С. Парамонова (отв. ред.). – Гродно, 2018. – С. 228–233.

13–А. Сеница, Л. Н. Содержание витамина D в сыворотке крови у недоношенных детей / Л. Н. Сеница // Материалы республиканской с международным участием научно-практической конференции, посвященной 60-летию Гродненского государственного медицинского университета, 28 сентября 2018 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, В. И. Шишко. – Гродно, 2018. – С. 700–702. – 1 CD-ROM.

14–А. Низкая обеспеченность витамином D как предиктор развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей / Н. С. Парамонова, Л. Н. Сеница, В. Л. Зверко, В. Р. Шулика, М. В. Руссу // Актуальные вопросы педиатрической практики : сб. материалов науч.-практ. конф., посвящ. 40-летию педиатр. фак., 23 окт. 2019 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. В. Воробьев [и др.] ; отв. ред. Н. С. Парамонова. – Гродно, 2019. – С. 149–156. – 1 CD-ROM.

15–А. Содержание гомоцистеина, глутатиона в сыворотке крови у новорожденных детей с респираторными расстройствами / Л. Н. Сеница [и др.] // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., 25 янв. 2019 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат. – Гродно, 2019. – С. 510–513. – 1 CD-ROM.

16–А. Парамонова, Н. С. Обеспеченность витамином D недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в неонатальном периоде / Н. С. Парамонова, Л. Н. Сеница // Питание и обмен веществ : сб. науч. ст. / Нац. акад. наук Беларуси, Ин-т биохимии биол. актив. соединений. – Минск, 2020. – Вып. 5. – С. 205–216.

17–А. Парамонова, Н. С. Уровень сывороточного альбумина у новорожденных с формирующейся бронхолегочной дисплазией / Н. С. Парамонова, Л. Н. Сеница // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / Науч.-исслед. клин. ин-т педиатрии Рос. нац. исслед. мед. ун-та, Дет. науч.-практ. пульмонол. центр, Федерация педиатров стран СНГ. – М., 2020. – Вып. 20. – С. 33–37.

18–А. Проблема бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей на современном этапе / Л. Н. Сеница [и др.] // Сборник научных статей, посвященный памяти профессора Евгения Михайловича Тищенко (к 60-летию со дня рождения) / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: М. Ю. Сурмач (отв. ред.) [и др.] ; гл. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2020. – С. 303–307. – 1 CD-ROM.

19–А. Сеница, Л. Н. Уровень гомоцистеина у новорожденных с бронхолегочной дисплазией / Л. Н. Сеница, В. Э. Сайковская, А. В. Пархоменко // Актуальные вопросы перинатологии : материалы обл. юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 75-летию учреждения здравоохранения «Гродн. обл. клин. перинат. центр», 20 нояб. 2020 г. / Гродн. обл. клин. перинат. центр, Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: Л. В. Гутикова, В. Л. Зверко, А. И. Пальцева. – Гродно, 2020. – С. 89–93. – 1 CD-ROM.

20–А. Обеспеченность витамином D пациентов с бронхолегочной дисплазией на фоне коррекции холекальциферолом / Н. С. Парамонова, Л. Н. Сеница, А. И. Пальцева, В. Р. Шулика // Актуальные проблемы биохимии : сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. В. Лелевич (отв. ред.), А. Г. Веницкая, И. О. Леднева. – Гродно, 2021. – С. 207–210. – 1 CD-ROM.

21–А. Парамонова, Н. С. Витамин D и соматическая патология у детей / Н. С. Парамонова, М. Г. Мысливец, Л. Н. Сеница // Смол. мед. альм. – 2021. – № 2. – С. 13–16.

22–А. Парамонова, Н. С. Особенности белкового статуса у детей с бронхолегочной дисплазией в неонатальном периоде / Н. С. Парамонова, Л. Н. Сеница // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., 28–29 янв. 2021 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.:

Е. Н. Кроткова (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат. – Гродно, 2021. – С. 664–667. – 1 CD-ROM.

23–А. Парамонова, Н. С. Уровень кальцидиола у детей с хроническими заболеваниями / Н. С. Парамонова, Л. Н. Сеница, М. Г. Мысливец // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Гомель, 11 нояб. 2021 г. : в 3 т. / Гомел. гос. мед. ун-т; И. О. Стома [и др.]. – Гомель, 2021. – Вып. 22, т. 1. – С. 184–187. – 1 CD-ROM.

24–А. Сеница, Л. Н. Сочетание дисплазии соединительной ткани и поражения легких у глубоко недоношенных младенцев / Л. Н. Сеница, Н. С. Парамонова, М. В. Руссу // Актуальные проблемы медицины : сб. материалов итоговой науч.-практ. конф., 27 янв. 2022 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: С. Б. Вольф (отв. ред.), В. А. Снежицкий, М. Н. Курбат. – Гродно, 2022. – С. 239–242. – 1 CD-ROM.

25–А. Сеница, Л. Н. Содержание серосодержащих аминокислот и их метаболитов в сыворотке крови у младенцев с бронхолегочной дисплазией / Л. Н. Сеница, Н. С. Парамонова, Е. М. Дорошенко // Смол. мед. альм. – 2023. – № 1. – С. 30–34.

26–А. Содержание серосодержащих аминокислот и их метаболитов в сыворотке крови у условно здоровых детей Гродненского региона с рождения до 18 лет / Л. Н. Сеница [и др.] // Медицинский университет: современные взгляды и новые подходы : сб. материалов респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 65-летию Гродн. гос. мед. ун-та, Гродно, 28–29 сент. 2023 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: И. Г. Жук [и др.]. – Гродно, 2023. – С. 448–450.

Тезисы докладов

27–А. Парамонова, Н. С. Состояние системы протеолиз-антипротеолиз у детей с бронхолегочной дисплазией / Н. С. Парамонова, Л. Н. Сеница // Актуальные проблемы педиатрии : сб. тез. XX Конгр. педиатров России с междунар. участием, Москва, 16–18 февр. 2018 г. / Союз педиатров России. – М., 2018. – С. 245.

28–А. Сеница, Л. Н. Коморбидная патология у глубоко недоношенных младенцев: бронхолегочная дисплазия и пороки развития брюшины / Л. Н. Сеница, Н. С. Парамонова // Рос. педиатр. журн. – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 283. – URL: <https://www.rospejd.ru/jour/article/view/443/373> (дата обращения: 30.01.2025).

29–А. Обеспеченность витамином D у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией в Беларуси / Л. Н. Сеница [и др.] // Актуальные проблемы педиатрии : сб. тез. XXIV конгр. педиатров России с междунар. участием, Москва, 3–5 марта 2023 г. / Союз педиатров России. – М., 2023. – С. 190.

Инструкция по применению

30–А. Метод определения вероятности развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных новорожденных : инструкция по применению : № 119-1019 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 6 дек. 2019 г. / разработ. Гродн. гос. мед. ун-т ; авт.: Парамонова Н. С., Сеница Л. Н., Наумов А. В., Дорошенко Е. М. – Гродно, 2019. – 4 с.

Патент

31–А. Патент ВУ 23447. Средство для снижения степени тяжести бронхолегочной дисплазии на этапе формирования заболевания : № а 20190194 : заявлено 24.06.2019 : опубл. 30.06.2021 / Парамонова Н. С., Сеница Л. Н., Шулика В. Р. ; заявитель Гродн. гос. мед. ун-т. – 4 с.

РЭЗІЮМЭ

Сініца Лілія Мікалаеўна

Клініка-лабараторная характарыстыка, утрыманне вітаміну D, серазмяшчальных амінакіслот і іх метабалітаў у неданошаных дзяцей з вельмі нізкай і экстрэмальна нізкай масай цела пры нараджэнні і іх прагназуемая роля ў развіцці бронхалёгачнай дысплазіі

Ключавыя словы: бронхалёгачная дысплазія (БЛД), дзеці, неданошаныя нованароджаныя, серазмяшчальныя амінакіслоты, вітамін D

Мэта даследавання: выявіць значэнне клініка-лабараторных дадзеных, утрымання вітаміну D, серазмяшчальных амінакіслот і іх метабалітаў у сыворотцы крыві ў неданошаных дзяцей з вельмі нізкай і экстрэмальна нізкай масай цела пры нараджэнні і ў дынаміцы для ацэнкі рызыкі развіцця бронхалёгачнай дысплазіі.

Метады даследавання: анамнестычныя, клінічныя, лабараторныя, статыстычныя.

Выкарыстаная апаратура: аналізатар SUNRISETECAN, ВЭВХ-храматограф "Agilent 1200", аналізатар "SIEMENS RAPIDPoint 500".

Атрыманыя вынікі і іх навізна. Атрыманы новыя дадзеныя аб узаемасувязі лабараторных паказчыкаў з фарміраваннем БЛД. У неданошаных дзяцей з вельмі нізкай масай цела (ВНМЦ) і экстрэмальна нізкай масай цела (ЭНМЦ) ўстаноўлена частата дэфіцыту вітаміну D, вызначана ўзаемасувязь з фарміраваннем БЛД, прасочана дынаміка ўзроўню вітаміна D на фоне датацыі халекальцыферолу. Выяўлены дадзеныя аб зменах утрымання серазмяшчальных амінакіслот і іх метабалітаў у сыворотцы крыві немаўлятаў з ВНМЦ і ЭНМЦ, ацэнена іх дынаміка, выяўлена ўзаемасувязь з фарміраваннем БЛД, з лабараторнымі паказчыкамі крыві і цяжарам захворвання. Распрацавана мадэль і прапанавана матэматычная формула для вызначэння верагоднасці развіцця БЛД у неданошаных нованароджаных з ВНМЦ і ЭНМЦ пры нараджэнні, заснаваная на вызначэнні ў сыворотцы крыві глутатыёну, агульнага бялку, альбуміну.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя вынікі могуць быць выкарыстаны для вызначэння верагоднасці развіцця і зніжэння ступені цяжкасці БЛД у неданошаных нованароджаных на этапе фарміравання захворвання.

Галіна прымянення: педыятрыя, неанаталогія.

РЕЗЮМЕ

Синица Лилия Николаевна

Клинико-лабораторная характеристика, содержание витамина D, серосодержащих аминокислот и их метаболитов у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и их прогностическая роль в развитии бронхолегочной дисплазии

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия (БЛД), дети, недоношенные новорожденные, серосодержащие аминокислоты, витамин D

Цель исследования: установить значение клинико-лабораторных данных, содержания витамина D, серосодержащих аминокислот и их метаболитов в сыворотке крови у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении и в динамике для оценки риска развития бронхолегочной дисплазии.

Методы исследования: анамнестические, клинические, лабораторные, статистические.

Использованная аппаратура: анализатор SUNRISETECAN, ВЭЖХ-хроматограф «Agilent 1200», анализатор «SIEMENS RAPIDPoint 500».

Полученные результаты и их новизна. Получены новые данные о взаимосвязи ряда лабораторных показателей с формированием БЛД. У недоношенных детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) установлена частота дефицита витамина D, определена взаимосвязь с развитием БЛД, прослежена динамика уровня витамина D на фоне дотации холекальциферола. Получены данные об изменениях уровня серосодержащих аминокислот и их метаболитов в сыворотке крови у младенцев с ОНМТ и ЭНМТ, оценена их динамика, выявлена взаимосвязь с формированием БЛД, с лабораторными показателями крови и тяжестью заболевания. Разработана модель и предложена математическая формула для определения вероятности развития БЛД у недоношенных новорожденных с ОНМТ и ЭНМТ, основанная на определении в сыворотке крови глутатиона, общего белка, альбумина.

Рекомендации по использованию: полученные результаты могут быть использованы для определения вероятности развития и снижения степени тяжести БЛД у недоношенных новорожденных на этапе формирования заболевания.

Область применения: педиатрия, неонатология.

SUMMARY

Sinitisa Liliya Nikolaevna

Clinical and laboratory characteristics, content of vitamin D, sulfur-containing amino acids and their metabolites in premature infants with very low and extremely low birth weight and their prognostic role in the development of bronchopulmonary dysplasia

Keywords: bronchopulmonary dysplasia (BPD), children, premature infants, sulfur-containing amino acids, vitamin D

Aim of the study: to establish clinical and laboratory data, vitamin D content, sulfur-containing amino acids and their metabolites in the blood serum of premature infants with very low and extremely low birth weight at birth and in the dynamics for assessment the risk of bronchopulmonary dysplasia.

Methods of the study: anamnestic, clinical, laboratory, statistical.

Equipment: SUNRISETECAN analyzer, Agilent 1200 HPLC chromatograph, SIEMENS RAPIDPoint 500 analyzer.

The obtained results and their novelty. New data on the interconnection between a number of laboratory parameters and the development of BPD were obtained. In premature infants with very low birth weight (VLBW) and extremely low birth weight (ELBW), the frequency of vitamin D deficiency was established, the relationship with the development of BPD was determined, the dynamics of vitamin D levels were monitored against the background of cholecalciferol dosing. The data on changes in the content of sulfur-containing amino acids and their metabolites were obtained, their dynamics were assessed, and the connection with the development of BPD, with laboratory blood parameters and the severity of the disease, was revealed. A mathematical formula was proposed to determine the probability of developing BPD in infants, based on the determination of glutathione, total protein, and albumin.

Recommendations for use: the obtained results can be used to determine the probability of developing and reducing the severity of BPD in infants at the stage of disease formation.

Area of application: pediatrics, neonatology.

Научное издание

Синица Лилия Николаевна

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,
СОДЕРЖАНИЕ ВИТАМИНА D, СЕРОСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ
И ИХ МЕТАБОЛИТОВ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ
С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА
ПРИ РОЖДЕНИИ И ИХ ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ
В РАЗВИТИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Подписано в печать 26.02.2025.
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Ризография.
Усл. печ. л. **1,40**. Уч.-изд. л. **1,45**. Тираж **60** экз. Заказ **27**.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.

