

*На правах рукописи*

**ЖДАНОВИЧ ЕЛЕНА АНАТОЛЬЕВНА**

**ВОЗРАСТНАЯ ЭВОЛЮЦИЯ БИОМАРКЕРОВ ЛЕГОЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ И  
РЕСПИРАТОРНОГО СОПРОТИВЛЕНИЯ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ  
ДИСПЛАЗИЕЙ**

14.01.08 – педиатрия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь – 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России)

**Научный руководитель:**

**Фурман Евгений Григорьевич** - доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

**Официальные оппоненты:**

**Давыдова Ирина Владимировна** - доктор медицинских наук, зав. отделением восстановительного лечения детей раннего возраста с перинатальной патологией НИИ педиатрии ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России.

**Павлинова Елена Борисовна** - доктор медицинских наук, доцент, зав. кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

Защита состоится \_\_\_\_\_ марта 2017 г. в \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного совета Д 208.067.02 при ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, г. Пермь, 614000, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, г. Пермь, 614000, ул. Петропавловская, 26 и с авторефератом на сайтах [www.psmu.ru](http://www.psmu.ru) и [www.vak.ed.gov.ru](http://www.vak.ed.gov.ru).

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор медицинских наук, профессор

**Минаева Наталия Витальевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

В большинстве стран с доступной статистикой наблюдается рост недоношенности (H. Vlencowe et.al., 2012), которая является одним из основных предрасполагающих факторов развития бронхолегочной дисплазии (БЛД). Дети с разным сроком гестации, разной массой тела при рождении могут сформировать БЛД (Э. Банкалари, 2015). Именно комбинация предрасполагающих факторов играет решающую роль в реализации БЛД: степень недоношенности, определяющая глубину незавершенности процессов альвеологенеза и ангиогенеза, персистирующий воспалительный процесс в совокупности с инфекционной составляющей, жесткие параметры и продолжительная респираторная поддержка, высокий процент кислорода во вдыхаемой смеси, набор генетических полиморфизмов (P.R. Chess et.al., 2006; Е.Б. Павлинова, 2011; Л.Д. Панова, Э.Н. Ахмадеева, 2011; И.А. Беляева, И.В. Давыдова, 2012; М.А. Беляшова, Д.Ю. Овсянников, 2015).

Поддерживаемое хроническое воспаление легочной ткани при БЛД, а также недоразвитие альвеол и сосудистого русла приводит к активному синтезу огромного числа биомолекул (И.В. Давыдова, 2010; N. Koksai et.al., 2012; A. Bhandari, V. Bhandari, 2013; О.В. Лебедева, 2014). Среди белковых компонентов альвеолярной жидкости, анализируемой у недоношенных детей с БЛД и без данной патологии, в образцах преждевременно рожденных с БЛД были обнаружены фрагменты металлопротеиназы-3 (ММР3) (G. Vento et.al., 2006). В легких ММР3 секретируется внеклеточно эпителиальными клетками, альвеолярными макрофагами, фибробластами, а также эндотелиальными и гладкомышечными клетками сосудов. ММР3 играет важную роль в естественных процессах тканевого ремоделирования и патологических процессах в легких (P.T.G. Elkington et.al., 2006; С.М. Yamashita et.al., 2011; A. Davey et.al., 2011; О.Н. Потеряева, 2010). Известно, что фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкин- $1\beta$  (ИЛ- $1\beta$ ) являются двумя мощными индукторами синтеза металлопротеиназ (ММРs), в то время как интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) и интерлейкины -4 и -10 (ИЛ-4, ИЛ-10) могут подавлять синтез ММРs (V. Puntorieri, 2015; H.J. Rozycki, W. Zhao, 2014). Рядом исследователей установлена взаимосвязь между повышением в крови концентраций ИЛ- $1\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и развитием БЛД (N. Ambalavanan et.al., 2009; А.С. Панченко, 2015). Таким образом, в большинстве исследований изучается роль интерлейкинов и ММРs, как предикторов формирования или тяжести течения БЛД. В то время как данных о возрастной эволюции про- и противовоспалительных интерлейкинов во взаимосвязи с непрямым маркером фиброза - ММР3 у детей с данной патологией мы не нашли.

Известно, что бронхоспазм и гиперсекреция слизи лежат в основе бронхообструктивного синдрома, играющего важную роль в клинической картине периодов обострений БЛД (Е.Н. Охотникова, 2009). В свою очередь, возникновение бронхоспазма и гиперсекреции слизи может быть связано с неадекватной функцией  $\beta$ 2-адренорецептора - трансмембранного белка гладкомышечных клеток бронхов, нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов. Полиморфизмы кодирующего гена  $\beta$ 2-адренорецептора могут вносить вклад в развитие бронхообструкции в результате изменения структуры (замена аминокислоты) и физико-химических свойств белка-рецептора. Присутствие  $\beta$ 2-адренорецепторов на всех уровнях респираторного тракта было доказано с помощью радиографического картирования. Последние годы большое внимание уделяется генетическим полиморфизмам  $\beta$ 2-адренорецептора. Определена прогностическая и терапевтическая значимость возможных полиморфизмов  $\beta$ 2-адренорецептора у больных бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (N. Hizawa, 2009; G. Vacca, 2009). В литературных данных значения и частоты встречаемости замены аминокислоты аргинина на глицин в 16 положении (Arg16Gly) и глутамина на глутаминовую кислоту в 27 положении (Gln27Glu) гена  $\beta$ 2-адренорецептора (ADRB2) у детей с БЛД мы не нашли, что и явилось предметом нашего изучения.

Существующие в настоящее время методы оценки вентиляционной функции у детей раннего возраста сложны в применении и имеют ограничения в реальной клинической практике (Е.Ю. Басаргина, 2016; Е.Б. Павлинова, 2011; С.Р. Crie'e et.al., 2011). Поэтому необходим простой, информативный, скрининговый метод, позволяющий объективно подойти к оценке и мониторингу состояния функции внешнего дыхания (ФВД) и выявлению повышенной реактивности бронхов у детей с БЛД, что может помочь в обоснованном назначении ингаляционных стероидов и бронхолитиков; с другой стороны. На наш взгляд, таким методом может служить методика измерения респираторного сопротивления путем прерывания воздушного потока (Rint) и бронхолитическая проба (Rint Post). Данная неинвазивная методика не требует дорогостоящего оборудования, специально обученного персонала, кооперации с пациентом и легко интерпретируется.

Таким образом, многофакторность этиопатогенеза БЛД диктует нам необходимость учитывать весь комплекс составляющих этого заболевания: особенности клинической картины, состояние вентиляционной функции легких, выраженность процессов воспаления и фиброза, влияние генетических полиморфизмов на функцию  $\beta$ 2-адренорецептора, определяющего контрактильность дыхательных путей. Комплексное изучение отдельных составляющих, может дать целостное представление о течении заболевания, уточнить состояние вентиляционной функции и персонализировать терапию.

**Цель исследования:** изучить показатели ряда биомаркеров легочного повреждения и респираторного сопротивления с ответом на бронхолитик у детей с БЛД недоношенных в разных возрастных группах во взаимосвязи с наличием полиморфизмов гена  $\beta$ 2-адренорецептора и клиническими особенностями течения заболевания.

**Задачи исследования:**

1. Сравнить частоту встречаемости полиморфизмов Arg16Gly и Gln27Glu гена  $\beta$ 2-адренорецептора (ADRB2) у детей с БЛД и у здоровых детей.
2. Определить респираторное сопротивление (Rint) и ответ на бронхолитик (Rint Post) у детей с БЛД в разные возрастные периоды.
3. Установить показатели ряда биомаркеров: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-10 и непрямого маркера фиброза – MMP3 у детей с БЛД в разные возрастные периоды.
4. Определить взаимосвязь между клиническими особенностями течения БЛД, респираторным сопротивлением, ответом на бронхолитик и наличием полиморфизмов Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2.

**Научная новизна исследования**

Впервые изучена частота встречаемости полиморфизмов Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2 у детей с БЛД и у здоровых детей.

Впервые определено респираторное сопротивление методом Rint и показатель Rint Post (после ингаляции бронхолитика) у недоношенных детей с БЛД в разные возрастные периоды.

Изучены уровни провоспалительного интерлейкина - ИЛ-1 $\beta$ , противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) и непрямого маркера фиброза – металлопротеиназы 3 (MMP3) в разные возрастные периоды.

**Практическая значимость работы**

Предложен метод оценки вентиляционной функции при БЛД путем определения респираторного сопротивления и ответа на бронхолитик с помощью техники Rint/ Rint Post. Данный подход может применяться в качестве скринингового метода первой линии для оценки и мониторинга функции внешнего дыхания в раннем детском возрасте у недоношенных детей с БЛД. Определено пограничное значение респираторного сопротивления методом Rint, которое может указывать на патологию.

Установлена неоднородность уровней биомаркеров легочного повреждения при БЛД, которая характеризует активность воспаления, процессов ремоделирования и особенности течения этого заболевания. Установлено, что повышенный уровень ИЛ-10 в 10 и более раз, совместно с повышенным значением MMP3 в 2 и более раз являются маркерами неблагоприятного течения БЛД. Это необходимо учитывать при прогнозе заболевания и коррекции терапии.

Выявление полиморфизмов Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2 у пациентов с БЛД ассоциировано с особенностями течения данного заболевания и может быть связано с рефрактерностью к бронхолитической терапии.

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

1. Полиморфизм Gln27Glu гена  $\beta$ 2-адренорецептора встречается у недоношенных с БЛД в 3 раза чаще, чем у здоровых детей, причем всегда в сочетании с Arg16Gly в обеих группах.
2. Сопротивление дыхательных путей в группе детей с БЛД снижается с возрастом ребенка, при этом сохраняется повышенная реактивность бронхов.
3. Отмечается неоднородность показателей ИЛ-10 и непрямого маркера фиброза -MMP3 у недоношенных детей с БЛД в разные возрастные периоды.
4. Полиморфизмы Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2 ассоциируются с особенностями течения БЛД и могут влиять на восприимчивость  $\beta$ 2-адренорецептора к  $\beta$ 2-агонистам.

### **Апробация результатов**

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на XIV и XV Российских конгрессах «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2015, 2016), Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии в Приволжском Федеральном округе» (Казань, 2016), Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы заболеваний органов дыхания у детей и подростков» (Ярославль, 2015), постерной сессии международного конгресса Европейского Респираторного Общества (Амстердам, 2015), научно-практической конференции «Избранные вопросы педиатрии» (Пермь, 2015).

**Публикации по теме диссертации:**

По материалам диссертационного исследования опубликовано 8 работ, в том числе 4 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 2 публикации в изданиях, индексируемых в базе Scopus.

**Внедрение результатов работы в практику**

Полученные результаты диссертационного исследования используются в отделении пульмонологии ГБУЗ ПК «Краевой детской клинической больницы» города Перми, в отделении недоношенных ГБУЗ ПК «ДКБ №13» г. Перми.

Полученные данные о БЛД недоношенных применяются в образовательном процессе на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера» Минздрава России.

**Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 106 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций.

Работа содержит 22 рисунка, 15 таблиц, 2 клинических примера, 1 приложение. Библиографический список содержит 136 источников, из них 48 отечественных и 88 зарубежных авторов.

**Связь работы с научными программами, собственнй вклад автора**

Работа выполнена в соответствии с планом НИР ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (Номер государственной регистрации темы 115030310057). Диссертационная работа выполнялась в рамках реализации государственного задания Министерства здравоохранения России на осуществление научных исследований и разработок по теме "Разработка новых подходов оценки состояния функции внешнего дыхания у детей, родившихся с экстремально низкой массой тела". Автором изучена научная литература, лично осуществлен анализ медицинской документации, разработана анкета, проведено анкетирование родителей, осмотрены дети на этапе исследования, осуществлено взятие образцов крови на фильтровальную бумагу для генетического обследования, сбор и заморозка сыворотки для ИФА, проведение методики Rint на выдохе в исходном состоянии и через 20 минут после пробы с бронхолитиком. Автором лично статистически обработан и проанализирован полученный материал, подготовлены публикации.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Работа выполнена в 2014-2016 гг. на кафедре факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (ректор – д.м.н., профессор И.П. Корюкина), на базе ГБУЗ ПК "Краевой детской клинической больницы" г. Перми (главный врач - д.м.н., Д.В. Антонов), Пермского краевого специализированного дома ребенка №5 (заведующая - И.Ю. Батюкова), центра здоровья ГБУЗ ПК «Городской детской клинической поликлиники №2» (руководитель центра - к.м.н. Т.И. Кирьянова).

Дизайн исследования основан на проведении открытого выборочного поперечного исследования у 119 детей. 40 недоношенных детей с БЛД со скорректированным возрастом (СВ) от 0 до 21 месяца составили основную группу. 79 здоровых детей - 2 группы сравнения: 1-ю группу сравнения по двум полиморфизмам (Arg16Gly и Gln27Glu) гена  $\beta$ 2-адренорецептора (ADRB2) составили 59 практически здоровых детей в возрасте от 3 до 9 лет; 2-ю группу сравнения по биомаркерам и респираторному сопротивлению составили здоровые доношенные дети в возрасте от 8 месяцев до 2 лет (n=20).

Отбор детей в основную группу проводился согласно установленным критериям включения:

- недоношенные дети со скорректированным возрастом (СВ) от 0 до 21 месяца, находящиеся в условиях стационара или дома ребенка;
- установленный диагноз БЛД недоношенных разной степени тяжести в период обострения и ремиссии. Форма и степень тяжести БЛД каждого из обследуемых пациентов были определены согласно критериям, прописанным в руководстве для практических врачей (Алтунин В.В., Антонов А.Г. и др., 2013);
- наличие информированного согласия родителей и опекунов на обследование их детей;

Критерии исключения из основной группы:

- БЛД доношенных;
- недоношенные дети без БЛД;
- недоношенные дети с БЛД в сочетании с грубыми пороками развития сердечнососудистой системы и трахеобронхиального дерева.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



## Дизайн исследования

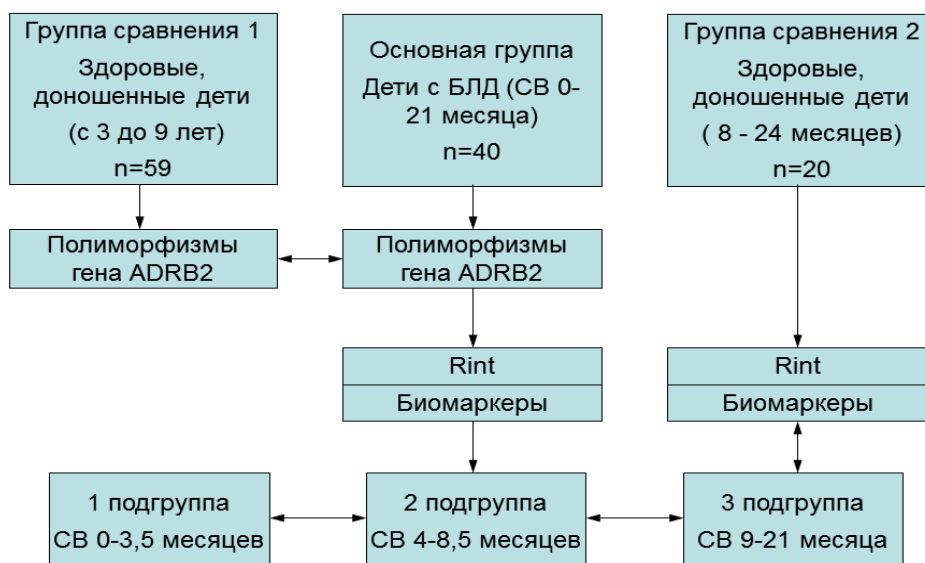


Рисунок 1. Дизайн исследования

Изучение анамнеза у детей групп сравнения осуществлялось по историям развития, у детей основной группы - по историям болезни стационарного больного и с помощью специально разработанной анкеты-опросника. Всем детям было проведено физикальное обследование. В программу иммунологического обследования входило определение уровней интерлейкинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-10 и непрямого маркера фиброза - MMP3 в сыворотке крови. Забор крови осуществлялся по стандартной методике - из кубитальной вены, в стерильных условиях, в дальнейшем кровь центрифугировалась и сыворотка замораживалась при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Срок хранения образцов не превышал 6 месяцев. Из анализа удалялись гемолизированные, липемичные, мутные образцы. Уровень ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-10 определяли с помощью тест-систем производства ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ» (Россия, Новосибирск) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для количественного определения уровня MMP3 использовался диагностический набор «Human MMP3 ELISA» (Invitrogen Corporation, USA, California). Иммунологические реакции были поставлены на базе Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН г. Пермь (зав. лабораторией - д.м.н., С.В. Гейн). Антиген респираторно-синцитиального вируса (РСВ) в назальном секрете определялся иммунохроматографическим экспресс-методом с помощью экспресс-набора «Vegal» (Франция). Определение двух однонуклеотидных полиморфизмов Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2 осуществлялось в лаборатории ЗАО «Синтол» г. Москва методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на оборудовании Real-time CFX96 C1000 Touch, Bio-Rad. Объектом исследования послужили образцы крови на

фильтровальной бумаге. Выделение ДНК из образцов крови на фильтровальной бумаге проводилось с использованием набора «ДНК-экстран-1» (фирма «Синтол», Россия). Для определения сатурации (SaO<sub>2</sub>), насыщения крови кислородом, использовали пульсоксиметр со специальным гибким многоцветным датчиком. Исследование сопротивления дыхательных путей проводилось техникой прерывания воздушного потока (Rint) на устройстве «MicroRint» (MicroMedical UK) на выдохе в исходном состоянии и после пробы с бронхолитиком (Rint Post). Результат теста Rint вычислялся автоматически и визуализировался в абсолютных цифрах на экране в виде показателя baseline resistance (kPa/l/s) – это давление в момент кратковременного перекрытия воздухоносных путей клапаном датчика. Для расчета должностного показателя baseline resistance (kPa/l/s) дыхательных путей с учетом роста ребенка использовали формулу:  $1,275 - 0,006 \times \text{рост (см)}$ , а затем рассчитывали процент от должностного показателя. За норму принимали показатель сопротивления дыхательных путей до 101% согласно стандарту Меркуса. Для оценки обратимости обструкции проводили пробу с беродуалом. Оценивали пробу через 20 минут с повторным проведением Rint. Пробу с бронхолитиком (беродуалом) считали положительной при снижении исходного показателя (baseline resistance) более чем на 12% (по аналогии со спирографией).

Тест проводился в положении ребенка на руках в горизонтальном положении, либо лежа в кроватке (при СВ до 1 года), а также сидя на коленях (при СВ старше 1 года). Для проведения метода использовались специальные маски с плотно прилегающими краями разных размеров и одноразовые фильтры. При неадекватной реакции ребенка на обследование: крик, плач, задержка дыхания - результат исследования не учитывался. У детей до 1 года проще и информативнее было осуществлять методику во сне.

Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики и корреляционного анализа с помощью пакета программ Statistica 10 и была выражена в случае нормального распределения признака в виде средней арифметической и ее стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), в случае ненормального распределения в виде медианы и интерквартильного интервала ( $Me[10;90]$ ). Проверка параметров на нормальность осуществлялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Для сравнения независимых выборок по количественным признакам использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Определение различий между качественными признаками проводили с использованием критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ), Мак-Немара (McNemar). Различия показателей считались статистически значимыми при уровне ошибки  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена

(r). Связь между значениями оценивалась по силе связи: сильная при  $r > |0,7|$ , средняя -  $|0,3| < r < |0,7|$ , слабая -  $r < |0,3|$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе детей с БЛД мальчики преобладали (60%) над девочками (40%), что подтверждает литературные данные (Д.Ю. Овсянников, 2010). Дети родились со сроком гестации от 23 до 34 недель (средний срок гестации  $27,7 \pm 2,7$  недели), причем 30 детей (75%) – глубоко недоношенными (со сроком гестации  $\leq 28$  недель). Масса тела при рождении составила от 640 до 1810 граммов (среднее значение  $1091 \pm 336,9$  г), половина обследованных детей (52,5%,  $n=21$ ) имела ЭНМТ при рождении.

Диагноз БЛД недоношенных средней и тяжелой степени тяжести встречался с равной частотой – в 40% и в 42,5% случаев соответственно, легкая степень тяжести отмечалась в 17,5 % случаев. Доли пациентов, у которых регистрировалась новая и классическая формы, составили 45% и 55% соответственно. 50% детей с БЛД поступили в стационар в обострении ( $n=20$ ). Каждый третий ребенок из основной группы (32,5%,  $n=13$ ) на момент обострения нуждался в кислородотерапии: 5 детей находились на СРАР в отделении реанимации и неотложной терапии (ОРИНТ), еще 8 детей получали кислород через маску в пульмонологическом отделении. Обследование детей, поступивших в обострении, проводилось в период стабилизации общего состояния, в отсутствии катаральных явлений, при возможности спонтанного дыхания, нормализации сатурации и аускультативной картины в легких.

При анализе историй болезни обращал на себя внимание осложненный акушерско-гинекологический анамнез (ОАГА) у 77,5% матерей, дети которых сформировали БЛД. Так у 45% матерей было 2 и более медицинских аборта в анамнезе, у четверти женщин ранее наблюдались преждевременные роды и/или замершая беременность, многоплодная беременность при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО), преэклампсия/эклампсия. При изучении неонатального периода в группе детей с БЛД было выявлено, что все дети в 100% случаев имели перинатальное поражение центральной нервной системы (ПП ЦНС). В 60% случаев ( $n=24$ ) ПП ЦНС тяжелой степени тяжести (синдром угнетения и внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) III-IV степени). У 100% детей с ЭНМТ ( $n=21$ ) была диагностирована ретинопатия недоношенных 2-3 степени и анемия тяжелой степени, потребовавшая гемотрансфузий. Также у 100% детей регистрировалась внутриутробная инфекция (ВУИ) с поражением разных систем органов (кардиты, менингиты, гепатиты, пневмонии, сепсис), причем среди возбудителей выявляли цитомегаловирус (ЦМВ),

токсоплазмы, уреоплазмы, хламидии, вирус простого герпеса (ВПГ). Диагноз внутриутробной пневмонии имели 70% (n=28) из преждевременно родившихся детей.

Средняя величина SaO<sub>2</sub> в группе с БЛД составила 95,8±2,6% и колебалась от 90% до 99%, причем в подгруппе у детей, поступивших в обострении, средний показатель SaO<sub>2</sub> был равен 93,4±2,2%, вне обострения - 97,2±1,2%.

Для оценки респираторного сопротивления, ответа на бронхолитик (Rint/ RintPost) и значений биомаркеров легочного повреждения у детей с БЛД в разные возрастные периоды, нами были выделены 3 подгруппы в зависимости от СВ. Первую (1) подгруппу составили 11 детей со СВ на момент обследования от 0 до 3,5 месяцев, во вторую (2) подгруппу вошли 12 детей со СВ 4 до 8,5 месяцев и третью (3) подгруппу составили 17 детей со СВ от 9 до 21 месяца. Характеристика подгрупп детей с БЛД в разные возрастные периоды представлена в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика подгрупп детей с БЛД в разные возрастные периоды

	1 подгруппа, СВ от 0 до 3,5 месяцев, n=11	2 подгруппа, СВ от 4 до 8,5 месяцев, n=12	3 подгруппа, СВ от 9 до 21 месяца, n=17	Медианный тест для независимых групп / $\chi^2$ , McNemar (для долей)
Гестационный возраст, М±σ, недели	27,9±3,6	27,0±2,3	28,0±2,5	p=0,2
Масса при рождении, М±σ, граммы	1080±421	991±264	1255±478	p=0,5
SaO <sub>2</sub> на момент обследования, М±σ, %	94±3,1	95,7±1,95	97,2±1,3	p=0,01*
Доля детей, получивших сурфактант, %	54	36	70,6	p1-2=0,3 p2-3=0,05* p1-3=0,4
Доля «классической» формы БЛД, %	73	73	29,4	p1-2=0,9 p2-3=0,02* p1-3=0,02*

Доля БЛД тяжелой степени тяжести, %	73	54	17,6	p1-2=0,3 p2-3=0,2 p1-3=0,02*
Доля детей, госпитализированных в период обострения, %	91	55	17,6	p1-2=0,06 p2-3=0,04* p1-3=0,0001*
Доля RSV«+» пациентов, %	18	17	0	p1-2=0,7 p2-3=0,001* p1-3=0,001*
Доля детей, получавших ингаляционную терапию будесонидом, %	100	64	35	p1-2=0,1 p2-3=0,5 p1-3=0,04*
Средняя суточная дозировка по будесониду, грамм	0,77±0,2	0,75±0,25	0,5±0	

\*- p< 0,05

Исходя из представленных данных, дети трех подгрупп были сопоставимы по сроку гестации и массе тела при рождении. Доля детей, получивших заместительную терапию сурфактантом, выше у детей 3 подгруппы – 71% детей. В этой же подгруппе преобладают дети с «новой» формой БЛД (71% против 27% в двух других подгруппах, p=0,02). Согласно полученным данным с возрастом снижается тяжесть БЛД (с 73% в 1 подгруппе против 17,6% в 3 подгруппе, p=0,02), а также частота госпитализаций, связанных с обострением заболевания (с 91% в 1 подгруппе против 17,6% в 3 подгруппе, p=0,0001). Уменьшается потребность в ингаляционных стероидах: со 100% среди детей со СВ до 3,5 месяцев до 35% у детей со СВ старше 9 месяцев. Возрастает показатель сатурации кислорода на момент обследования: от 94±3,1% до 97,2±1,3%. РСВ инфекция встречалась у детей первых двух подгрупп с одинаковой частотой – в 17-18% случаев. Уменьшение потребности в ингаляционных кортикостероидах и увеличение сатурации кислорода могут быть связаны, как с результатом эффективно проводимой терапии, так и с «дозреванием» легких у недоношенных детей.

Сравнивая показатели респираторного сопротивления и пробы с бронхолитиком у детей с БЛД в разные возрастные периоды, нами было получено, что Rint (абс.) увеличивался по мере роста ребенка, достигая пика у детей 2 подгруппы, затем начинал снижаться у детей 3 подгруппы, практически достигая уровня здоровых детей, сопоставимых по возрасту, см. таблицу 2. С возрастом уменьшалась выраженность бронхолитического ответа: с -35,5% (у детей 1 подгруппы) до -17% (у детей 3 подгруппы), но показатель Rint Post в 3 подгруппе не достигал показателя доношенных детей этого возраста, см. таблицу 2.

Таблица 2

Возрастная эволюция респираторного сопротивления Rint (абс. и %) и пробы с бронхолитиком (Rint Post) у детей с БЛД (M±σ, Me[10;90])

показатель	1 подгруппа, СВ от 0 до 3,5 месяцев, n=11	2 подгруппа, СВ от 4 до 8,5 месяцев, n=12	3 подгруппа, СВ от 9 до 21 месяца, n=17	практически здоровые дети, n=20
Rint абс., kPa/l/s	1,0±0,5 0,9 [0,6;1,8]	1,2±0,4 ** 1,3 [0,6;1,65]	0,8±0,2 0,7 [0,6;1,3]	0,6±0,2 0,6 [0,45;0,9]
Rint (%)	146±64,5* 154 [61;237]	136,1±44,3** 139,5 [68;180]	111,6±45,7 93 [73;192]	91±39,7 94 [53;136]
Rint Post абс., kPa/l/s	0,7±0,3 0,6 [0,35;1,1]	0,8±0,3 0,7 [0,6;1,3]	0,93±0,35 0,9 [0,4;1,5]	0,95±0,4 0,9 [0,4;1,3]
Rint Post (%)	-26,3±54,4 -35,5 [-75;48]	-13,2±51 -25 [-59;81]	-10,7±32,9 -17 [-63;32]	32±53 43,5 [-18;88]

p – критерий Манна-Уитни

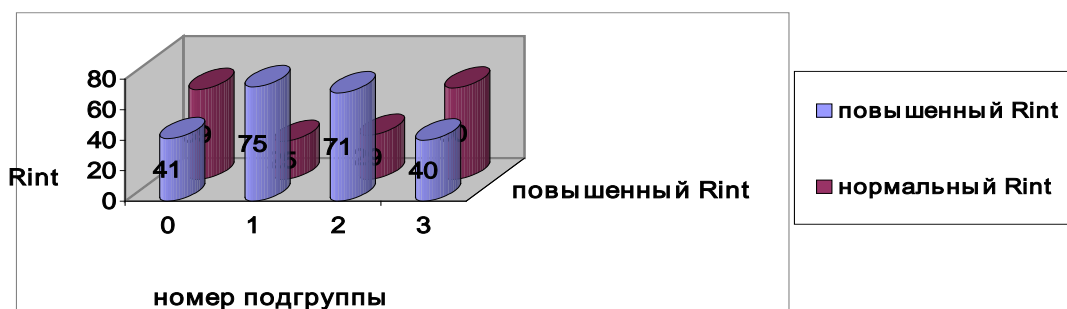
\* p=0,042 (1 и 3 подгруппы)

\*\* p=0,023 (2 и 3 подгруппы)

Доля повышенных исходных значений Rint абс.(%) также достоверно выше у детей с БЛД 1 и 2 подгрупп по сравнению с более старшими детьми с БЛД из 3 подгруппы (p1-

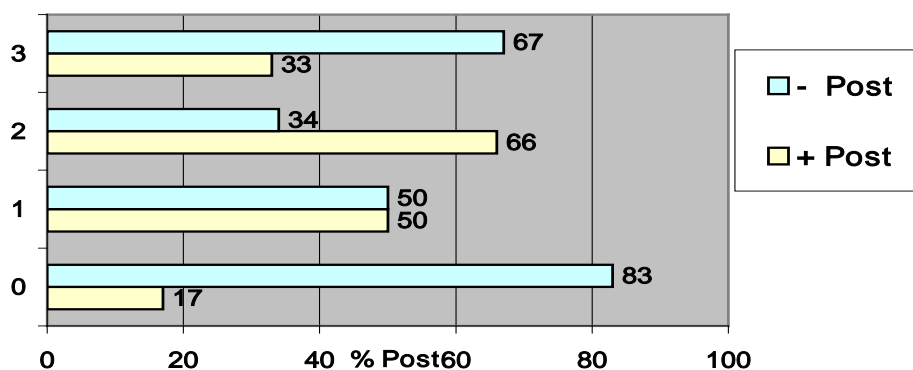
$3=0,04$ ,  $p_{2-3}=0,04$ ), при этом доли повышенных значений Rint абс.(%) в 3 подгруппе сопоставимы со здоровыми детьми ( $p_{0-3}=0,6$ ), см. рисунок 2.

Доля детей с положительной пробой на бронхолитик достоверно выше во 2 подгруппе детей с БЛД по сравнению с детьми из 3 подгруппы ( $p_{2-3}=0,04$ ). У детей с БЛД 3 подгруппы данный показатель остается достоверно выше ( $p_{0-3}=0,04$ ), чем у здоровых детей, сопоставимых по возрасту, см. рисунок 3.



$p_{1-2}=0,6$ ;  $p_{1-3}=0,04^*$ ;  $p_{2-3}=0,04^*$ ;  $p_{0-3}=0,6$

Рисунок 2. Доля повышенных исходных значений Rint абс.(%) у детей с БЛД в разных подгруппах: 0 – здоровые дети, 1 – дети с БЛД 1 подгруппы, 2 – дети с БЛД 2 подгруппы, 3 – дети с БЛД 3 подгруппы.



$p_{1-2}=0,6$ ;  $p_{1-3}=0,07$ ;  $p_{2-3}=0,04^*$ ;  $p_{0-3}=0,04^*$

Рисунок 3. Доля положительной пробы с бронхолитиком (+ Rint Post) у детей с БЛД в разных подгруппах: 0 – здоровые дети, 1 – дети с БЛД 1 подгруппы, 2 – дети с БЛД 2 подгруппы, 3 – дети с БЛД 3 подгруппы.

Таким образом, у детей с БЛД до 9 месяцев скорректированного возраста отмечается повышенное респираторное сопротивление и выраженный ответ на бронхолитик, что

свидетельствует о меньшем просвете дыхательных путей и повышенной их реактивности. По мере роста ребенка увеличивается поперечное сечение дыхательных путей, что отражается на снижении показателя исходного  $R_{int}$  и выраженности ответа на бронхолитик. Но доля детей с повышенной реактивностью дыхательных путей остается высокой в группе детей с БЛД и не достигает показателей здоровых.

Сравнивая частоту встречаемости по двум полиморфизмам: Arg16Gly и Gln27Glu среди детей с БЛД ( $n=40$ ) и здоровых детей ( $n=59$ ), мы получили, что полиморфизм Gln27Glu достоверно чаще встречается в группе детей с БЛД, чем у здоровых (27,5% против 8,5% соответственно,  $z=2,2$ ,  $p=0,025$ ), см. рисунок 4. Для полиморфизма Arg16Gly гена ADRB2 достоверной разницы по частоте встречаемости не было выявлено: 25,5% - у здоровых детей против 40% - у детей с БЛД,  $z=1,3$ ,  $p=0,2$ .

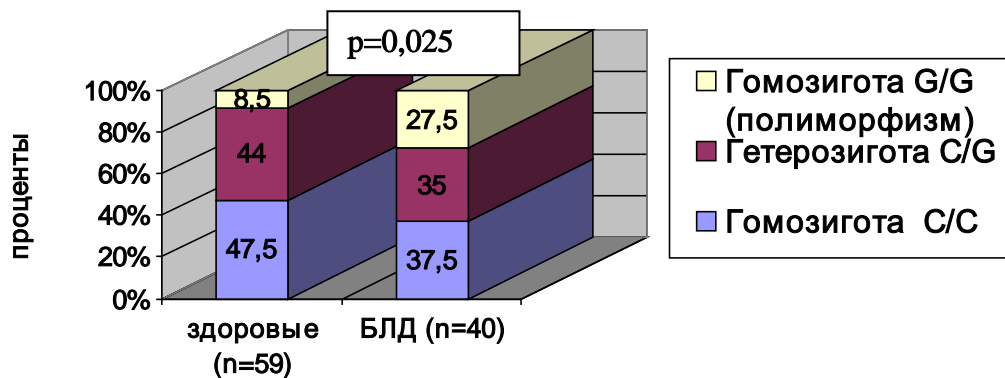


Рисунок 4. Частота встречаемости полиморфизма Gln27Glu гена ADRB2 у детей с БЛД

Таким образом, замена Gln27Glu встречается в 3 раза чаще у детей с БЛД по сравнению со здоровыми доношенными детьми. Обращает на себя внимание то, что полиморфизм Gln27Glu ни у здоровых детей, ни у детей с БЛД изолированно без Arg16Gly не встречается. Обе эти находки аналогичны исследованию этих же полиморфизмов у детей, страдающих бронхиальной астмой (БА) (М.С. Пономарёва, Е.Г. Фурман и др., 2015).

Также нами было установлено, что полиморфизм Gln27Glu ассоциирован с классической формой БЛД, среднетяжелым течением и периодом обострения заболевания, по поводу которого дети, как правило, и были госпитализированы. Для полиморфизма Arg16Gly достоверной разницы между различными вариантами течения заболевания мы не установили. Таким образом, генетическая составляющая, возможно, вносит свой вклад в развитие определенной картины течения БЛД.

Краткая сравнительная таблица представлена ниже, см. таблицу 3.



Таблица 3

Частота встречаемости двух полиморфизмов в зависимости от формы, степени тяжести и периода БЛД

Сравниваемый признак	Варианты признака	Доля детей с заменой Arg16Gly	Chi-square (A/D, B/C)	Доля детей с заменой Gln27Glu,%	Chi-square (A/D, B/C)
<b>Форма БЛД</b>	Классическая (n=20)	45%	p=0,3	35%	p=0,02*
	Новая (n=18)	33%		18%	
<b>Степень тяжести БЛД</b>	Средняя (n=16)	50%	p=0,8	37,5%	p=0,02*
	Тяжелая (n=17)	41%		18%	
<b>Период заболевания, в который ребенок поступил</b>	Вне обострения (n=20)	30%	p=0,4	15%	p=0,02*
	Обострение (n=20)	45%		35%	

Поскольку полиморфизмы гена влияют на функцию кодируемого белка, то неадекватная функция  $\beta 2$ -адренорецептора, локализованного в мембране гладкомышечных клеток бронхов, может играть важную роль в контрактильности дыхательных путей. Поэтому мы сравнили исходные значения Rint абс., долю повышенных исходных показателей Rint и долю положительных ответов на бронхолитик (Rint Post) в зависимости от наличия или отсутствия одного и/или двух полиморфизмов (Arg16Gly, Gln27Glu) гена ADRB2 в группе детей с БЛД. Нами было получено, что из 26 детей основной группы, с результативно проведенным Rint, у половины детей n=13 (50%) был выявлен хотя бы 1 полиморфизм (Arg16Gly, Gln27Glu) гена ADRB2 (при этом у 35% детей (n=9) были выявлены оба полиморфизма совместно). Средний показатель исходного Rint абс. в подгруппе детей с полиморфизмом составил  $1,1 \pm 0,4$  kPa/l/s, в подгруппе детей без полиморфизма -  $0,88 \pm 0,3$  kPa/l/s, (тест Манн-Уитни, p=0,2). Доля повышенных показателей исходного Rint абс. в обеих подгруппах была одинаковой и составила 54%, n=7 (McNemar, p=1,0). Проба с бронхолитиком была результативно проведена в 77% случаев (n=10) у детей с

полиморфизмом Arg16Gly гена ADRB2 и в 92% случаев (n=12) у детей с БЛД без такового. Доля положительных проб с бронхолитиком (Rint Post) в подгруппе детей с полиморфизмом Arg16Gly/Gln27Glu гена ADRB2 регистрировалась в 20% случаев (n=2), ( $\chi^2=3,32$ ,  $p=0,07$ ) против 58% (n=7) в подгруппе детей без такового, см. рисунок 5.

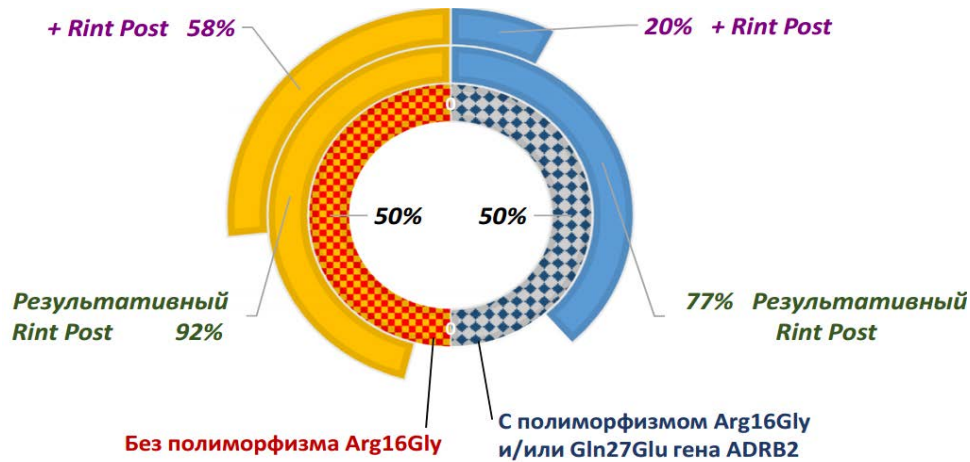


Рисунок 5. Доля положительной пробы с бронхолитиком (+Rint Post) в группе детей с БЛД в зависимости от наличия или отсутствия полиморфизмов Arg16Gly и/или Gln27Glu гена ADRB2

Таким образом, установлена частота встречаемости полиморфизмов гена ADRB2 при БЛД и определены ассоциации данного полиморфизма с особенностями течения заболевания и состоянием ФВД. Оценка вентиляционной функции и бронхиальной лабильности осуществимы у детей с БЛД с первого года жизни путем определения респираторного сопротивления методом Rint. Установлена эволюция сопротивления дыхательных путей и бронхиальной лабильности в разные возрастные периоды.

Количественные показатели концентраций в плазме крови ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-10 и MMP3 у детей с БЛД в разные возрастные периоды и у здоровых детей представлены в таблице 4.

Показатели интерлейкинов: ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-10 и ММР3 у детей с БЛД и группы сравнения (M $\pm$ с, Me[10;90])

Биомаркер	1 подгруппа, СВ 0-3,5 месяцев, n=11	2 подгруппа, СВ 4-8,5 месяцев, n=12	3 подгруппа, СВ 9-21 месяц, n=17	Практически здоровые дети n=15	Медианный тест среди множества независимых групп
ИЛ-1 $\beta$ пг/мл	0,4 $\pm$ 0,9 0 [0;1,9]	0,4 $\pm$ 0,5 0,2 [0;1,1]	0,6 $\pm$ 0,8 0 [0;2,1]	4,9 $\pm$ 7,3 1,4 [0;21,9]	p=0,2
ИЛ-4 пг/мл	0,6 $\pm$ 0,7 0,4 [0;1,7]	2,1 $\pm$ 4,6 0,4 [0;13,5]	0,3 $\pm$ 0,3 0,4 [0;0,7]	2,8 $\pm$ 4,6 0 [0;13,6]	p=0,9
ИЛ-10 пг/мл	3,5 $\pm$ 78,6 5,7 [0;211,6]	6,5 $\pm$ 6,2 6,1 [0;15,9]	75,3 $\pm$ 218,3 6,6 [0;102]	13,9 $\pm$ 1,0 12,6 [2,9;26,5]	p=0,6
ММР3 нг/мл	7,6 $\pm$ 6,0 4,5 [2,2;16,3]	29,9 $\pm$ 61,7 3,7 [1,2;123,3]	13,0 $\pm$ 22,2 2,9 [1,2;46,8]	6,9 $\pm$ 4,4 5,9 [2,2;13,2]	p=0,2

При сравнении значений ИЛ-1 $\beta$  у детей с БЛД в разных возрастных группах обращает на себя внимание то, что во всех подгруппах детей с БЛД преобладали пониженные показатели, что, возможно, свидетельствует о незрелости иммунологического ответа у этой когорты детей. Дальнейший анализ полученных результатов указал на то, что значительная доля повышенных показателей ИЛ-10 отмечалась в 1 и 3 подгруппах, а ММР3 - во 2 и 3 подгруппах. (За повышенный результат принимали значение более 90 перцентиля в группе здоровых детей, за пониженный - ниже 10 перцентиля в группе здоровых детей, см. таблицу 4).

Доля повышенных и пониженных результатов для ИЛ-10 была достоверно выше в группе детей с БЛД по отношению к таковым показателям здоровых детей: 25% против 7%, p=0,002 и 33% против 7%, p=0,001 соответственно, см. рисунок 6. При сравнении долей повышенных и пониженных результатов для ММР3 наблюдалось повышенное соотношение в группе детей с БЛД по отношению к здоровым детям в равных долях в обоих случаях (27% к 13%, p=0,03), см. рисунок 6.

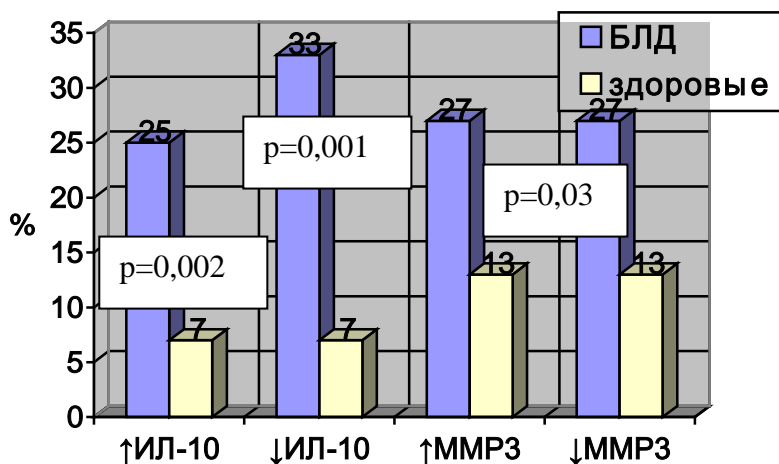


Рисунок 6. Доля повышенных (↑) и пониженных (↓) показателей ИЛ-10 и ММР3 в группе детей с БЛД и у здоровых детей

Результаты проведенного корреляционного анализа по Спирмену между показателями биомаркеров, возрастом, сроком гестации (СГ) при рождении, респираторным сопротивлением и ответом на бронхолитик представлены в таблице 5.

Таблица 5

Корреляционный анализ в группе детей с БЛД

Группа	Корреляция	Сила (r)
группа БЛД (n=40)	ИЛ-1β и RintPost абс.	r=0,66; p<0,05
1 подгруппа, n=11	СВ и ММР3	r=0,86; p<0,05
2 подгруппа, n=12	СВ и Rint (абс.)	r= -0,8; p<0,05
3 подгруппа, n=17	СГ и ИЛ-1β	r=0,8; p<0,05

В целом во всей группе детей с БЛД была установлена прямая связь между ИЛ-1β и Post, см. таблицу 5. Согласно полученным данным, чем выше уровень провоспалительного маркера ИЛ-1β, тем более выражен ответ на бронхолитик. Это может указывать на то, что чем выше уровень воспаления, маркером которого является ИЛ-1β, тем более выражена бронхоконстрикция.

У детей из 1 подгруппы выявлена корреляция между СВ и ММР3, см. рисунок 5. Это подтверждают литературные данные, согласно которым пик продукции ММР3 приходится на первые три-шесть месяцев после рождения и может косвенно свидетельствовать об инициации процессов фиброобразования легочной ткани (С.Ж. Wright, 2011).

Во 2 подгруппе определена корреляция между СВ и Rint абс. в виде обратной связи ( $r=-0,8$ ,  $p<0,05$ ), что можно объяснить тем, что по мере роста ребенка, увеличивается диаметр просвета дыхательных путей, поэтому сопротивление дыхательных путей уменьшается.

В 3 подгруппе выявлена прямая взаимосвязь между гестационным возрастом (ГВ) и ИЛ-1 $\beta$  ( $r=0,8$ ,  $p<0,05$ ). Возможно, это объясняется тем, что у более зрелого ребенка, наблюдается более адекватный ответ на воспаление.

Таким образом, современные биомолекулярные методы во взаимосвязи с методами оценки функции внешнего дыхания позволяют более объективно оценить степень легочного повреждения и функцию внешнего дыхания у недоношенных детей с БЛД. У детей с БЛД тяжелой и средней тяжести с повышенным исходным значением Rint абс и %, но отрицательной пробой с бронхолитиком, возможно обследование на полиморфизмы Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2. Простая в использовании и интерпретации методика Rint/RintPost может применяться в качестве скрининговой у недоношенных детей раннего возраста с учетом тяжести состояния для мониторинга ФВД и выявления повышенной реактивности бронхов. Сочетание повышенных показателей ИЛ-10 (в десять и более раз) и MMP3 (в два и более раз), превышающих среднее значение у здоровых детей, может служить маркером легочного повреждения и неблагоприятного течения БЛД.

## ВЫВОДЫ

1. Полиморфизм Gln27Glu гена ADRB2 встречается в 3 раза чаще у детей с БЛД в сравнении со здоровыми детьми (27,5% - у детей с БЛД против 8,5% - у здоровых,  $z=2,2$ ,  $p=0,025$ ), причем только в сочетании с полиморфизмом Arg16Gly.
2. Установлено, что сопротивление дыхательных путей (Rint абс. и %) увеличивается по мере роста ребенка, достигая пика при СВ от 4 до 8,5 месяцев, затем начинает снижаться при СВ от 9 до 21 месяца, практически достигая уровня здоровых детей, сопоставимых по возрасту. С возрастом уменьшается выраженность бронхолитического ответа (с -35,5% Rint Post у детей с СВ от 0 до 3,5 месяцев до -17% Rint Post у детей со СВ старше 9 месяцев), но не достигает показателя здоровых.
3. Отмечается неоднородность биомаркеров легочного повреждения в группе детей с БЛД и «мозаичность» изменений уровней ИЛ-10 и MMP3: значительная доля повышенных и пониженных показателей ИЛ-10 в 1 и 3 подгруппах, MMP3 во 2 и 3 подгруппах. Превышение показателя ИЛ-10 в 10 и более раз в сочетании с повышенными показателями MMP3 в 2 и более раз от средних показателей в группе здоровых детей ( $13,9\pm 1,0$  пг/мл и  $6,9\pm 4,4$  нг/мл соответственно), является прогностически неблагоприятным признаком легочного повреждения и течения БЛД.

4. Полиморфизм Gln27Glu гена ADRB2 достоверно чаще ассоциирован с классической формой БЛД и чаще регистрировался у детей, поступивших в стационар в период обострения. У детей с БЛД, имеющих полиморфизмы Arg16Gly/Gln27Glu гена ADRB2 отмечается тенденция к низкой чувствительности к бронхолитику по сравнению с детьми без таковых (20% против 58% соответственно,  $p=0,07$ ).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для скрининговой, объективной оценки ФВД и ответа на бронхолитик применять методику Rint/RintPost у детей с БЛД вне обострения с 3-х месячного возраста внеутробной жизни, находящихся на спонтанном дыхании. С проведением Rint теста 1 раз в 1-3 месяца (в зависимости от степени тяжести заболевания) - детям до 1 года жизни, далее 1 раз в полгода – детям до 2-х лет, в последующем – по показаниям. Считать повышенным показатель Rint абс. при его значении более 1,0 кПа/л/с у детей со СВ до 3 месяцев и более 0,9 кПа/л/с у детей со СВ более 3 месяцев.

2. Детям с тяжелой БЛД и устойчивым низким ответом к  $\beta$ 2-агонистам, преимущественно с классической формой и частыми обострениями заболевания проводить исследование ПЦР в реальном времени для определения одиночных нуклеотидных полиморфизмов Arg16Gly и Gln27Glu гена ADRB2 с целью индивидуальной коррекции терапии.

3. У детей с тяжелой и среднетяжелой степенью тяжести БЛД определять уровень ИЛ-10 и MMP3. Превышение показателя ИЛ-10 в 10 и более раз в сочетании с 2-х кратным и более превышением значения MMP3 от показателей здоровых детей ( $13,9\pm 1,0$  пг/мл и  $6,9\pm 4,4$  нг/мл соответственно) считать прогностически неблагоприятным признаком легочного повреждения и течения БЛД.

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

1. **Жданович, Е.А. Биомаркеры, функция внешнего дыхания и клиническое течение бронхолегочной дисплазии. / Е.А. Жданович, Е.Г. Фурман, И.А. Карпова, С.Б. Палкин // Российский вестник педиатрии и перинатологии. – 2016. - №4. – С. 70-76.**
2. **Жданович, Е.А. Влияние полиморфизмов в гене ADRB2 на уровень сопротивления дыхательных путей и тяжесть заболевания у детей с БЛД. / Е.А. Жданович, Е.Г. Фурман, М.С. Пономарёва, Т.П. Зелёная, Э.Б. Грошева // Вопросы практической педиатрии. - 2016. – Т.11, №5. – С. 7-11.**

3. **Жданович, Е.А. Особенности состояния здоровья практически здоровых детей с полиморфизмом гена  $\beta$ 2-адренорецептора. / М.С. Пономарёва, Е.Г. Фурман, А.М. Ярулина, Т.И. Кирьянова, Е.А. Жданович // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 343. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22676>. Дата обращения: 12.09.2016.**
4. **Жданович, Е.А. Семейный полиморфизм гена ADRB2 при бронхиальной астме в детском возрасте. / М. С. Пономарёва, Е. Г. Фурман, Е. А. Хузина, А. М. Ярулина, Е. А. Жданович // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т.32, №5. - С. 30-36.**
5. Zhdanovich, E. Polymorphisms of ADRB2 gene and airway resistance in children with bronchopulmonary dysplasia. / E. Zhdanovich, E. Furman, M. Ponomareva, I. Koryukina // European Respiratory Journal. – 2015. Vol.46. – suppl. 59, PA4158.
6. Жданович, Е.А. Клинико-anamнестические особенности и состояние функции внешнего дыхания у детей с БЛД. / Е.А. Жданович, М.С. Пономарёва, Э.Б. Грошева, Е.Г. Фурман // Актуальные вопросы педиатрии. Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. - Пермь, - 2014. - С. 50-52.
7. Жданович, Е.А. Сравнительная характеристика клинико-anamнестических особенностей и состояния функции внешнего дыхания у детей с бронхолегочной дисплазией и без хронической патологии дыхательной системы в раннем возрасте. / Е.А. Жданович, М.С. Пономарёва, Е.Г. Фурман // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. Выпуск 14. - Москва, - 2014. – С. 72-75.
8. Жданович, Е.А. Определение оксида азота и полиморфизма гена ADRB2 в дифференциальной диагностике бронхиальной астмы у детей. / М.С. Пономарёва, Е.Г. Фурман, Е.А. Жданович, Е.А. Хузина, А.М. Ярулина // Научная сессия ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера. - Пермь, 2015. - С. 100-101.

**СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ**

БЛД – бронхолегочная дисплазия

ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние

ГВ – гестационный возраст

ИЛ – интерлейкин

ОНМТ – очень низкая масса тела

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПП ЦНС - перинатальное поражение центральной нервной системы

РСВ - респираторно-синцитиальный вирус

СВ – скоррегированный возраст

ФВД – функция внешнего дыхания

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

ADRB2 – ген  $\beta$ 2-адренорецептора

Arg16Gly – замена аргинина на глицин в 16 положении

CPAP – Continuous Positive Airway Pressure (ИВЛ в режиме постоянного положительного давления в дыхательных путях)

Gln27Glu – замена глутамина на глутаминовую кислоту в 27 положении

MMP – металлопротеиназа (metalloproteinase)