

**КУРМАШЕВА ЕКАТЕРИНА ИГОРЕВНА**

**ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ  
ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ НЕДОНОШЕННЫМИ, И  
СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ИСХОДОВ**

3.1.21. – Педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Пермь – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Павлинова Елена Борисовна**, доктор медицинских наук, доцент

**Официальные оппоненты:**

**Желенина Людмила Александровна** - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней им. профессора И. М. Воронцова ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург).

**Брыксина Евгения Юрьевна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону).

**Ведущая организация:** ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (г. Москва).

Защита диссертации состоится « » 2021 года в часов на заседании диссертационного совета 21.2.052.02 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования "Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера" Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26. С авторефератом – на сайтах <http://www.pdma.ru/> и <http://www.vak.minobrnauki.gov.ru/>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета**

доктор медицинских наук, доцент

**Карпунина Наталья Сергеевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Респираторный дистресс-синдром (РДС) часто развивается у недоношенных новорожденных с низкой и экстремально низкой массой тела вследствие незрелости легочной ткани. В ряде случаев в исходе РДС может сформироваться бронхолегочная дисплазия (БЛД), которая является типичным заболеванием органов дыхания для этой группы детей. Поражение органов дыхания при данной патологии носит хронический характер и зачастую требует длительной терапии. При наличии БЛД могут формироваться тяжелые осложнения, такие как легочная гипертензия, которая часто приводит к нарушению функционирования жизненно важных органов и систем и может служить причиной летальных исходов или существенно нарушает качество жизни в будущем [X. Xuat, 2014]. Этиология заболеваний недоношенных детей включает большое количество факторов, которые в совокупности приводят к патологическим изменениям дыхательной системы. Происходит нарушение роста и развития альвеол, а также сосудов малого круга кровообращения, нарушение их проницаемости, что в итоге приводит к развитию хронического воспаления [L. Y. Kim, 2019]. Влияние окислительного стресса на формирование патологии органов дыхания у недоношенных детей не вызывает сомнения. Незрелая антиоксидантная защита в совокупности с недостаточным поступлением антиоксидантов от матери способствует опосредованному гипероксией повреждению тканей [Н. С.-М. Омаров, 2018; Д. Ю. Овсянников, 2016; S. E. Bauer, 2020; N. Townsi, 2018]. Попытки персонализировать подходы к диагностике приводят к изучению генетических факторов в качестве предикторов развития патологии. Изучение роли полиморфизма генов антиоксидантной системы явилось закономерным шагом после доказательства влияния окислительного стресса на формирование БЛД. Становится все более очевидным, что существуют генетические маркеры, связанные с риском развития РДС и БЛД у недоношенных новорожденных [П. В. Панов, 2016; M. Arigliani, 2018; C. Roggi, 2012; M. J. Huizing, 2017; K. H. Yu, 2016].

Последствия перенесенной БЛД могут быть различными: от клинического выздоровления до формирования хронической патологии. При этом даже при отсутствии клинических проявлений могут сохраняться патологические изменения легочной ткани. Это подтверждается при проведении инструментального обследования [В. К. Пожарищенская, 2017; Е. Ю. Запевалова, 2016; К. А. Казакова, 2016]. Порой это может сказываться на качестве жизни пациентов, например, снижая толерантность к физической нагрузке в старшем возрасте [D. S Bui, 2018; C. L. Day, 2017; J. M. Di Fiore, 2019; L. Miao, 2009]. С учетом того, что в патогенезе заболеваний недоношенных детей значительная

роль отводится воздействию окислительного стресса, можно предположить, что определенные генетические полиморфизмы антиоксидантной системы влияют не только на возникновение заболеваний, но и на их течение. Аллельные варианты марганцевой супероксиддисмутазы (SOD2) и каталитической субъединицы глутаматцистеинлигазы (GCLC) активно изучаются среди взрослого населения, как фактор риска развития злокачественных новообразований, сахарного диабета, ожирения, сосудистых катастроф, стоматологической патологии, преэклампсии [G. Sandal, 2013; S. Sriram, 2018; M. Abbasi, 2018; Q. Yuan, 2018; J. J. Fan, 2019; J. Azadmanesh, 2018; H. L. Yeh, 2018; R. V. Perez, 2019; B. Teimoori, 2019; J. Sun, 2019; J. Li, 2020; I. Azarova, 2020]. Однако при анализе литературных источников не было обнаружено работ, посвященных вкладу изучаемых в настоящем исследовании полиморфизмов в формирование неблагоприятных последствий патологии неонатального периода. Кроме того, в настоящее время отсутствуют высокоспецифичные критерии, на основании которых можно предсказать исход БЛД.

**Цель исследования:** Разработать систему персонифицированного прогноза и диагностики развития неблагоприятных исходов заболеваний дыхательной системы у недоношенных детей старше трех лет, перенесших БЛД и РДС, для улучшения медицинской помощи детям.

**Задачи исследования:**

1. Изучить клинико-функциональное состояние органов дыхания у недоношенных детей старше трех лет и на основании проведенного обследования сопоставить последствия перенесенной респираторной патологии, а именно БЛД и РДС;
2. Определить вклад в развитие неблагоприятных исходов перенесенной БЛД полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы: SOD2 rs1141718, rs11575993, rs4880 и полиморфизма GCLC rs17883901;
3. Оценить содержание в сыворотке крови ферментов супероксиддисмутазы и глутатиона в зависимости от однонуклеотидных замен в генах соответствующих антиоксидантных ферментов;
4. Разработать и внедрить в практику компьютерную модель, позволяющую определить риск формирования неблагоприятных исходов БЛД на основании высокоспецифичных факторов риска.

**Научная новизна**

Изучены возможные респираторные последствия заболеваний органов дыхания в старшем возрасте при катамнестическом наблюдении детей, рожденных недоношенными и перенесших БЛД или РДС.

Впервые исследованы полиморфизмы генов ферментов антиоксидантной системы у детей с БЛД и РДС в анамнезе. Изучена взаимосвязь исследуемых генотипов с клиническими исходами патологии органов дыхания у детей, рожденных недоношенными.

Выявлены предикторы риска формирования неблагоприятных респираторных последствий БЛД, с помощью которых разработан инновационный способ диагностики риска неблагоприятного исхода перенесенной БЛД (свидетельство о государственной регистрации программы для электронно-вычислительных машин №2020664503 от 13.11.2020 года), учитывающий такие факторы как пол, наличие респираторной поддержки в отделении реанимации, использование ингаляционных кортикостероидов в отделении реанимации и амбулаторно, отягощенный анамнез по бронхолегочной патологии, а также концентрация глутатиона ниже 10 перцентиля.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Прогнозирование неблагоприятных последствий БЛД в старшем возрасте на основании клиничко-анамнестических и молекулярно-генетических факторов риска позволит выделять группы риска и проводить своевременную профилактику формирования патологии со стороны органов дыхания.

Результаты исследования могут быть внедрены в программу подготовки врачей-неонатологов и педиатров, в том числе в системе непрерывного медицинского образования.

Для определения вероятности выздоровления пациентов после перенесенной БЛД рекомендуется использовать программное обеспечение PREDICTOR («Программа для оценки респираторных последствий бронхолегочной дисплазии у детей», свидетельство о государственной регистрации программы для электронно-вычислительных машин №2020664503 от 13.11.2020 года).

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У детей, перенесших БЛД, чаще отмечается развитие патологии органов дыхания в старшем возрасте по сравнению с детьми, перенесшими РДС без формирования БЛД. При этом наблюдается тенденция к более частому формированию у них рецидивирующего бронхита.

2. Аллельный вариант SOD2 rs4880 C47T может служить предиктором неблагоприятных исходов перенесенной БЛД, особенно у детей с гестационным возрастом менее 32 недель и массой тела при рождении менее 1500 грамм.

3. Разработанная математическая модель, описывающая вероятность развития неблагоприятных респираторных последствий после перенесенной БЛД, позволяет

выявить недоношенных детей с высоким риском поражения органов дыхания в старшем возрасте, что дает возможность персонифицировать тактику ведения данных пациентов на амбулаторном этапе.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Основные положения работы внедрены в работу врача-пульмонолога поликлиники бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница». Также материалы внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Связь с научными программами**

Настоящая диссертационная работа выполнялась в рамках научно-исследовательской работы «Значение полиморфизма генов антиоксидантной системы в формировании хронических заболеваний легких у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе» (номер государственной регистрации №АААА-А18-118012490027-7). Полученные результаты вошли в отчеты по научно-исследовательской работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Исследование было включено в инициативную научную комплексную тему №ГР АААА-А19-119012190020-0 от 21.01.2019г. «Научные, методические и организационные подходы к лечению и профилактике патологии высокой медико-социальной значимости у детей».

Диссертационная работа выполнялась при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-015-00219 А «Значение полиморфизма генов антиоксидантной системы в формировании хронических заболеваний легких у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе» (номер государственной регистрации №АААА-А18-118012490027-7).

### **Апробация результатов**

Основные положения диссертации обсуждены и доложены на международном конгрессе Европейского Респираторного Общества 16.09.2018, г. Париж, Франция; электронный постер доклада по теме диссертации представлен на 28 Европейском респираторном конгрессе 09.2018, г. Париж, Франция; на IX Всероссийском педиатрическом пульмонологическом конгрессе - сателлитном мероприятии XVIII Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии"

22.10.2019, г. Москва; на Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Фундаментальные исследования в педиатрии»  
 31.10.2019, г. Санкт-Петербург; на VII Международном конгрессе и школе для врачей «Кардиоторакальная радиология» 10.04.2020, онлайн; на международном конгрессе Европейского респираторного общества 08.09.2020, Вена, онлайн; на XV Ежегодном конгрессе специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество» 05.10.2020, онлайн; на XXX Юбилейном национальном Конгрессе по болезням органов дыхания с международным участием 30.10.2020, Москва, онлайн.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 4 статьи в изданиях, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссии. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для электронно-вычислительных машин № 2020664503 от 13.11.2020 года «Программа для оценки респираторных последствий бронхолегочной дисплазии у детей PREDICTOR» на основании заявки №2020663484 от 02.11.2020 года. Подана заявка о регистрации и выдаче патента на изобретение «Способ прогнозирования респираторных последствий бронхолегочной дисплазии у детей» № 2020139320 от 01.12.2020 года.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Настоящее диссертационное исследование соответствует формуле специальности 3.1.21. – Педиатрия (область клинической медицины, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающая методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней). Результаты проведенного исследования соответствуют областям согласно п. 1 «Рост, физическое, половое и нервно-психическое развитие, состояние функциональных систем ребенка», п. 3 «Физиология и патология детей периода новорожденности, раннего, дошкольного и школьного возраста».

### **Личный вклад автора**

Автором осуществлен анализ литературы, освещающей современное состояние проблемы поражения органов дыхания после преждевременных родов. Самостоятельно был разработан дизайн, а также сформулированы цель и задачи исследования. Диссертантом лично проводился отбор пациентов в исследование, сбор жалоб, анамнеза, анализ медицинских карт детей, получающих помощь в амбулаторных условиях (форма 025/у), а также выписных эпикризов со второго этапа выхаживания недоношенных новорожденных (форма 027/у), физикальное обследование пациентов, а также

функциональные диагностические тесты – спирография. Интерпретация и оценка результатов лабораторного, генетического и инструментального обследования детей выполнена лично автором. Самостоятельно проводилась статистическая обработка и обобщение полученных результатов. На основании результатов исследования сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации.

### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 158 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, изложения материалов и методов исследования, результатов работы (главы 3, 4), клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и условных обозначений, списка литературы (214 источников, из них 174 иностранных). Иллюстративный материал включает 32 таблицы и 30 рисунков.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Работа выполнялась в период с 2018 по 2021 гг. в ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д. м. н., профессор М. А. Ливзан), на кафедре госпитальной педиатрии (заведующая – д. м. н., доцент Е. Б. Павлинова). Клиническая база: БУЗОО «Областная детская клиническая больница», г. Омск. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

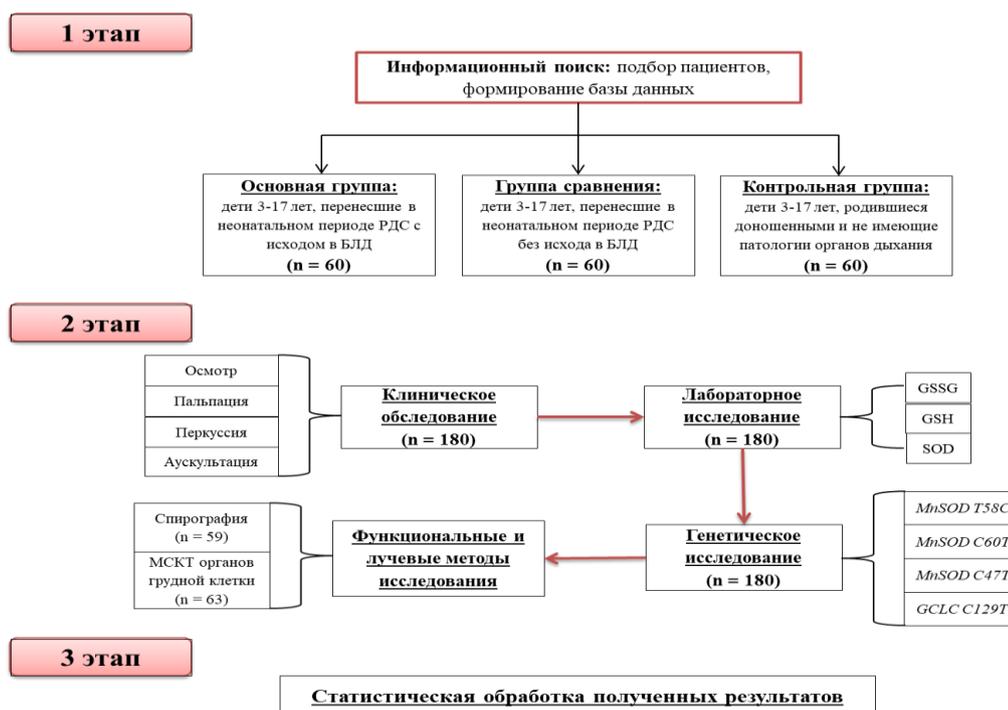


Рисунок 1 – Дизайн клинического исследования

В исследование включено 180 детей в возрасте от 3 до 17 лет. На основании анамнестических данных были сформированы основная группа, группа сравнения и контрольная группа, в каждую из которых вошли 60 человек соответственно. Критерии включения детей в основную группу и группу сравнения: а) срок гестации менее 36 недель; б) установленный диагноз бронхолёгочная дисплазия в неонатальном периоде (для детей основной группы) или перенесенный в неонатальном периоде респираторный дистресс-синдром новорожденных без исхода в БЛД (для детей группы сравнения); в) возраст от 3 до 17 лет включительно; г) отсутствие острого респираторного заболевания, травмы за 4 недели до выполнения исследования; д) информированное добровольное согласие законных представителей ребенка, либо подростка пятнадцати лет и старше на участие в исследовании.

Критерии включения детей в контрольную группу: а) возраст от 3 до 17 лет включительно; б) отсутствие хронических заболеваний органов дыхания; в) отсутствие соматической патологии, способной повлиять на результаты обследования (паразитарные инвазии, заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта, врожденные и приобретенные пороки сердца с обогащением малого круга кровообращения, патология системы крови); г) отсутствие острого респираторного заболевания, травмы за 4 недели до выполнения исследования; д) информированное добровольное согласие законных представителей ребенка, либо подростка пятнадцати лет и старше на участие в исследовании.

Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза и физикальные методы обследования, а именно осмотр, пальпацию, перкуссию, аускультацию. Для оценки физического развития были использованы компьютерные программы "ВОЗ Anthro" для детей до 5 лет и "ВОЗ AnthroPlus" для детей 5 лет и старше.

Лабораторное и генетическое исследование осуществлялось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Омского государственного медицинского университета сотрудниками лаборатории. Содержание ферментов, а именно супероксиддисмутазы и глутатиона, уровень которых изменяться при наличии однонуклеотидных замен в генах соответствующих антиоксидантных ферментов, было определено при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) в микропланшетном формате. Выявление точечных мутаций в геноме человека осуществлялось методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для выделения геномной ДНК использовались реагенты "ДНК-ЭКСПРЕСС-кровь" (производство компании «Литех», Москва). Амплификацию ДНК проводили на термоциклере «Терцик» (производство компании «ДНК-Технология», Москва) с использованием тест-систем

"SNP-ЭКСПРЕСС" (производство компании «Литех», Москва). Определялся аллельный полиморфизм 4 генов: • полиморфизм гена SOD2 rs1141718 T58C, при котором аминокислотный остаток изолейцина изменяется на треонин, что приводит к уменьшению активности фермента; • полиморфизм гена SOD2 rs11575993 C60T, при котором изменяется уровень SOD2 из-за замены аминокислоты лейцин на фенилаланин; • полиморфизм гена SOD2 rs4880 C47T, при котором происходит замена аминокислоты аланин на валин в позиции 16, из-за чего происходит структурное повреждение митохондрий; • полиморфизм гена GCLC rs17883901 C129T, который приводит к точечной замене цитозина на тимин в позиции 129 и способствует снижению экспрессии GCLC, что приводит к закономерному уменьшению синтеза глутатиона. Анализ продуктов амплификации проводили методом электрофореза в горизонтальной камере в 3% агарозном геле. Результаты регистрировали под ультрафиолетом (длина волны ультрафиолетового света – 310 нм) при помощи системы гель-документирования Biovision 1000/26M (производство компании «Vilber Lourmat», Франция).

Для оценки функции внешнего дыхания (ФВД) использован метод спирометрии. Проведение спирометрии осуществлялось с использованием портативного спирометра для исследования функции внешнего дыхания SPIROVIT SP-1 standard (производитель: Schiller). Исследование проводилось детям, достигшим возраста 6 лет, при наличии удовлетворительной техники выполнения дыхательных маневров. Оценка результатов проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии (2014 г.).

По показаниям детям проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Исследование было выполнено на 64-срезовом мультиспиральном компьютерном томографе Philips Ingenuity core 64 (производитель Philips, преимущественно без задержки дыхания. Контрастное усиление не проводилось.

Для статистической обработки полученных в ходе исследования данных были использованы программы Statistica (версия 6.1), IBM SPSS Statistics 24, NCSS2020. Для сравнения качественных данных использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса и двусторонний точный критерий Фишера. Сила связи между качественными признаками определялась по уровню критерия V Крамера. Количественные данные обрабатывались с помощью следующих критериев: при сравнении двух независимых переменных рассчитывался U-критерий Манна-Уитни, а при сравнении трех независимых переменных – H-критерий Краскела-Уоллиса. Результаты представлялись в виде Me [QL; QU], где Me – медиана, QL – нижний квартиль, QU – верхний квартиль. Для оценки взаимосвязи между количественными признаками рассчитывался коэффициент ранговой

корреляции Спирмена. При проверке вероятности нулевой гипотезы критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05 во всех случаях.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Дети были сопоставимы между собой по возрасту ( $p=0,850$ ) и полу ( $p=0,625$ ). Во всех группах отмечалось незначительное преобладание мальчиков – 36 (60%), 32 (53%) и 31 (52%) человек в основной группе, группе сравнения и контрольной группе соответственно. Анализ анамнестических данных у детей, рожденных недоношенными, показал, что совокупность множества факторов привела к тому, что большинство детей было рождено в состоянии асфиксии. У детей основной группы установлено, что чем меньше был гестационный возраст ( $r=0,72$ ;  $p<0,05$ ) и масса тела при рождении ( $r=0,58$ ;  $p<0,001$ ), тем ниже была оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни. Данной взаимосвязи у детей группы сравнения не наблюдалось ( $r=0,36$ ;  $p>0,05$ ). Дети, сформировавшие БЛД, имели тенденцию к более частой потребности в переводе на вспомогательную вентиляцию легких в родильном зале ( $p=0,062$ ), а, следовательно, чаще переносили тяжелую асфиксию в родах. Заболеваемость в периоде новорожденности связана с гестационным возрастом и массой тела при рождении: уменьшение гестационного возраста ( $p=0,005$ ) и массы тела при рождении ( $p<0,001$ ) увеличивает риск развития у ребенка БЛД. Ожидаемым результатом явилось подтверждение факта, что на краткосрочные исходы со стороны респираторной системы в периоде новорожденности (БЛД или РДС) влияет длительность нахождения на вспомогательной вентиляции легких ( $p<0,001$  для СРАР и  $p=0,002$  для ИВЛ через интубационную трубку соответственно).

При оценке антропометрических данных обнаружено, что у детей, рожденных недоношенными, в старшем возрасте чаще диагностирована задержка физического развития в сравнении с группой контроля ( $p<0,001$ ) – Рисунок 2. Наиболее часто встречалось сочетание низкорослости и дефицита веса (у 10 (17%) детей основной группы и 10 (17%) детей группы сравнения).

Не было зарегистрировано различий в частоте встречаемости вредных привычек, а именно курения ( $p=0,297$ ), а также аллергических заболеваний ( $p=0,704$ ) среди ближайших родственников детей, включенных в исследование.

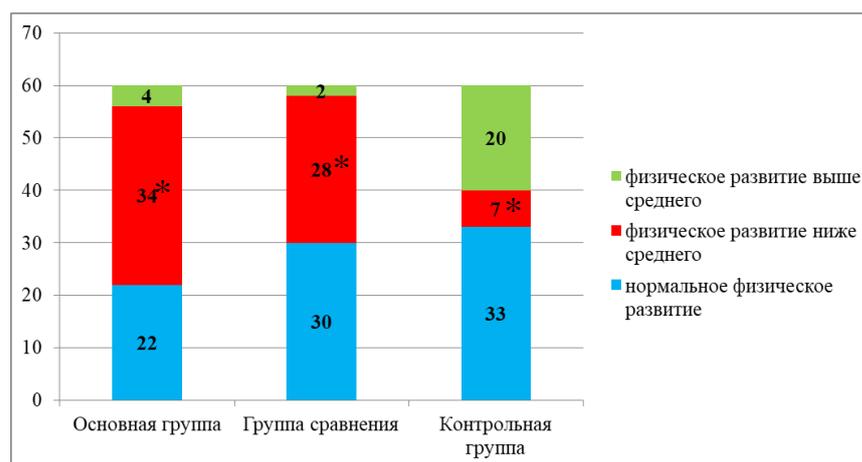


Рисунок 2 – Физическое развитие детей основной группы, группы сравнения и контрольной группы, абс. (примечание:  $p - \chi^2$  Пирсона, \* –  $p < 0,05$ , различия между группами значимы)

Во время сбора анамнеза у детей оценивалась частота острых респираторных заболеваний (ОРЗ) за год, а также симптомы, которыми они проявлялись. Среди детей всех групп не было отличий в частоте возникновения ОРЗ в течение года ( $p > 0,05$ ). Наиболее часто дети всех групп болели ОРЗ 1 раз в полгода. Данную частоту ОРЗ отметили 19 (42%) детей основной группы и по 15 (25%) детей группы сравнения и контрольной группы. Среди наиболее частых клинических проявлений ОРЗ дети и их родители отмечали кашель и насморк. У детей с БЛД в анамнезе по сравнению с детьми из группы сравнения и контрольной группы чаще встречалась острая патология нижних дыхательных путей, а именно пневмония ( $n=18$ ,  $p < 0,001$ ) и обструктивный бронхит ( $n=17$ ,  $p < 0,001$ ). Терапия, используемая для лечения ОРЗ, соответствовала наиболее часто встречающимся симптомам ОРЗ у детей исследуемых групп. При этом существенных отличий по частоте использования определенных препаратов не выявлено ( $p > 0,05$ ).

При объективном исследовании в группе контроля патологических изменений не выявлено. В основной группе и группе сравнения наиболее часто отмечались изменения со стороны верхних дыхательных путей: при риноскопии отек слизистой носа (18 (30%) и 7 (12%) детей соответственно). Кроме этого, встречалась неяркая гиперемия задней стенки глотки (20 (33%) и 10 (17%) детей соответственно). Признаки хронической гипоксии не наблюдались ни у одного ребенка. В основной группе у 2 (3%) детей, которым впоследствии был выставлен диагноз «Рецидивирующий бронхит», при осмотре отмечался коробочный оттенок перкуторного звука, у 3 (5%) детей выслушивалось незначительное ослабление дыхания (двоим из них в результате обследования выставлен диагноз «Бронхиальная астма»), у 1 (2%) ребенка с ДЦП выслушивались хрипы

проводного характера. В группе сравнения при перкуссии изменений не выявлено, при аускультации лишь у 1 (2%) ребенка с ДЦП выслушивались хрипы проводного характера.

Оценка клинического состояния органов дыхания у детей основной группы и группы сравнения показала, что дети, перенесшие БЛД, чаще имели неблагоприятные последствия со стороны органов дыхания ( $p=0,003$ ) – Рисунок 3. Среди патологии респираторной системы у детей основной группы и детей группы сравнения регистрировались преимущественно рецидивирующий бронхит ( $n=17$  и  $n=8$  в каждой группе соответственно) и бронхиальная астма ( $n=10$  и  $n=7$  в каждой группе соответственно). При этом у детей основной группы отмечена тенденция к более частому формированию рецидивирующего бронхита по сравнению с детьми группы сравнения ( $p=0,012$ ).

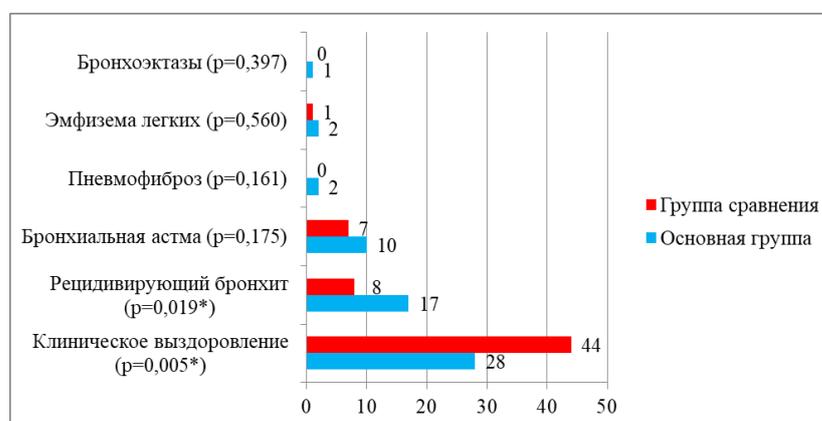


Рисунок 3 – Заболевания органов дыхания у детей старше трех лет основной группы и группы сравнения, абс. (примечание:  $p$  – двусторонний точный критерий Фишера, \* –  $p<0,05$ , различия между группами значимы)

При оценке состояния респираторного здоровья детей основной группы и группы сравнения с учетом их массы тела при рождении, была отмечена тенденция к большей частоте формирования патологии органов дыхания в старшем возрасте у детей, рожденных с очень низкой массой тела и перенесших БЛД ( $p=0,076$ ). В связи с этим было проведено сопоставление частоты встречаемости заболеваний легких у детей, рожденных с массой менее 1500 грамм и более 1500 грамм. При этом обнаружено, что дети основной группы с массой при рождении менее 1500 грамм чаще развивали неблагоприятные последствия в старшем возрасте по сравнению с детьми группы сравнения ( $p=0,008$ ). Между сопоставляемыми признаками отмечена связь средней силы (критерий V Крамера 0,290) – Таблица 1.

Таблица 1 – Состояние органов дыхания детей основной и группы сравнения в зависимости от массы тела при рождении, абс.

Исходы	Клиническое выздоровление		Патология органов дыхания	
	Менее 1500г	Более 1500г	Менее 1500г	Более 1500г
Основная группа (n=60)	23	5	27	5
Группа сравнения (n=60)	27	16	9	8
p	0,008*	0,451	0,008*	0,451

*Примечание:* p – двусторонний точный критерий Фишера (основная группа - группа сравнения, соответственно массе при рождении), \* –  $p < 0,05$ , различия между группами значимы

При оценке состояния респираторного здоровья детей с учетом их гестационного возраста было отмечено, что дети основной группы, рожденные раньше 32 недели гестации, чаще формировали заболевания легких в старшем возрасте (Таблица 2). Между сопоставляемыми признаками также отмечена связь средней силы (критерий V Крамера 0,345).

Таблица 2 – Состояние органов дыхания детей основной и группы сравнения в зависимости от гестационного возраста, абс.

Исходы	Клиническое выздоровление		Патология органов дыхания	
	22-31 недели	32-34 недели	22-31 недели	32-34 недели
Основная группа (n=60)	24	4	29	3
Группа сравнения (n=60)	31	13	8	8
p	0,002*	1,000	0,002*	1,000

*Примечание:* p – двусторонний точный критерий Фишера (основная группа - группа сравнения, соответственно гестационному возрасту), \* –  $p < 0,05$ , различия между группами значимы

Влияния тяжести БЛД на формирование заболеваний органов дыхания в старшем возрасте установлено не было ( $p=0,184$ ). Также не было установлено роли введения препаратов экзогенного сурфактанта в родильном зале на долгосрочные последствия перенесенной БЛД ( $p=1,000$ ). Не все дети или их законные представители смогли предоставить информацию о длительности постоянной ингаляционной терапии после выписки из отделений второго этапа. На основании имеющихся данных был проведен анализ влияния регулярной базисной терапии на состояние органов дыхания в старшем возрасте. Отмечено, что дети, не получавшие терапию или получавшие ее нерегулярно, чаще имели неблагоприятные последствия со стороны органов дыхания в старшем возрасте по сравнению с детьми, которые использовали ингаляционные

глюкокортикостероиды (ИГКС) регулярно ( $p=0,017$ ). Между изучаемыми признаками отмечалось наличие относительно сильной связи (критерий  $V$  Крамера 0,430). При этом длительность постоянной ингаляционной терапии (до года, до двух лет или до трех лет) не оказывала влияния на развитие патологии органов дыхания ( $p=0,570$ ).

Оценивая гендерные различия, прослеживается взаимосвязь в развитии неблагоприятных последствий со стороны органов дыхания у девочек основной группы при сопоставлении с девочками группы сравнения (Рисунок 4). В основной группе влияния принадлежности к определенному полу на течение БЛД не отмечено ( $p=0,297$ ). Также как и не было различий в частоте формирования патологии органов дыхания среди мальчиков основной группы и группы сравнения ( $p=0,179$ ).

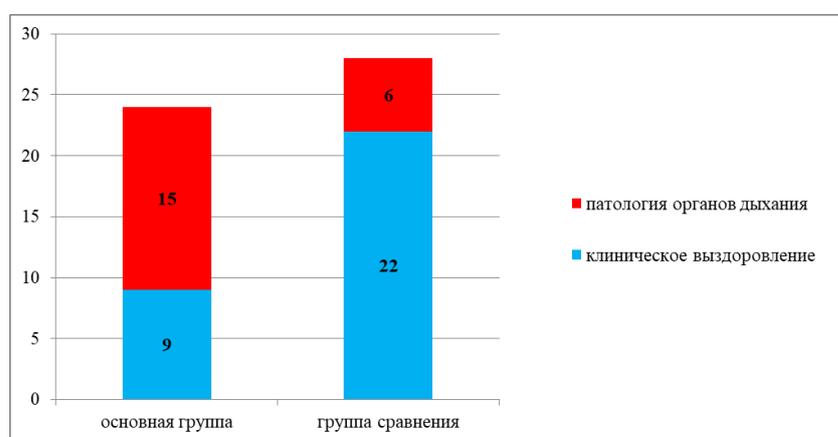


Рисунок 4 – Состояние органов дыхания у девочек основной и группы сравнения, абс. (примечание:  $p$  – двусторонний точный критерий Фишера,  $p<0,05$ , различия между группами значимы)

Средний возраст детей, выполнивших спирометрию, составил  $9,0\pm 3,2$  лет,  $10,4\pm 3,2$  лет и  $12,0\pm 4,1$  лет в каждой группе соответственно. Обращал на себя внимание факт неспособности многих детей в возрасте 6-9 лет осуществить дыхательные маневры спирометрии в силу инфантильности психики. При невозможности достоверно интерпретировать результаты спирограммы из-за неверной техники выполнения дыхательных маневров, исследования не учитывались при проведении анализа полученных результатов. При проведении оценки ФВД отмечено, что дети, рожденные недоношенными, с одинаковой частотой имеют вентиляционные нарушения в сравнении с детьми контрольной группы (Таблица 3). Учитывая различные исходы со стороны органов дыхания у детей, рожденных недоношенными, научный интерес представлял вопрос зависимости ФВД от состояния респираторной системы. Различия показателей ФВД у детей с клиническим выздоровлением и с формированием патологии органов дыхания в старшем возрасте не зарегистрированы ( $p=1,000$ ). Следовательно, можно говорить о том,

что недоношенность сама по себе оказывает влияние на снижение функции легких в старшем возрасте.

Таблица 3 – Показатели спирометрии детей основной группы, группы сравнения и контрольной группы, Me [QL; QU]

Показатель	Основная группа (n=18)	Группа сравнения (n=16)	Контрольная группа (n=25)	1) p	2) p
ЖЕЛ, %	84,5 [75,0; 94,0]	84,0 [76,5; 99,5]	93,0 [90,0; 105,0]	0,011*	1,000
ФЖЕЛ, %	84,0 [71,0; 91,0]	81,0 [77,5; 96,5]	91,0 [89,0; 101,0]	0,011*	1,000
ОФВ <sub>1</sub> , %	84,5 [69,0; 96,0]	78,5 [76,0; 99,5]	97,0 [94,0; 101,0]	0,001*	1,001
ПСВ, %	83,0 [74,0; 98,0]	88,0 [82,5; 102,5]	111,0 [98,0; 124,0]	<0,001*	1,000

*Примечание:* 1) p – критерий Краскела-Уоллиса (основная группа, группа сравнения, контрольная группа), 2) p – U-критерия Манна-Уитни (основная группа и группа сравнения); \* –  $p < 0,05$ , различия между группами значимы

Анализ компьютерных томограмм, полученных при проведении МСКТ, показал, что патологические изменения легочной ткани чаще регистрировались в основной группе ( $p=0,012$ ). Среди патологических изменений чаще встречались неравномерность пневматизации легочной ткани за счет участков повышенной воздушности и в ряде случаев чередование ее с пониженной воздушностью, что косвенно подтверждало наличие бронхиальной обструкции, а также плевропульмональные тяжи, как проявление пневмофиброза, которые описаны в одном или обоих легких (Рисунок 5).

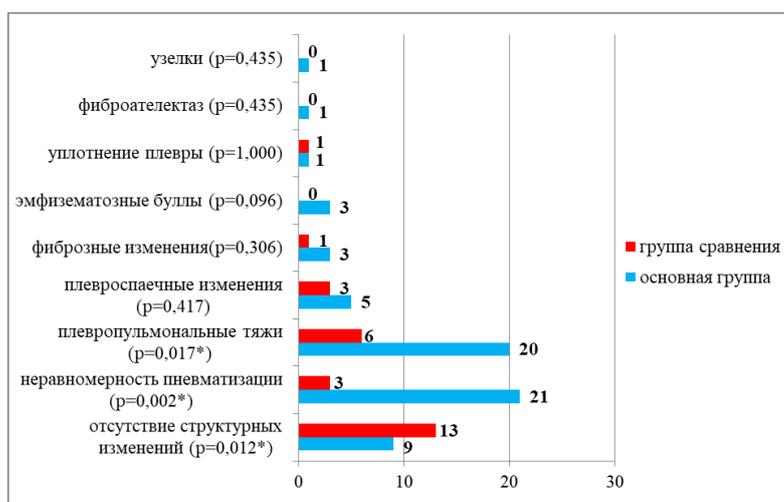


Рисунок 5 – Структура изменений, выявленных при МСКТ исследовании у недоношенных детей старше трех лет основной группы и группы сравнения, абс. (примечание: p – двусторонний точный критерий Фишера, \* –  $p < 0,05$ , различия между группами значимы)

Обследованным пациентам проводилось генетическое исследование венозной крови, при котором определялись генотипы SOD2 и GCLC. Кроме этого была изучена активность ферментов супероксиддисмутазы и глутатиона. Учитывая, что нормы активности изучаемых ферментов для детей в настоящее время не разработаны, было принято решение оценивать их по диапазону активности между 10 и 90 перцентилем в зависимости от уровня, выявленного у детей контрольной группы с гомозиготным носительством аллелей изучаемых генов. У детей, имевших гомозиготное носительство аллелей SOD2 rs1141718 T58T, rs11575993 C60C и rs4880 C47C, определен диапазон активности марганцевой супероксиддисмутазы. Медиана активности фермента составила 2,07 ЕД/мл, 10 перцентиль определен на уровне 1,15 ЕД/мл, 90 перцентиль – 2,65 Ед/мл. Диапазон активности восстановленного и окисленного глутатиона определен у детей, имевших гомозиготное носительство аллеля GCLC rs17883901 C129C. Медиана активности восстановленной формы фермента составила 6,19 мкмоль/л, 10 перцентиль определен на уровне 4,06 мкмоль/л, 90 перцентиль – 9,19 мкмоль/л. Медиана активности окисленной формы составила 3,10 мкмоль/л, 10 перцентиль определен на уровне 2,12 мкмоль/л, 90 перцентиль – 4,59 мкмоль/л. Значимых отличий уровня активности ферментов в зависимости от выявленных аллельных вариантов изучаемых генов в исследуемых группах не установлено.

У всех обследованных пациентов установлена сопоставимая частота встречаемости различных аллелей SOD2 (Таблица 4).

Таблица 4 – Полиморфизм гена SOD2 у обследованных детей, абс.

Полиморфизм	Аллельный вариант	Основная группа (n=60)	Группа сравнения (n=60)	Контрольная группа (n=60)	p
rs1141718	T58T	59	58	60	0,368
	T58C	1	2	0	
rs11575993	C60C	60	60	60	1,000
	C60T	0	0	0	
rs4880	C47C	8	15	20	0,368
	C47T	32	32	26	
	T47T	20	13	14	

*Примечание:* p – Н-критерий Краскела-Уоллиса,  $p > 0,05$ , различия между группами не значимы

Аллельный вариант SOD2 rs1141718 T58T был выявлен у подавляющего большинства детей. Генотип SOD2 rs11575993 C60C был выявлен у всех обследованных детей.

Среди аллельных вариантов SOD2 rs4880 наибольший интерес представлял вариант С47Т. Данный полиморфизм не оказывал влияния на формирование краткосрочных респираторных исходов ( $p=0,570$ ). Однако при сопоставлении данного полиморфизма с последствиями перенесенных заболеваний дыхательной системы в неонатальном периоде установлено, что он может служить предиктором формирования неблагоприятных исходов ( $p=0,044$ ): патология органов дыхания встречалась у 19 (59%) детей основной группы против 9 (28%) детей группы сравнения. Это подтверждалось и при сопоставлении полученного генотипа с патологическими изменениями легочной паренхимы по данным МСКТ-исследования ( $p=0,030$ ). При этом отмечена тенденция к более частому формированию рецидивирующего бронхита у детей с генотипом SOD2 rs4880 С47Т, перенесших БЛД ( $p=0,045$ ). При наличии данного полиморфизма у детей основной группы, рожденных с массой менее 1500 грамм, патологические изменения со стороны органов дыхания возникали в 2,97 раза чаще, чем у детей группы сравнения (95% ДИ: 1,18-7,48).

Ассоциации генотипов SOD2 rs4880 С47С и Т47Т с развитием патологии органов дыхания у детей с БЛД в анамнезе установлено не было (критерий Фишера,  $p=0,371$  и  $p=0,277$  для каждого аллельного варианта соответственно).

В отношении полиморфизмов гена GCLC также была установлена сопоставимая частота встречаемости различных аллельных вариантов у обследованных больных (Таблица 5). Аллельный вариант С129С у детей основной группы был ассоциирован с развитием патологии органов дыхания ( $p=0,007$ ), наиболее частой из которых диагностировался рецидивирующий бронхит (14 (23%) случаев в основной группе против 5 (8%) в группе сравнения,  $p=0,018$ ).

Таблица 5 – Полиморфизм rs17883901 гена GCLC у детей основной группы и группы сравнения, абс.

Полиморфизм GCLC rs17883901	Основная группа (n=60)	Группа сравнения (n=60)	Контрольная группа (n=60)	Критерий Краскела-Уоллиса, p
С129С	54	50	49	0,368
С129Т	6	9	11	
Т129Т	0	1	0	

*Примечание:*  $p>0,05$ , различия между группами не значимы

По результатам обследования можно предположить отсутствие протективного влияния генотипов SOD2 Т58Т, С60С и GCLC С129С на органы дыхания у детей с БЛД в

анамнезе. Напротив, они могут быть ассоциированы с развитием патологии органов дыхания у детей с БЛД в анамнезе.

Для разработки персонифицированного алгоритма ранней диагностики исходов БЛД была построена математическая модель, позволяющая рассчитать вероятность выздоровления пациентов после перенесенной БЛД. В качестве основных предикторов использовались показатели, у которых модуль коэффициента корреляции Спирмена по отношению к признаку «выздоровление» был не менее 0,10. В соответствии с полученными значениями коэффициентов регрессии, наличие таких факторов, как мужской пол, неинвазивная вентиляция легких методом постоянного положительного давления через носовые канюли, использование ИГКС в отделении реанимации и на амбулаторном этапе, неотягощенный наследственный анамнез по заболеваниям органов дыхания, а также концентрация глутатиона (GSH и GSSG) ниже 10 перцентиля увеличивали вероятность выздоровления после перенесенной БЛД. Напротив, такие факторы как женский пол, потребность в ИВЛ в отделении реанимации (независимо от параметров респираторной поддержки), отсутствие терапии ИГКС в отделении реанимации и на амбулаторном этапе, отягощенный наследственный анамнез по заболеваниям органов дыхания, а также уровень глутатиона (GSH и GSSG) выше 10 перцентиля снижали вероятность выздоровления.

На основании полученных данных была создана компьютерная программа, осуществляющая вычисления и размещенная на машиночитаемом носителе – «Программа для оценки респираторных последствий бронхолегочной дисплазии у детей PREDICTOR» (свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2020664503, 13.11.2020; заявка №2020663484 от 02.11.2020). Для проверки качества полученной математической модели проведен ROC-анализ с построением ROC-кривой. Площадь под ROC – кривой составила 0,74, то есть качество данной модели «хорошее». Чувствительность предложенной модели составила 71,8%, специфичность – 57,1%. В группу высокого риска формирования патологии органов дыхания в исходе БЛД следовало относить детей со значением  $Y \leq 50\%$ .

Таким образом, в ходе исследования выделены факторы повышенного риска формирования неблагоприятных последствий перенесенной БЛД, на основании которых разработана математическая модель. Полученная прогностическая модель создана для персонифицированного ведения детей с БЛД, находящихся на диспансерном учете, с целью снижения риска формирования неблагоприятных исходов у данной категории детей.

## ВЫВОДЫ

1. У детей, имеющих в анамнезе БЛД, чаще имеются патологические изменения со стороны органов дыхания по сравнению с детьми, перенесшими РДС без исхода в БЛД ( $p=0,003$ ). При этом отмечена тенденция к более частому формированию у них рецидивирующего бронхита ( $p=0,012$ ). Дети, рожденные недоношенными, в старшем возрасте с одинаковой частотой имеют нарушения функции внешнего дыхания ( $p=1,000$ ).

2. Аллельный вариант SOD2 C47T с одинаковой частотой встречается у детей всех исследуемых групп. У детей старшего возраста, перенесших БЛД и имеющих заболевания органов дыхания, данный полиморфизм регистрируется с более высокой частотой ( $p=0,024$ ).

3. Наличие таких факторов, как мужской пол, неинвазивная вентиляция легких методом постоянного положительного давления через носовые канюли, использование ИГКС в отделении реанимации и на амбулаторном этапе, неотягощенный наследственный анамнез по заболеваниям органов дыхания, а также концентрация глутатиона (GSH и GSSG) ниже 10 перцентиля увеличивают вероятность выздоровления после перенесенной БЛД.

4. Разработанная математическая модель, направленная на раннее выявление детей с риском формирования патологии органов дыхания в исходе перенесенной БЛД, дает возможность персонализированного наблюдения за детьми на амбулаторном этапе. На основании расчетов к группе риска относятся дети с вероятностью клинического выздоровления в исходе БЛД менее 50%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Тактика лечебно-профилактических мероприятий у детей с патологией органов дыхания в периоде новорожденности должна определяться с учетом риска развития неблагоприятных респираторных последствий.

Прогнозирование выздоровления пациентов после перенесенной БЛД рекомендуется выполнять с помощью программного обеспечения PREDICTOR («Программа для оценки респираторных последствий бронхолегочной дисплазии у детей»), свидетельство о государственной регистрации программы для электронно-вычислительных машин №2020664503).

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективой дальнейшей разработки темы диссертационного исследования является продолжение изучения факторов риска формирования неблагоприятных исходов

БЛД и РДС для перехода на персонафицированное оказание помощи детям. Использование разработанной математической модели прогнозирования вероятности выздоровления в исходе БЛД может быть использовано для разработки алгоритмов ведения детей, находящихся на учете у пульмонолога.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

#### **Статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ:**

1. Влияние полиморфизма гена GCLC на состояние антиоксидантной защиты у здоровых детей, проживающих в Омской области / Е. Б. Павлинова, И. А. Киршина, *Е. И. Курмашева*, Н. Ю. Власенко, А. Г. Мингаирова, О. А. Савченко, А. В. Индутный, Д. Г. Новиков // Пермский медицинский журнал. – 2019. – № 4 (36). – С. 33-38.

2. Возможности компьютерной томографии легких в диагностике исходов бронхолегочной дисплазии у детей, рожденных недоношенными / Е. Б. Павлинова, И. А. Киршина, Г. А. Сахипова, А. Ю. Горлина, О. А. Савченко, Н. Ю. Власенко, *Е. И. Курмашева*, Т. И. Сафонова, Т. В. Сафронова // Медицинский совет. – 2019. - № 11. – С. 28-32.

3. Роль полиморфизма rs4880 в формировании хронических заболеваний легких у недоношенных новорожденных / Е. Б. Павлинова, И. А. Киршина, *Е. И. Курмашева*, Н. Ю. Власенко, А. Г. Мингаирова, О. А. Савченко, А. В. Индутный, Д. Г. Новиков, Л. В. Горбунова // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 2. – С. 135; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29672> (дата обращения: 19.06.2020).

4. Отдаленные респираторные последствия заболеваний органов дыхания, возникшие в неонатальном периоде, у недоношенных детей / Е. Б. Павлинова, *Е. И. Курмашева*, И. А. Киршина, Н. Ю. Власенко, А. Г. Мингаирова, О. А. Савченко, А. А. Губич // Вестник СурГУ. Медицина. – 2020. – № 2. – С. 13-19.

#### **Публикации в других изданиях:**

5. Polymorphism 129 C/T of Glutamate Cysteine Ligase Catalytic Subunit Gene Could be Associated with Bronchopulmonary Dysplasia Development: Prospective Cohort Pilot Study / Е. В. Pavlinova, N. A. Geppe, I. A. Kirshina, O. A. Savchenko, *E. I. Karpeta* // EC Paediatrics. – 2018. – Vol. 7 (8). – P. 758-765.

6. Результаты спирографии у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе / Е. Б. Павлинова, Г. А. Сахипова, И. А. Киршина, О. А. Савченко, Н. Ю. Власенко, *Е. И.*

*Карнета* // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – № 4 (63). – С. 250-251.

7. Полиморфизм гена манганинсупероксиддисмутазы (MNSOD C47T) как предиктор неблагоприятных исходов бронхолегочной дисплазии у детей старше 3 лет / Е. Б. Павлинова, Н. Ю. Власенко, А. Г. Мингаирова, И. А. Киршина, О. А. Савченко, *Е. И. Курмашева* // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – № 4 (64). – С. 325-326.

8. Активность марганцевой супероксиддисмутазы у здоровых детей в зависимости от полиморфизма гена MNSOD / Е. Б. Павлинова, Н. Ю. Власенко, А. Г. Мингаирова, И. А. Киршина, О. А. Савченко, *Е. И. Курмашева*, Н. А. Полянская, В. И. Демченко // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – № 4 (64). – С. 227-228.

9. Роль генетических полиморфизмов в формировании патологии органов дыхания у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе / *Е. И. Курмашева*, Е. Б. Павлинова, И. А. Киршина // FORCIPE. – 2019. – № 2 (3). – С. 28-29.

10. Анализ изменений в легких в исходе бронхолегочной дисплазии у детей по данным компьютерной томографии / А. Ю. Горлина, Е. Б. Павлинова, И. А. Киршина, *Е. И. Курмашева* // Тезисы VII Международного конгресса и школы для врачей «Кардиоторакальная радиология». Онлайн, 10-11 апреля 2020. – С.14-15.

11. Полиморфизм гена манганинсупероксиддисмутазы (MnSOD C47T) как предиктор неблагоприятных исходов бронхолегочной дисплазии у детей старше трех лет / Е. Б. Павлинова, Н. Ю. Власенко, А. Г. Мингаирова, И. А. Киршина, О. А. Савченко, *Е. И. Курмашева* // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – Тезисы XIX российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. Онлайн, 20-22 октября 2020. – 2020. – Т. 65, № 4. – С. 309-310.

12. Contribution of manganese superoxide dismutase Ala16Val to the development of chronic respiratory pathology in children after bronchopulmonary dysplasia / E. Pavlinova, I. Kirshina, *E. Kurmasheva*, N. Vlasenko, A. Mingairova, O. Savchenko // European Respiratory Journal. – 2020. – Vol. 56., suppl. 64. – P. 4795. – DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.4795

### **Патенты, свидетельства о регистрации программ для ЭВМ**

1. Программа для оценки респираторных последствий бронхолегочной дисплазии у детей PREDICTOR. Павлинова Е.Б., Киршина И.А., Курмашева Е.И., Савченко О.А., Иванова Е.К. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2020664503, 13.11.2020. Заявка № 2020663484 от 02.11.2020. URL:

[https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips\\_servlet?DB=EVM&DocNumber=2020664503&TypeFile=html](https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet?DB=EVM&DocNumber=2020664503&TypeFile=html)

2. Заявка № 2020139320 от 01.12.2020 о регистрации и выдаче патента на изобретение «Способ прогнозирования респираторных последствий бронхолегочной дисплазии у детей».

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

БЛД – бронхолегочная дисплазия

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДЦП – детский церебральный паралич

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИГКС – ингаляционные кортикостероиды

ИФА – иммуноферментный анализ

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОРЗ – острое респираторное заболевание

ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за первую секунду

ПСВ – пиковая скорость выдоха

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РДС – респираторный дистресс-синдром

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

GCLC – каталитическая субъединица глутаматцистеинлигазы

Me – медиана

QL – нижний квартиль

QU – верхний квартиль

rs1141718 – полиморфизм гена марганцевой супероксиддисмутазы T58C

rs11575993 – полиморфизм гена марганцевой супероксиддисмутазы C60T

rs17883901 – полиморфизм гена каталитической субъединицы глутаматцистеинлигазы C129T

rs4880 – полиморфизм гена марганцевой супероксиддисмутазы C47T

SOD2 – марганцевая супероксиддисмутаза