

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Омский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

КУРМАШЕВА ЕКАТЕРИНА ИГОРЕВНА

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

3.1.21. – Педиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Павлинова Елена Борисовна

Омск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ: ПОСЛЕДСТВИЯ НЕОНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ В СТАРШЕМ ВОЗРАСТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 Распространенность и патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазии.....	14
1.2 Антиоксидантная система у недоношенных новорожденных.....	24
1.3 Генетическая детерминация развития бронхолегочной дисплазии.....	29
1.4 Последствия перенесенной бронхолегочной дисплазии.....	35
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	45
2.1 Объект и структура исследования.....	45
2.2 Методы статистической обработки полученных результатов.....	54
Глава 3. ОТДАЛЁННЫЕ ИСХОДЫ РДС У ДЕТЕЙ ПЕРИОДА НОВОРОЖДЁННОСТИ С ФОРМИРОВАНИЕМ БЛД И БЕЗ ТАКОВОГО: КАТАМНЕЗ И КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 3-Х ЛЕТ.....	57
3.1 Характеристика неонатального периода у детей, рожденных недоношенными.....	57
3.2 Клинико-anamнестические особенности детей в изучаемых группах.....	68
3.3 Функциональная характеристика детей в исследуемых группах.....	83
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ЛАБОРАТОРНОГО И ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	92
4.1 Характеристика лабораторных показателей.....	92
4.2 Характеристика результатов генетического обследования пациентов.....	98

4.3 Формирование группы риска развития неблагоприятных последствий перенесенной БЛД.....	110
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....	116
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	121
ВЫВОДЫ.....	130
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	131
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	134

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

С 2012 года в Российской Федерации утверждены новые медицинские критерии рождения, рекомендуемые Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [16], что наряду со стремительным развитием перинатальных технологий позволяет сохранить жизнь глубоко недоношенным детям. Недоношенные дети ввиду наличия анатомо-функциональной незрелости органов и систем развивают специфическую для данной категории детей патологию [77, 127]. Несмотря на использование профилактических мероприятий в виде введения беременной женщине при угрозе преждевременных родов гормональных препаратов, а также использование препаратов экзогенного сурфактанта, недоношенным детям зачастую требуется дополнительная респираторная поддержка. Длительная потребность во вспомогательной вентиляции или потребность в дополнительной оксигенации приводит к структурному повреждению и без того незрелой ткани легкого. Это является причиной развития у недоношенных новорожденных хронической патологии органов дыхания – бронхолегочной дисплазии (БЛД) [30, 212]. БЛД остается достаточно часто встречающимся заболеванием. Однако регистров, отражающих истинную распространенность данной патологии нет. Кроме этого, различные медицинские центры могут использовать различные критерии диагностики БЛД, что обуславливает колебание показателей заболеваемости [117]. По данным различных медицинских центров в течение последнего времени заболеваемость у выживших младенцев составляет порядка 40% [85, 115].

С того момента, как данная патология впервые была описана в 1967 году Northway W. L., значительно изменились ее характеристики. Изменения эти связаны, в том числе, с внедрением в практику малоинвазивных методов вспомогательной вентиляции, основанных на поддержании постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР). Таким образом, если

изначально БЛД была связана с воздействием на относительно зрелое легкое механической вентиляции и высоких концентраций кислорода, то в настоящее время различные повреждающие факторы воздействуют на легкие, не достигшие критически важного этапа развития [84, 164].

Этиология и патогенез «новой» БЛД весьма обширны. Большое количество факторов может приводить к повреждению незрелой легочной ткани. К ним относятся как эндогенные (например, недоношенность, генетическая предрасположенность, малая масса тела при рождении, задержка внутриутробного развития (ЗВУР) и другие), так и экзогенные (курение матери во время беременности, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с высоким средним давлением в дыхательных путях, высокие концентрации кислорода в подаваемой воздушной смеси, врожденная и постнатальная нозокомиальная инфекция) факторы [43, 127, 173].

В настоящее время большое количество исследований направлено на поиски значимых этиологических факторов в развитии заболеваний недоношенных новорожденных для совершенствования диагностических и терапевтических мероприятий. Актуальным направлением является изучение уровня антиоксидантной системы у недоношенных новорожденных, а также влияния окислительного стресса на формирование специфической для них патологии [31, 149, 151, 191]. Недоношенные дети имеют незрелую антиоксидантную систему. Таким образом, они в большей степени подвержены воздействию свободных радикалов [26, 97, 206, 209]. К настоящему времени уже есть исследования, подтверждающие связь окислительного стресса и развития БЛД [52, 95].

Медицина с каждым годом становится все больше направлена на персонализацию подходов к диагностике и лечению. Одним из направлений для более индивидуального подхода является выявление полиморфизма генов, встречающегося при определенных заболеваниях. У недоношенных новорожденных активно изучается роль полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы как одного из этиологических факторов в развитии

БЛД. Особый интерес представляет изучение полиморфизма генов марганцевой супероксиддисмутазы (SOD2) и глутатиона (GSH), как ферментов, которые высоко экспрессируются в легочной ткани [22, 26, 53]. Следовательно, можно предположить их роль в развитие патологии органов дыхания, особенно у детей, рожденных раньше срока. Это нашло свое подтверждение в исследованиях 2012 года, в которых была доказана взаимосвязь полиморфизмов SOD2 и каталитической субъединицы глутаматцистеинлигазы (GCLC) и развития БЛД [102].

На основании имеющихся данных можно предвидеть, что определенные генетические полиморфизмы антиоксидантной системы влияют не только на возникновение заболеваний у недоношенных новорожденных, но и на их течение.

Клинические исходы заболеваний недоношенных новорожденных могут быть различными. Установлено, что по мере роста ребенка отмечается постепенное улучшение состояния органов дыхания, что приводит к клиническому выздоровлению. Однако более чем в половине случаев в исходе бронхолегочной дисплазии у детей старше 3 лет формируются хронические заболевания органов дыхания, такие как рецидивирующий бронхит с обструктивным синдромом, хронический бронхит, облитерирующий бронхиолит, бронхиальная астма (БА) [208]. Даже при отсутствии симптомов у детей, перенесших БЛД, могут сохраняться проявления функционального и анатомического повреждения легочной ткани. Данная группа детей чаще имеет признаки существенного нарушения функциональных возможностей дыхательных путей в сравнении с детьми, не развившими БЛД. По данным исследования функции внешнего дыхания у детей с БЛД в анамнезе отмечаются более низкие показатели объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и форсированной жизненной ёмкости легких (ФЖЕЛ) [118, 130, 131, 135, 136, 138, 139, 167]. При инструментальном исследовании могут обнаруживаться участки неравномерной пневматизации легочной ткани или зоны фиброза [6, 10]. Все

это может приводить к снижению толерантности к физической нагрузке, что сказывается на качестве жизни. В ряде исследований было обнаружено, что БЛД является решающим фактором когнитивного исхода у недоношенных новорожденных [64, 68, 71, 73, 79]. В настоящее время недостаточно изучены исходы БЛД после второго десятилетия жизни. Подходы к выхаживанию недоношенных новорожденных разительно изменились и в подавляющем большинстве случаев БЛД в настоящее время не связана с воздействием жестких параметров при ИВЛ. Имеющаяся популяция взрослых людей не позволяет достоверно охарактеризовать долгосрочные эффекты БЛД, поскольку представляет собой лиц, переживших устаревший уход [137].

При анализе литературы отмечено, что исследований относительно вклада полиморфизма генов антиоксидантной системы на/в формирование исходов БЛД не проводилось. В популяции взрослых полиморфизмы генов SOD2 и GCLC изучаются при развитии злокачественных новообразований [93, 112, 174], стоматологической патологии [59], сахарного диабета [48, 80, 104, 143, 197].

Факторов риска, определяющих тот или иной клинический исход характерной патологии органов дыхания для недоношенных детей, на сегодняшний день не установлено. Неблагоприятные исходы способствуют ухудшению качества жизни ребенка, приводят к снижению либо полной утрате трудоспособности во взрослом возрасте и существенно сокращают продолжительность жизни. Таким образом, определение взаимосвязи полиморфизма генов, ответственных за тот или иной клинический исход заболевания, позволит выделить группы повышенного риска формирования хронической патологии у недоношенных новорожденных в будущем, а также разработать индивидуальный подход к профилактике и индивидуальные программы реабилитационных мероприятий при сформировавшейся патологии. Все вышеизложенное определило цель исследования.

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).

Методология и методы исследования

Настоящее исследование одномоментное методом поперечного среза, сравнительное по типу «случай-контроль» с элементами ретроспективного анализа. Для решения задач, определенных рамками настоящего исследования, были последовательно применены методы научного познания. Поэтапно были изучены данные литературы для подтверждения актуальности проблемы, определены дизайн, объект и предмет исследования. Объектом исследования явились дети с БЛД в анамнезе, дети, перенесшие РДС без исхода в БЛД и здоровые дети. Предмет исследования: вклад полиморфизма генов ферментов антиоксидантной системы на последствия респираторной патологии, перенесенной в неонатальном периоде. Была

проведена комплексная оценка состояния здоровья детей, представляющих объект исследования, с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных и генетических методов исследования, а также соответствующего сертифицированного медицинского оборудования и компьютерных технологий. Для обработки полученных данных были использованы современные статистические методы.

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 персонализировать тактику ведения данных пациентов на амбулаторном этапе.

Степень достоверности результатов

Исследование проведено на репрезентативной выборке с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных и генетических методов исследования, а также соответствующего сертифицированного медицинского оборудования и компьютерных технологий. Для обработки полученных данных были использованы современные статистические методы с использованием пакета программ Statistica (версия 6.1), IBM SPSS Statistics 24 и NCSS2020.

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».

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.

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения работы внедрены в работу врача-пульмонолога поликлиники бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница».

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). Полученные результаты вошли в научные отчеты по гранту.

Также материалы внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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.

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.

Объем и структура работы

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.

ГЛАВА 1. БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ: ПОСЛЕДСТВИЯ НЕОНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ В СТАРШЕМ ВОЗРАСТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Распространенность и патогенетические аспекты бронхолегочной дисплазии

В последнее время отмечается повышение частоты патологии беременности, а соответственно и рост числа преждевременных родов [76, 193]. При этом отмечено изменение частоты преждевременных родов в различных странах и регионах, что может быть связано с применением новых репродуктивных технологий в разных регионах [32]. Так, например, в России частота преждевременных родов колеблется на уровне 7-12% [39]. При оценке данного показателя в мире было определено, что он составляет от 5 % в европейских странах до 18% в некоторых странах Африки [193]. Около 85% преждевременных родов приходится на умеренных и поздних недоношенных детей (32–36 недель), 10% – на очень недоношенных детей (28–31 неделя) и 5% – на крайне недоношенных детей (менее 28 недель) [205].

Факторами высокого риска рождения детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) являются возраст женщины старше 30 лет, эндокринные нарушения, артериальная гипертензия, инфекционные заболевания, отягощенный акушерский и гинекологический анамнез, многоплодная беременность, фетоплацентарная недостаточность, отслойка плаценты, амнионит [13, 177].

Преждевременные роды являются значимой причиной младенческой заболеваемости и смертности, а также имеют отдаленные последствия в старшем возрасте. Стремительное развитие методов оказания медицинской

помощи привело к увеличению выживаемости глубоконедоношенных новорожденных [164].

Согласно данным Департамента мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения, частота рождения детей с ЭНМТ в Российской Федерации не имеет тенденции к снижению. Если по стране доля детей с ЭНМТ при рождении остается примерно на одном уровне, то в Омской области отмечается увеличение их числа (Рисунок 1).

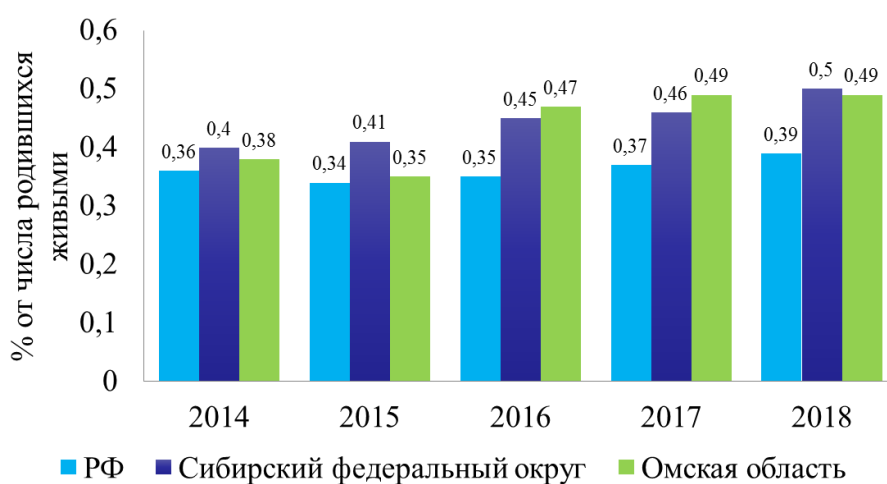


Рисунок 1 – Частота рождения детей с экстремально низкой массой тела, % от числа родившихся живыми

С одной стороны, это позволило в 2012 году перейти к новым критериям рождения, рекомендуемым ВОЗ. А с другой стороны, проблему выхаживания детей с ЭНМТ нельзя считать решенной. В настоящее время сохраняется зависимость неонатальной смертности от уровня летальности в группе новорожденных с ЭНМТ при рождении, что связано с более частым развитием у этих детей тяжелой острой и хронической патологии [116, 147].

Недоношенные дети зачастую формируют патологию органов дыхания, такую как респираторный дистресс-синдром (РДС). В ряде случаев в исходе

РДС может сформироваться хроническая патология, а именно БЛД, которая является типичным заболеванием органов дыхания для этой группы детей.

Впервые БЛД была описана в 1967 году, когда Northway W. L. и др. описал группу недоношенных новорожденных, перенесших РДС. Первоначально БЛД («старая» БЛД) считалась результатом агрессивного подхода к выхаживанию недоношенных детей с использованием ИВЛ с жесткими параметрами и высокими концентраций кислорода [164]. Данная форма затрагивала детей, родившихся старше 30 недель гестационного возраста, то есть в относительно поздней фазе развития легких – переходе от сакулярной фазы к альвеолярной [111]. На первый план при данной форме выходили воспалительные и регенеративные процессы, которые в конечном итоге приводили к фиброзу ремоделированию легких, формированию кистозных изменений и гетерогенной аэрации в пораженных легких [116]. Благодаря проведению профилактики РДС (проведение дородовой гормональной терапии), введению препаратов экзогенного сурфактанта, использованию современной респираторной поддержки и улучшенного питания изменились как патогенез, так и гистология БЛД и появился новый тип БЛД [84]. «Новая» БЛД характеризуется более равномерным расправлением альвеол, меньшим фиброзом, отсутствием метаплазии эпителия дыхательных путей и гипертрофии гладких мышц [116].

Несмотря на прогресс в уходе за недоношенными детьми, частота БЛД остается на высоком уровне. БЛД поражает не менее одной четверти детей, рожденных с очень низкой массой тела. Заболеваемость увеличивается с уменьшением гестационного возраста и массы тела при рождении [212].

Заболеваемость БЛД у выживших младенцев с гестационным возрастом менее или равным 28 недель была относительно стабильной и составляла примерно 40% за последние несколько десятилетий [85, 115]. Однако в настоящее время отсутствуют регистры, отражающие истинную частоту встречаемости данной патологии. Имеющиеся данные, основаны на анализе литературных источников (Таблица 1).

Таблица 1 – Эпидемиология бронхолегочной дисплазии [121]

Степень тяжести БЛД	Встречаемость*	Летальный исход*
Легкая	30,3%	1,5%
Средняя	30,2%	2,0%
Тяжелая	16,4%	4,8%

Примечание: * – процент от общего количества недоношенных с гестационным возрастом <32 недель

Это может быть связано с тем, что различные определения, используемые для идентификации БЛД, затрудняют оценку реальной заболеваемости. Зачастую не учитываются младенцы, умирающие от тяжелой дыхательной недостаточности до достижения постконцептуального возраста (ПКВ) 36 недель, а также новорожденные с внелегочными причинами развития дыхательной недостаточности [62].

Изначально диагноз БЛД устанавливался на основании того, что ребенок получал ИВЛ с высокими концентрациями кислорода во вдыхаемой кислородно-воздушной смеси в течение более 150 часов [175]. Предположение о том, что важным прогностическим фактором развития хронической патологии легких у недоношенных детей может быть потребность в дополнительной оксигенации через 28 дней после рождения, впервые было высказано Bancalari E. с соавторами. Также они предлагали учитывать наличие характерных изменений на рентгенограмме. Подтверждение использования данной временной отметки было опубликовано Tooley W. H. в 1979 году в работе по эпидемиологии БЛД [2]. Изменение патоморфологии БЛД с изменением основных причинных факторов привело к тому, что постепенно стали возникать сомнения в эффективности использования предыдущего определения. В 1988 году исследования Shennan A. T. и соавторы предположили, что использование

кислорода на 36 неделе ПКВ являлось еще более сильным предиктором стойкой легочной патологии в первые два года жизни, особенно для тех, кто родился на сроке менее 30 недель, и, следовательно, было более значимым индикатором развития БЛД [44].

До сих пор различные медицинские центры наиболее часто используются критерии, разработанные Shennan A. T. или рабочей группой Национального института здоровья (НИЗ) [117]. На сегодняшний день продолжают попытки уточнить это определение. Например, недавно было высказано предположение, что респираторная поддержка при достижении 40 недель ПКВ может быть лучшим предиктором хронической дыхательной недостаточности и нейросенсорной заболеваемости, чем традиционное использование 36-недельного ПКВ [116, 176].

Поскольку в патогенезе БЛД (Рисунок 2) многие факторы влияют на сложные хорошо организованные молекулярные процессы, вовлеченные в развитие легкого, маловероятно, что для БЛД существует единая патофизиологическая основа [116]. Jobe A. H. считает, что в основе развития БЛД лежит травма легкого. Он говорит, что она «начинается с изменения развития легких перед родами у многих младенцев и может быть инициирована реанимацией при рождении, а затем усилена постнатальным воздействием» [124].

Для достижения эффективного газообмена необходимо иметь достаточно большую площадь поверхности легких, а именно большое количество альвеол и кровеносных сосудов и тонкий альвеолярно-капиллярный барьер. Увеличение площади поверхности легких наиболее интенсивно происходит на более поздних стадиях развития, а именно на саккулярной и альвеолярной стадиях [126]. В зависимости от времени и степени воздействия повреждение легких может варьироваться от ранней остановки развития («новая» БЛД) до структурного повреждения относительно незрелого легкого («старая» БЛД).

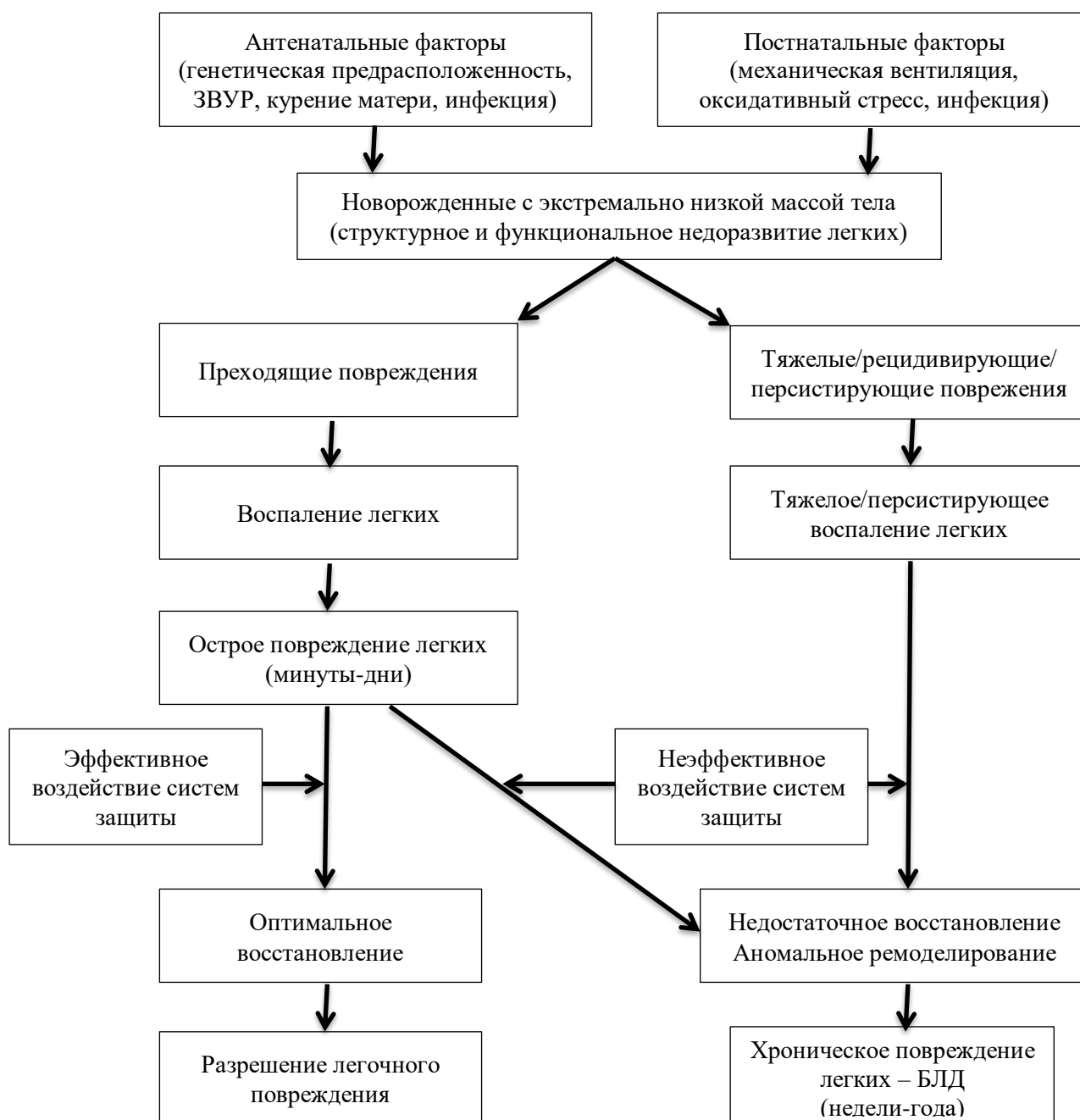


Рисунок 2 – Патогенез БЛД [126]

Следовательно, недоношенность сама по себе связана с повышенным риском долгосрочных проблем с легкими, так как дети рождаются еще до завершения критически важного позднего развития легких [77]. Так,

например, попытки воспроизвести БЛД на животных моделях и исследование образцов их легких во время вскрытия подтвердили остановку развития сосудов и упрощение архитектуры дистального отдела легких в результате преждевременных родов и связанных с ними повреждений легких [180].

Кроме недоношенности причинную роль в развитии данного заболевания может играть целый ряд потенциально значимых факторов, включая генетику [43, 213].

Прервать развитие легких, уменьшая легочный микрососудистый рост и альвеоляризацию, может множество факторов. Если раньше основная роль в развитии БЛД уделялась только постнатальным факторам, то в настоящее время доказано, что антенатальное воздействие может изменить восприимчивость к критическим постнатальным факторам, тем самым влияя на риск развития БЛД [188].

Как известно, ограничение роста в течение жизни плода снижает способность к нормальному росту после рождения и приводит к постоянным изменениям в метаболизме, развитии и конечном потенциале роста [129]. Имеется большое количество исследований, доказывающих роль ЗВУР на формирование патологии органов дыхания [3, 66, 108, 183]. Плацентарная недостаточность и дефицит фактора роста инсулина, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецептора VEGF, которые приводят к ЗВУР, также могут приводить к ограничению роста легких плода [108]. Недостаточное поступление питательных веществ к плоду в саккулярную и альвеолярную фазу развития легких в основном нарушает альвеоляризацию, увеличивает внеклеточный матрикс и приводит к утолщению альвеолярно-капиллярного барьера, что приводит к снижению диффузионной способности [146]. Данные, полученные на животных моделях, позволяют предположить, что ЗВУР влияет также и на проводящие дыхательные пути. Отмечено уменьшение просвета трахеи и крупных бронхов с одновременным уменьшением складчатости слизистой и уменьшения реснитчатого эпителия

[143]. В последних исследованиях также продемонстрировано, что уменьшение длины при рождении было связано с повышенным риском развития БЛД [129].

Курение матери является доказанным фактором риска формирования БЛД [144]. Эффекты никотина могут проявляться очень рано, влияя на дифференцировку эмбриональных стволовых клеток. Возможные механизмы включают повышенную выработку воспалительных цитокинов, изменение функции плаценты или прямое влияние на развитие легких, что нарушает их структуру и функцию [51]. Так, например, в животных моделях было обнаружено, что воздействие никотина вызывало альвеолярную гипоплазию, нарушение морфогенеза ветвления легких, увеличение объема гладких мышц в дистальных бронхах, повышение реактивности дыхательных путей и раннюю иммунную дисрегуляцию. Кроме того, никотин снижает плацентарный кровоток, а следовательно, и снабжение плода кислородом и питательными веществами, что может играть роль в изменении легочного роста и созревания [204]. Наконец, модификация эпигенома, связанная с табачным дымом, может оказывать продольное воздействие на паттерны метилирования ДНК и может изменять риск заболевания легких трансгенерационным путем [173].

На созревание легких может оказывать влияние и пренатальное воспаление. В настоящее время имеются исследования, доказывающие влияние хориоамнионита на развитие БЛД у недоношенных детей [56, 113]. Хориоамнионит, воздействие антибиотиков и способ родоразрешения способны приводить к увеличению патогенной микробной колонизации в легких, что потенциально может привести к воспалительным изменениям в легких [45]. При воспалении происходит активация провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL) -1β , IL-6 и IL-8, модификаторы цитокинов, включая антагонист рецепторов p55, p75 и IL-1, С-реактивный белок и фактор некроза опухоли (TNF) $-\alpha$ [159]. В результате воздействия провоспалительных факторов развивается дисбаланс протеолитической

активности в легком и повышается проницаемость сосудов. Происходит миграция лейкоцитов через эндотелий и их накопление в местах повреждения. Поглощение подвергшихся апоптозу нейтрофилов альвеолярными макрофагами приводит к выработке активного трансформирующего фактора роста бета (TGF β), который способствует фиброзу за счет усиления синтеза белков межклеточного матрикса и коллагена [180]. Также TGF β стимулирует изменение структуры стенки бронха и его ремоделирование. В экспериментальных исследованиях установлено, что дети с БЛД имеют повышенный уровень про- (IL1 β , TNF α) и противовоспалительных (IL4) цитокинов и TGF β в сравнении со здоровыми детьми [23].

Однако считается, что постнатальная инфекция может являться более важным предиктором развития БЛД [125]. Существуют убедительные доказательства того, что сепсис и системное воспаление нарушают проницаемость сосудов легких, вызывая структурное повреждение и нарушение альвеоляризации. При этом отмечена корреляция риска между поздним сепсисом и БЛД [80].

Дыхательная недостаточность, которая возникает у недоношенных детей, связана с различными анатомо-функциональными факторами. К ним относятся склонность незрелых легких к коллапсу, незрелость дыхательного центра, которая приводит к периодическому дыханию, недостаточное количество сурфактанта, а также положение ребер и диафрагмы, которые могут способствовать неэффективной механике дыхания. Все это требует проведения дополнительной поддержки по наполнению легких, а именно механической вентиляции [162]. Циклическое чрезмерное растяжение легкого активирует воспалительную передачу сигналов в резидентных клетках легкого, индуцирует рекрутирование воспалительных клеток и непосредственно влияет на многочисленные биологические пути, которые являются важными компонентами альвеоляризации, включая сборку эластиновых волокон, ангиогенез и метаболизм [49]. Таким образом,

продолжительное использование ИВЛ приводит к вентилятор-индуцированному повреждению легких, которое нарушает сигнальные пути, вовлеченные в развитие и восстановление легких, и способствует развитию БЛД [30, 212]. При этом у детей, находящихся на непрерывной инвазивной вентиляции легких, отмечено увеличение уровня гранулоцитарного макрофагального колониестимулирующего фактора, который играет важную роль в созревании альвеолярных макрофагов и обладает способностью стимулировать дифференциацию, накопление, активацию и локализацию альвеол. Это может указывать на стимуляцию и увеличение количества макрофагов в попытке контролировать агрессию, которой подвергается легкое [122].

Несмотря на то, что дети с БЛД могут показаться похожими по своим клиническим проявлениям, на самом деле они довольно разнородны из-за преобладания различных патофизиологических процессов развития заболевания. Поэтому важной задачей остается изучение патогенеза БЛД для выделения различных фенотипов БЛД с целью проведения эффективной профилактики и лечения, так как одна стратегия профилактики и лечения вряд ли будет подходить абсолютно всем детям.

В последние годы появляется все больше данных, указывающих на роль окислительного стресса в развитии таких заболеваний недоношенных детей, как БЛД, перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ), ретинопатия недоношенных (РН), некротизирующий энтероколит (НЭК) [31, 149, 151, 191]. Однако его вклад в патогенез и прогрессирование неонатальных заболеваний понят лишь частично, поэтому было предложено сформулировать термин «кислородно-радикальные заболевания в неонатологии» [153, 158].

Окислительный стресс вызван дисбалансом между образованием свободных радикалов и способностью антиоксидантной системы детоксицировать их [83, 158, 166]. Свободные радикалы обладают широким спектром биологически разрушающих эффектов: они являются

высокоактивными окислителями, которые могут непосредственно повреждать белки, липиды, нуклеиновые кислоты и полисахариды, а также вызывать фрагментацию ДНК.

Перекисное окисление липидов под воздействием активных форм кислорода (АФК) может активировать сфингомиелиназу и способствовать высвобождению большого количества церамида, вызывая апоптоз [182]. АФК могут инициировать процессы окисления белка и процессы нитрозилирования, такие как карбонилирование, нитрование и образование нитротирозина, что влияет на биологическую активность и образование различных ферментов, что в конечном итоге приводит к значительной дисфункции клеток. Кроме того, АФК могут действовать непосредственно на окисленную нуклеиновую кислоту, что приводит к разрывам цепей ДНК, вызывая тем самым некроз или апоптоз клеток.

В течение последних лет удалось понять, что окислительный стресс может активировать транскрипционные факторы, которые могут транскрибировать гены, связанные с воспалением и апоптозом [213].

1.2. Антиоксидантная система у недоношенных новорожденных

В процессе эволюции в клетках для защиты от АФК выработались специализированные системы защиты. Антиоксидантная защита может быть ферментативной и неферментативной. Ферментативная антиоксидантная система включает такие ферменты, как супероксиддисмутаза (SOD), каталаза (CAT), глутатионпероксидаза (GSH-Px), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа. Наиболее распространенными неферментативными антиоксидантами являются глутатион, белки, связывающие переходные металлы, такие как трансферрин и церулоплазмин, а также некоторые витамины (А, Е, С) [156].

Специфическое распределение антиоксидантных ферментов в клетках определяет чувствительность тканей и клеток к повреждению, связанному с АФК. Ферментативные антиоксиданты характеризуются высокой специфичностью действия, направленного против определённых форм АФК, специфичностью клеточной и органной локализации, а также специфичностью использования металлов в качестве катализаторов.

SOD является важным элементом антиоксидантной системы. Существуют три изоформы данного фермента. Внутриклеточно присутствуют медно-цинковые SOD (Cu /Zn-SOD, SOD1), которые находятся в цитоплазме и ядре клеток, и марганцевая SOD (Mn-SOD, SOD2), которая располагается в митохондриальном матриксе и высоко экспрессируется в легочной ткани и сосудистой системе. Внеклеточная супероксиддисмутаза (EC-SOD, SOD3) является компонентом внеклеточной антиоксидантной системы, основным участком которой является внеклеточный матрикс и поверхность клетки. SOD3 удаляет супероксид-анион-радикал из внеклеточного пространства путем дисмутации. В наибольшем количестве встречается в кровеносных сосудах, легких и плаценте.

Современные исследования, проведенные в группе недоношенных новорожденных, в первую очередь связаны с внутриклеточными изоформами SOD [196].

Митохондрии являются основным источником эндогенных АФК благодаря своей главной роли в продукции окислительного аденозинтрифосфата (АТФ), в которой молекулярный кислород (O_2) восстанавливается до воды в цепи переноса электронов. Супероксидный радикал ($O_2^{\bullet-}$) продуцируется в ряде участков митохондрий, а затем высвобождается в митохондриальный матрикс и межмембранное митохондриальное пространство.

SOD2 превращает супероксидный радикал в пероксид водорода (H_2O_2) в митохондриальном матриксе, в то время как SOD1 конвертирует супероксидный радикал в межмембранном митохондриальном пространстве

или цитозоле. H_2O_2 в митохондриальном матриксе может быть далее преобразован митохондриальной аконитазой в гидроксильный радикал ($\bullet\text{OH}$) посредством реакции Фентона [60, 155, 179].

Уровень внутриклеточных ферментативных антиоксидантов находится под генетическим контролем.

Основным неферментативным внутриклеточным антиоксидантом является GSH. Его синтез контролируется ферментами GSH-синтетазой и γ -глутамат цистеинлигазой (GCL). GCL представляет собой гетеродимер, состоящий из каталитической (GCLC) и модифицированной (GCLM) субъединиц. GSH выполняет многие важные внутриклеточные и внеклеточные функции в легких, в том числе выступает в качестве кофактора ферментативных антиоксидантных путей в клетках эпителиальной выстилки, удаляет свободные радикалы, защищает от окислительных соединений, способствует метаболизму ксенобиотиков и регулирует воспаление [186].

В условиях сильного окисления две молекулы GSH становятся дисульфидно связанными, что приводит к образованию GSSG. GSSG может накапливаться в тканях, и отношение GSH к GSSG обычно используется как показатель окислительно-восстановительного статуса. Предыдущие сообщения установили связь между снижением соотношения GSH / GSSG в плазме и аспирате трахеи и частотой развития БЛД у новорожденных детей [134, 202].

Внутриутробно плод находится в среде, которая относительно гипоксична по сравнению с внеутробной [203]. По-видимому, это необходимо для защиты эмбриона, который очень чувствителен к АФК. Кроме этого, гипоксия в эмбриональном периоде запускает ангиогенез и является предпосылкой поддержания плюрипотентности стволовых клеток [154]. Таким образом, баланс производства свободных радикалов и антиоксидантов во время беременности обеспечивает здоровый рост и развитие плода.

После рождения с первыми дыхательными движениями парциальное давление кислорода в крови повышается, что необходимо для обеспечения организма энергией, используемой для нормального функционирования сердца, головного мозга, а также для роста и развития новорожденного [154, 157]. При этом наблюдается экспоненциальный рост активных форм кислорода, для инактивации которых требуется антиоксидантная система [198].

Плод получает все необходимые для жизнедеятельности вещества из организма матери. При обследовании беременных женщин выявлено усиление перекисного окисления и ослабление антиоксидантной защиты при возникновении ранних преждевременных родов [25]. Кроме этого, в экспериментальных исследованиях было зарегистрировано, что уровни антиоксидантов у плода увеличиваются соответственно сроку гестации. Следовательно, недоношенные дети имеют малое количество антиоксидантов, не способное защитить их от повреждения, связанного с гипероксией. Активность антиоксидантов резко возрастает в последнем триместре беременности [26, 97, 206, 209]. Например, активность глутатионпероксидазы значительно выше во втором и третьем триместре [214]. У новорожденных со сроком гестации менее 28 недель выявлен более низкий уровень базовой антиоксидантной активности в сыворотке крови по сравнению с более зрелыми детьми ($p=0,020$) [206]. Отмечено, что дети с ЭНМТ имеют наименьшие показатели антиоксидантных ферментов [31]. При исследовании уровня витаминов А, Е, уровня САТ, а также общего антиоксидантного статуса в плазме у новорожденных выявлено, что данные показатели были ниже у недоношенных детей. Также исследуемые показатели были значительно ниже у пациентов, у которых отмечалось развитие НЭК, БЛД [52, 95]. В своем исследовании Norishadkam M. с соавторами отметили, что первичные повреждения ДНК и маркеры окислительного стресса в плазме были значительно выше у недоношенных новорожденных ($p<0,05$). Кроме этого, у них была значительно снижена

активность SOD в плазме пуповины ($p \leq 0,001$) [150]. При исследовании уровня антиоксидантов и маркеров окислительного стресса в крови у новорожденных была обнаружена значительная связь между уровнями GSH и гестационным возрастом. У детей, родившихся преждевременно, уровень GSH был ниже, по сравнению с доношенными новорожденными [152].

Кроме того, в ряде исследований отмечено, что недоношенные дети имеют более высокий уровень свободного железа, которое усиливает реакцию Фентона, вызывая продукцию высокотоксичных гидроксильных радикалов, повреждающих ткани [158]. Недоношенным детям часто требуется проведение переливаний компонентов крови. При этом существуют исследования, указывающие на взаимосвязь проведенной гемотрансфузии с усилением оксидативного стресса за счет увеличения в плазме уровня свободного железа [82].

Таким образом, недоношенные дети особенно подвержены воздействию свободных радикалов из-за незрелости антиоксидантной системы [26, 97, 206, 209].

Вредные эффекты гипероксии являются результатом как прямого повреждения, вызванного реактивными окислителями, так и косвенного повреждения от воспаления легких. Токсические радикалы кислорода при ничтожно низкой антиоксидантной защите запускают серию реакций, которые приводят к развитию воспалительного процесса в легких, инактивации сурфактанта и антипротеаз. Это вызывает клеточный некроз или апоптоз в альвеолярном эпителии и эндотелии сосудов, что в свою очередь приводит к разрушению альвеолярной структуры и увеличению проницаемости сосудов [61].

Вслед за этим увеличивается приток в интерстиций нейтрофилов и макрофагов, которые являются источниками токсических радикалов, протеаз, фибронектина, активных метаболитов арахидоновой кислоты. При этом активизируется пролиферация стромальных клеток и блокируется образование

капилляров в дистальных отделах легкого. Разрушение альвеолярно-капиллярной мембраны приводит к нарушению газообмена. Происходит ремоделирование легких и легочных сосудов, что и является основой формирования БЛД [49, 213].

Окислительный стресс изменяет экспрессию генов путем активизации антиоксидантных генов и регуляции генов, ответственных за восстановление поврежденных клеток. В дополнение к прямому влиянию на экспрессию генов окислительный стресс может также привести к эпигенетическим изменениям. Эпигенетические механизмы регулируют доступность генов для транскрипции, что приводит к измененной экспрессии генов без изменений в последовательности ДНК [155].

1.3 Генетическая детерминация развития бронхолегочной дисплазии

Современная медицина направлена на персонализацию подходов к диагностике и лечению. Одним из направлений для обеспечения индивидуального подхода к диагностике и лечению является выявление полиморфизма генов, встречающихся при определенных заболеваниях. Становится все более очевидным, что существуют основные генетические факторы, связанные с риском развития РДС, БЛД, РН, ВЖК или НЭК у недоношенных новорожденных [123].

Различные исследования, проведенные на близнецах, показали, что генетический компонент вносит значительный вклад в развитие БЛД [192]. Так, например, монохориальные близнецы имеют значительно более

высокую конкордантность по частоте возникновения БЛД, чем бихориальные близнецы: до 79% этой дисперсии объясняется генетикой [163].

В последнее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что именно полиморфизм единичных нуклеотидов, за счет формирования специфических аллелей генов, вносит важный вклад в особенности развития защитных реакций. Генетическая предрасположенность может включать в себя специфические полиморфизмы, определяющие степень антиоксидантной защиты. Она может повышать риск развития заболеваний на любом этапе: как во время беременности, так и после рождения.

Идет активное изучение вклада полиморфизма генетических маркеров системы сурфактанта, ферментов антиоксидантной защиты, металлопротеиназ, факторов роста, цитокинового каскада в развитие БЛД [192].

Белки легочного сурфактанта состоят из высокомолекулярных гидрофильных белков SP-A и SP-D, а также низкомолекулярного липофильного поверхностно-активного белка В (SP-B) и поверхностно-активного белка С (SP-C), которые необходимы для поддержания биофизических свойств поверхностно-активных фосфолипидов [184]. Определенные генетические полиморфизмы системы сурфактанта могут приводить к снижению количества протеинов сурфактанта, что нарушает поверхностное натяжение альвеол и снижает неспецифическую защиту легких [7]. Известно, что множественные локусы сурфактантных белков связаны с развитием БЛД [58]. Наиболее изучаемыми являются белки SP-B и SP-D. SP-B отвечает за поддержание стабильности альвеол. Изучение полиморфизмов -18С / А, 1580С / Т и 4564Т / С данного белка в китайской популяции показало, что полиморфизм SP-B-18С / А повышает риск развития БЛД, в то время как полиморфизм SP-B-1580С / Т является протективным в отношении развития БЛД. Полиморфизм SP-B-4564Т / С не

влият на заболеваемость [58, 187]. Основная функция SP-D в легких – регуляция уровней липидов сурфактанта. Кроме этого обнаружена противомикробная активность – одним из эффектов SP-D является агрегация и усиление фагоцитоза микробов и клеток, подвергшихся апоптозу. Аллельный вариант SP-D Met11, способствует развитию БЛД [184]. АТФ-связывающий транспортер сурфактанта А3 (ABCA3) является членом большого семейства белков, которые гидролизуют АТФ для перемещения субстратов через биологические мембраны. ABCA3 экспрессируется в клетках альвеолярного типа II [106]. Мутации в гене ABCA3 являются наиболее частой генетической причиной тяжелого неонатального РДС и интерстициальных заболеваний легких у детей [40]. Например, Ху Х. с соавторами определил взаимосвязь мутаций в гене ABCA3 с формированием тяжелых форм РДС, а также с развитием хронических заболеваний легких в будущем [75].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) влияют на ремоделирование легочной ткани за счет денатурации фибриллярного коллагена и активации фиброза [50]. Кроме этого они принимают активное участие в задержке альвеоляризации и аномальном артериальном ремоделировании, которые являются отличительными чертами БЛД [171]. Выявлена связь между БЛД и профилем экспрессии генов ММП. В частности высоко экспрессируются у больных БЛД белки ММП-8, ММП-9 и ММП-25 [50]. Однако есть исследования, не выявившие зависимости развития БЛД от уровня ММП-8 и ММП-9. При этом отмечено снижение уровня тканевого ингибитора металлопротеиназ TIMP-2 у детей с БЛД [133].

Помимо ММП существует связь между развитием БЛД и генами, связанными с ангиогенезом (ARG) [50]. Так, например, VEGF участвует в созревании и восстановлении микрососудов легких, что подтверждается увеличением экспрессии VEGF при воздействии гипероксии [171]. У детей с БЛД отмечается повышение данного фактора в дыхательных путях [109, 165]. Общие полиморфизмы генов, кодирующих VEGF-A и VEGFR-2, не

всегда могут быть связаны с БЛД. Однако это не исключает их участия в патогенезе заболевания [100]. Так, например, было продемонстрировано, что гаплотип VEGFA (АСТТ) снижает риск развития РДС и увеличивает риск формирования БЛД [101]. У детей с БЛД описана повышенная экспрессия TGF β [92]. TGF β способствует утолщению альвеолярных перегородок за счет развития фиброза. Это подтверждается в исследованиях на животных: при переносе в легкие мышей активной формы гена TGF β развивались изменения легочной ткани, соответствующие БЛД [107].

Генетическая предрасположенность к более высокой продукции медиаторов воспаления, вероятно, имеет важное значение в развитии БЛД [200]. Однако далеко не во всех исследованиях отмечается четкая взаимосвязь с генетическими полиморфизмами медиаторов воспаления и формированием БЛД [42, 200].

Учитывая, что SOD2 и GSH экспрессируются в легочной ткани, научный интерес представляет изучение роли данных ферментов при патологии органов дыхания, связанной с окислительным стрессом. Среди трех изоформ SOD2 имеет уникальную генетическую организацию и небольшое сходство с SOD1 и SOD3. SOD2 человека расположена на хромосоме 6q25.3 [141]. Наиболее часто изучаемым полиморфизмом SOD2 является rs4880 (SOD2 C47T, Ala16Val), который характеризуется структурной мутацией, приводящей к замене тимина (Т) на цитозин (С) во 2 экзоне. В результате происходит замена в 16 кодоне, транслирующем аминокислоту валин в аланин (Ala16Val). При замене валина на аланин образуется вторичная структура β -полосы вместо ожидаемой структуры α -спирали (Рисунок 3), что может снизить эффективность переноса фермента в митохондрии, модифицируя антиоксидантную защиту от АФК. Вариант Ala способен быстро проходить через обе митохондриальные мембраны, чтобы достичь матрицы, в то время как большая часть варианта Val задерживается во внутренней мембране и частично разрушается в протеасоме. Это может быть связано с α -спиральной структурой Ala-содержащего предшественника,

что приводит к усиленному транспорту SOD2 и, следовательно, более высокой выработке митохондриальной фракции для шестнадцатых аминокислотных положений в сигнальном пептиде. Предшественник Ala-SOD2 генерирует на 30-40% больше активного матричного гомотетрамера SOD2 по сравнению с предшественником Val-SOD2. Следовательно, данный полиморфизм приводит к уменьшению активности фермента [15, 72, 197].

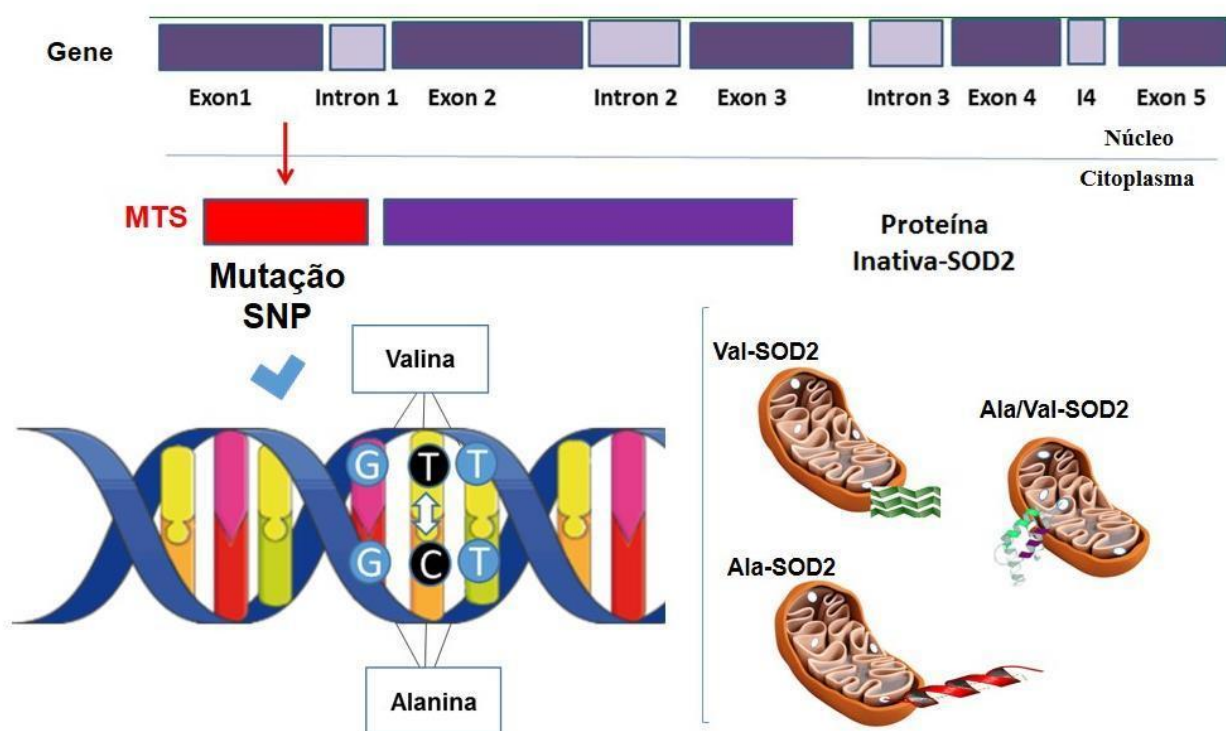


Рисунок 3 – Структура MnSOD Ala16Val [63]

Полиморфизм SOD2 rs11575993 (SOD2 C60T, Leu60Phe) характеризуется заменой цитозина в позиции 60 в 3 экзоне на тимин, что приводит к замене аминокислоты лейцин на фенилаланин. Это изменяет взаимодействие субъединицы белка SOD2, и фермент становится термически неустойчивыми и легко инактивируется при действии смешанных сульфидов и S-тиолированной реакции на них. В результате снижается уровень SOD2 и ее активность.

В функциональном отношении данный вариант подобен полиморфизму SOD2 rs1141718 (SOD2 T58C, Thr58Ile), в котором тимидин в позиции 58, относящейся к 3 экзону, замещен на цитозин, что приводит к изменению аминокислотного остатка изолейцина на треонин и также способствует снижению активности фермента [110].

Встречающиеся исследования доказывают роль полиморфизма SOD2 в формировании патологии недоношенных детей. При проведении исследования с участием недоношенных новорожденных было обнаружено, что полиморфизм SOD2 rs4880 C47T связан с более низким гестационным возрастом и весом при рождении. Реконструкция гаплотипов показала, что наличие данного полиморфизма повышало риск развития БЛД [102]. Однако данный полиморфизм не оказывает влияние на формирование определенной степени тяжести БЛД [19]. Панченко А. С. отмечает в своем исследовании, что наличие гетерозиготного варианта rs11575993 фермента SOD2 может сочетаться со снижением защиты от оксидативного стресса, так как чаще данный полиморфизм был обнаружен у детей с БЛД [24]. Исследование генотипа SOD2 rs1141718 показало, что гетерозиготный генотип ассоциирован с низким уровнем общей антиоксидантной способности и SOD. Также данный аллельный вариант чаще встречался у детей, развивших впоследствии БЛД [22].

Данных, описывающих зависимость продукции глутатиона от наличия определенного полиморфизма гена GCLC, крайне мало [57].

Вариант GCLC rs17883901 (GCLC C129T) заключается в точечной замене цитозина на тимин в позиции 129. В результате снижается экспрессия GCLC, что приводит к закономерному уменьшению синтеза глутатиона [53].

В литературе данные о роли генетических полиморфизмов GCLC в формировании и течении БЛД крайне малочисленны. Одной из наиболее значимых работ по этой проблеме является исследование Samrath V. и соавторов. Авторы не обнаружили связи между полиморфизмом GCLC rs17883901 и развитием заболевания при обследовании 659 новорожденных,

из которых 284 имели БЛД [53]. Также в работе Павлиновой Е. Б. отмечается взаимосвязь гетерозиготного варианта GCLC rs17883901 с формированием БЛД, что может быть связано с имеющейся при данном генотипе сниженной активности глутатиона [22].

1.4. Последствия перенесенной бронхолегочной дисплазии

Последствия перенесенной патологии органов дыхания у недоношенных новорожденных могут быть различными. Развивающееся легкое обладает способностью к ремоделированию, в связи с чем по мере роста ребенка отмечается постепенное улучшение состояния органов дыхания, что приводит к клиническому выздоровлению [194]. По данным Научного центра здоровья детей в Москве отмечается увеличение количества детей с клиническим выздоровлением в исходе БЛД: если в 2005-2008 годах этот показатель составил 18%, то к 2013 году выздоравливало больше половины детей. Исследование на базе клиники Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ охраны материнства и детства показало, что клиническое выздоровление наблюдалось лишь у 15% детей с БЛД в анамнезе [10].

Принято считать, что течение БЛД продолжается до трехлетнего возраста. Однако, по мнению ряда авторов исход БЛД может сформироваться уже на втором году жизни [33]. На характер течения и исходы БЛД значительное влияние оказывают определенные факторы, к которым относятся пол, гестационный возраст, состояние новорожденного по шкале Апгар, сопутствующая патология, длительность интенсивной терапии и применение в лечении сурфактанта, тяжесть течения БЛД [34, 38].

Воспалительные изменения респираторного тракта, возникшие в неонатальном периоде, могут сохраняться на протяжении длительного времени, поддерживая повреждение легких [28]. Так, многочисленные исследования показали, что БЛД связана с повышенным риском анатомических и функциональных изменений в легких, которые могут сохраняться на протяжении длительного времени [14, 84, 145, 194]. Это приводит к тому, что более чем в половине случаев в исходе БЛД у детей старшего возраста формируются заболевания органов дыхания, такие как рецидивирующий бронхит, хронический бронхит, облитерирующий бронхиолит, БА [208].

При анализе литературы отмечено, что хронический бронхит в исходе перенесенной БЛД диагностируется у 17% детей. Частота встречаемости рецидивирующего бронхита в исходе БЛД достигает 40% [11]. Частое развитие рецидивирующего бронхита в старшем возрасте у детей, перенесших БЛД, отмечено Пичугиной С. В. и соавторами при катамнестическом наблюдении за детьми [10]. Кроме этого БЛД может являться одной из причин эмфиземы легких у детей старшего возраста [29].

В отношении формирования астмы у детей, перенесших БЛД, имеются достаточно противоречивые данные. С одной стороны есть исследования, в которых показано, что БЛД связана с повышенным риском развития астмы в более позднем возрасте [5, 35, 37, 90, 160]. Например, при наблюдении за детьми с БЛД в анамнезе в период с 1997 по 2017 года было обнаружено, что частота диагностированной БА у них составляла 6,9%, что было выше частоты развития БА в популяции [18].

Дети с БЛД в анамнезе достаточно часто имеют симптомы бронхиальной обструкции в виде одышки и соответственно чаще нуждаются в терапии бронходилататорами по сравнению с детьми без БЛД [73, 84, 89]. Также бронхообструктивным синдромом могут сопровождаться и обострения рецидивирующего бронхита у детей с БЛД в анамнезе [4, 17, 38]. Однако остается до конца неясно, является ли реактивность дыхательных

путей результатом патологии легких, полученной за время нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИИТН) [178]. На основании имеющихся данных нельзя утверждать, что БЛД повышает риск развития астмы у детей в старшей возрастной группе, так как нарушение функции легких у детей в исходе БЛД отличается от такового при астме [69, 160, 168].

К факторам, которые способствуют развитию легочной дисфункции, относят несинхронное увеличение размера легких и дыхательных путей, хроническое воспаление в дыхательных путях, формирование воздушных ловушек и эмфизематозных изменений [65].

Многочисленные исследования показывают, что дети, перенесшие БЛД, чаще имеют признаки существенного нарушения функциональных возможностей дыхательных путей в старшем возрасте по сравнению с детьми без БЛД. По данным исследования функции внешнего дыхания (ФВД) у детей с БЛД в анамнезе отмечаются признаки обструктивных и рестриктивных нарушений вентиляции. Дети имеют более низкие показатели $ОФВ_1$ и ФЖЕЛ [118, 130, 131, 135, 136, 138, 139, 167]. При этом в ряде исследований отмечается, что снижение $ОФВ_1$ более выражено у детей с тяжелой формой БЛД [73, 136].

Замедленное развитие легких при БЛД, сопровождающееся изменениями в развитии легочных сосудов и альвеол, приводит к нарушению газообмена и возможной повышенной потребности в дополнительном кислороде.

Таким образом, дети, перенесшие БЛД, в старшем возрасте имеют ограниченную толерантность к физической нагрузке [73, 84, 88, 140].

Учитывая, что существует связь между снижением функции легких в раннем возрасте и формированием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в будущем, существует опасение, что дети с БЛД могут быть подвержены повышенному риску раннего развития ХОБЛ, что существенно скажется на их качестве жизни [12, 74, 136].

Однако в настоящее время исходы БЛД после второго десятилетия жизни изучены недостаточно. При анализе литературы было найдено одно исследование, в котором пациенты разделялись по году рождения. Развитие функции легких было несколько более благоприятным у детей, родившихся после 1990 года, по сравнению с детьми, родившимися ранее [137]. Это связано со значительным изменением подходов к выхаживанию недоношенных новорожденных, совершенствованием респираторной терапии. Следовательно, имеющаяся популяция взрослых людей представляет собой лиц, переживших устаревший уход, и не позволяет достоверно охарактеризовать долгосрочные эффекты БЛД [207].

Наряду с функциональными изменениями со стороны органов дыхания у детей с БЛД зачастую сохраняются и структурные изменения легочной ткани. Это подтверждается при проведении инструментального обследования [185]. Например, в 2016 году при катамнестическом наблюдении за детьми и подростками с БЛД в анамнезе было обнаружено, что у них длительно сохраняются структурные изменения в легких по данным компьютерной томографии в виде негетерогенности вентиляции легочной ткани при отсутствии значимых клинических симптомов респираторной патологии [14].

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) легких является важным исследованием в диагностике исходов БЛД. У пациентов, перенесших БЛД, часто встречаются неравномерность пневматизации легочной ткани, «воздушные ловушки», расширение и деформация сегментарных и субсегментарных бронхов. Однако одним из основных рентгенологических симптомов, который встречается в половине и более случаев, является локальный субплевральный пневмофиброз, также часто встречаются бронхоэктазы [6, 10]. С возрастом у детей, перенесших БЛД в неонатальном периоде, отмечается улучшение рентгенологической картины в виде уменьшения зон гиповентиляции и долькового вздутия, а также уменьшения количества ателектазов [8]. Так, при проведении компьютерной томографии органов грудной клетки детям в возрасте 0-6 лет было выявлено,

что дети с БЛД в анамнезе имеют неоднородность пневматизации легочной ткани в виде чередования участков затемнения и просветления. Авторы отметили, что с возрастом данные отклонения уменьшаются [169]. При этом наличие структурных изменений часто связано с более выраженным снижением функциональных показателей [48, 73, 131, 139].

Нарушение развития легких у недоношенных детей, перенесших БЛД, наряду со снижением иммунных реакций приводит к повышению риска развития у них тяжелых респираторных инфекций [67, 116, 194]. Респираторные вирусы, такие как респираторно-синцитиальный вирус, вирус гриппа и риновирус, вызывают обострение воспалительного процесса в легких. Это в свою очередь способствует увеличению показателей повторной госпитализации и более длительному нахождению в стационаре детей с БЛД в анамнезе по сравнению с детьми, не имеющими БЛД [41, 69, 86, 194]. При этом показатели повторной госпитализации постепенно уменьшаются по мере взросления ребенка [73].

Нарушение ангиогенеза и развитие сосудистых аномалий при БЛД может привести к формированию легочной артериальной гипертензии и развитию впоследствии сердечной дисфункции. Пациенты с легочной гипертензией (ЛГ) при БЛД имеют выше показатели заболеваемости, а в тяжелых случаях и ранней смертности [84, 211]. Осложнившаяся БЛД ЛГ зачастую приводит к увеличению потребности в проведении кислородотерапии, что увеличивает длительность госпитализации, а, следовательно, и вероятность дополнительного присоединения нозокомиальных инфекций [9]. При этом существуют исследования, демонстрирующие сохранение субклинической дисфункции желудочков у детей, перенесших БЛД с развитием ЛГ как осложнения. Это свидетельствует о необходимости долгосрочного наблюдения и тщательной оценки не только органов дыхания, но и сердечно-сосудистой системы (ССС) у детей с БЛД в анамнезе [132, 161].

В ряде исследований было обнаружено, что БЛД тесно связана с когнитивным исходом у недоношенных новорожденных. Нарушение развития нервной системы может быть связано с повторными эпизодами гипоксии, гиперкапнии и метаболических расстройств, которые могут predispose к повреждению головного мозга [73, 79]. Так, например, Brumbaugh J. E. с соавторами обнаружили, что дети с БЛД имеют проблемы со сном и поведенческие проблемы, такие как агрессивное или напротив отстраненное поведение [64]. При проведении МРТ-сканирования встречаются структурные нарушения в виде уменьшения объема белого вещества головного мозга, что также играет решающую роль для нервно-психического развития (НПР) детей [68]. При этом чаще нарушения НПР встречались у детей, которые перенесли тяжелую форму БЛД [71]. То есть у тех детей, кто дольше находился в стационаре и требовал более интенсивной терапии, особенно с применением глюкокортикостероидов [98].

Отягощающим фактором, который оказывает немаловажную роль на развитие нервной системы, является ЛГ, которая может осложнять течение БЛД [87].

Актуальный вопрос заключается в том, зависят ли долгосрочные легочные последствия недоношенности и БЛД от стабильного структурного повреждения, возникшего в неонатальном периоде, или они отражают продолжающееся активное заболевание дыхательных путей. На данный момент нет доступных патологических данных, проливающих свет на характеристики легочной ткани у детей с БЛД в анамнезе [163]. Однако в недавнем исследовании биоптатов бронхов подростков, перенесших БЛД, авторы сообщили об обнаружении лимфоцитарных инфильтратов и признаков незрелого неоангиогенеза, что указывает на продолжающийся активный воспалительный процесс в их дыхательных путях [114].

Учитывая, что мужской пол является установленным фактором риска развития БЛД, очевидно изучение влияния гендерных различий на

возможные последствия БЛД. У мальчиков рост дыхательных путей отстает от роста паренхимы легких и приводит к несоответствию между размером дыхательных путей и размером легких по сравнению с девочками. Однако не все исследования сообщают, что у мужчин отдаленные респираторные исходы хуже, чем у женщин. Половое созревание может быть одним из факторов, способствующих наблюдаемым изменениям в функции легких и симптоматике в подростковом возрасте [128]. Существуют исследования, описывающие более частые эпизоды повторных госпитализаций среди лиц мужского пола [128, 172]. При этом, Collaco J. M. и соавторы в своей работе описали отсутствие различий в частоте возникновения респираторных заболеваний, обращений за медицинской помощью, госпитализаций среди детей обоих полов. Оценка возраста отлучения от дополнительной оксигенации, проводимой в домашних условиях, показала, что девочки дольше нуждались в проведении домашней оксигенотерапии [81].

К факторам, которые влияют на формирование и течение БЛД, относится ИВЛ. Частота формирования патологии легких у детей с БЛД в анамнезе сопоставима с таковой у детей, получавших ИВЛ по другим причинам [11]. Это доказывает неблагоприятное влияние механической вентиляции на структуру легочной ткани. Известно, что после повторной интубации недоношенным новорожденным может сначала потребоваться более высокое давление в аппарате ИВЛ и большее количество дополнительного кислорода по сравнению с аналогичными параметрами перед экстубацией, что может усугубить повреждение легких. Проводилась оценка воздействия дополнительных курсов инвазивной ИВЛ на неблагоприятные респираторные исходы по сравнению с успешной экстубацией после одного курса. Было показано, что возобновление инвазивной механической вентиляции не увеличивает риск хронических респираторных заболеваний, превышающий тот, который можно отнести к совокупной продолжительности ИВЛ [94]. Респираторные исходы у пациентов с БЛД варьируют от отсутствия потребности в кислороде до

хронической зависимости от аппарата ИВЛ. Cristea A. I. с соавторами в своей работе показали, что эффективное отлучение от вентиляции с положительным давлением в домашних условиях происходит к 5 годам жизни. При сохранении зависимости от домашней ИВЛ после 5 лет, отказ от нее крайне затруднителен. Также они исследовали количество госпитализаций у детей, нуждающихся в трахеостомии при наличии тяжелой БЛД. Перед деканюляцией частота повторных госпитализаций была значительно выше, наиболее частая причина повторной госпитализации была связана с респираторными заболеваниями. Снижение частоты повторных госпитализаций после деканюляции может быть вторичным по отношению к удалению трахеостомы и улучшению течения БЛД [148].

Несмотря на растущее количество доказательств эффективности ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) при БЛД, сохраняется неопределенность относительно сроков лечения, эффективной дозы и долгосрочных эффектов. Долгосрочные результаты у младенцев, получавших длительные курсы ИГКС, отсутствуют [120]. Проведенный в 2016 году метаанализ показал, что ИГКС влияют на частоту БЛД на 36-й неделе ПКВ. Напротив, не было доказательств их влияния на частоту возникновения летального исхода и неонатальную заболеваемость [119]. Данные по долгосрочным исходам при раннем профилактическом использовании ИГКС показали различия в количестве повторных госпитализаций по поводу респираторных заболеваний в первые три года жизни: младенцы в группе, получавшей беклометазон, имели меньшее количество госпитализаций [91]. Использование ИГКС не связано с уменьшением продолжительности домашней кислородотерапии [210].

Известно, что воздействие табачного дыма негативно влияет на восстановление легочной ткани. Несмотря на то, что связи между респираторными исходами и воздействием пассивного курения установлено не было, были отмечены тенденции к увеличению использования

ингаляционных стероидов и более продолжительному использованию дополнительного кислорода [181].

В исследовании Johnson J. и соавторов было показано, что дети, родившиеся малыми к сроку гестации и перенесшие БЛД, чаще обращаются за медицинской помощью [195].

Интересной находкой явилось снижение вероятности острых и хронических респираторных заболеваний у недоношенных детей с БЛД при более продолжительном грудном вскармливании [127].

Так как в патогенезе заболеваний недоношенных существенную роль играет окислительный стресс, можно предположить, что определенные генетические полиморфизмы антиоксидантной системы влияют не только на возникновение заболеваний у недоношенных новорожденных, но и на их течение.

При анализе литературных источников не было обнаружено работ, посвященных вкладу изучаемых в настоящем исследовании полиморфизмов в формирование неблагоприятных последствий патологии неонатального периода.

Данные полиморфизмы изучаются преимущественно в популяции детей старшего возраста и взрослых. Так, например, SOD2 изучается в основном как фактор, играющий роль в развитии дислипидемии, ожирения [96], осложнений сахарного диабета (СД), таких как нефропатия и ретинопатия [78, 142, 199], онкологических заболеваний [93, 174], стоматологической патологии [59] и БА [99]. Кроме этого активно изучается вклад аллельных вариантов SOD2 в развитие сосудистых катастроф у взрослого населения. В ряде исследований показано, что полиморфизм SOD2 rs4880 C47T связан с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) [55] и инсульта [46].

Как известно, преэклампсия часто ассоциируется с преждевременным родоразрешением, что в свою очередь может изменять окислительную нагрузку на плод. Поэтому важными являются исследования, доказывающие

связь полиморфизма SOD2 и повышенным риском развития преэклампсии у женщин [190].

Аллельный вариант GCLC rs17883901 также активно изучается среди взрослого населения, как возможный фактор риска развития злокачественных новообразований [93, 112], преэклампсии [103], СД и его осложнений [47, 104]. Имеются исследования, отмечающие связь данного полиморфизма с быстрым ухудшением функции легких и повышенным риском развития ХОБЛ [105].

Таким образом, совокупность множества факторов приводит к тому, что БЛД представляет собой огромную и дорогостоящую проблему для общественного здравоохранения, как до выписки, так и после нее [163, 189]. Наличие хронической патологии является серьезной проблемой и для пациентов, так как может существенно нарушать качество их жизни.

В связи с этим выделение факторов, влияющих на формирование неблагоприятного исхода БЛД, позволит выделить группы повышенного риска формирования патологии органов дыхания у недоношенных новорожденных в будущем, а также разработать персонифицированный подход к профилактике и индивидуальные программы реабилитационных мероприятий при сформировавшейся патологии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – доктор медицинских наук, профессор М. А. Ливзан), на кафедре госпитальной педиатрии (заведующая – доктор медицинских наук, доцент Е. Б. Павлинова), в бюджетном учреждении здравоохранения Омской области «Областная детская клиническая больница» города Омска (главный врач – О. Ю. Горбунов) в 2018-2021 году. Научная работа была одобрена этическим комитетом Омского государственного медицинского университета (протокол №107 от 02.10.2018).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-015-00219 А.

2.1 Объект и структура исследования

Настоящее исследование одномоментное методом поперечного среза, сравнительное по типу «случай-контроль» с элементами ретроспективного анализа. Дизайн исследования представлен на Рисунке 4.

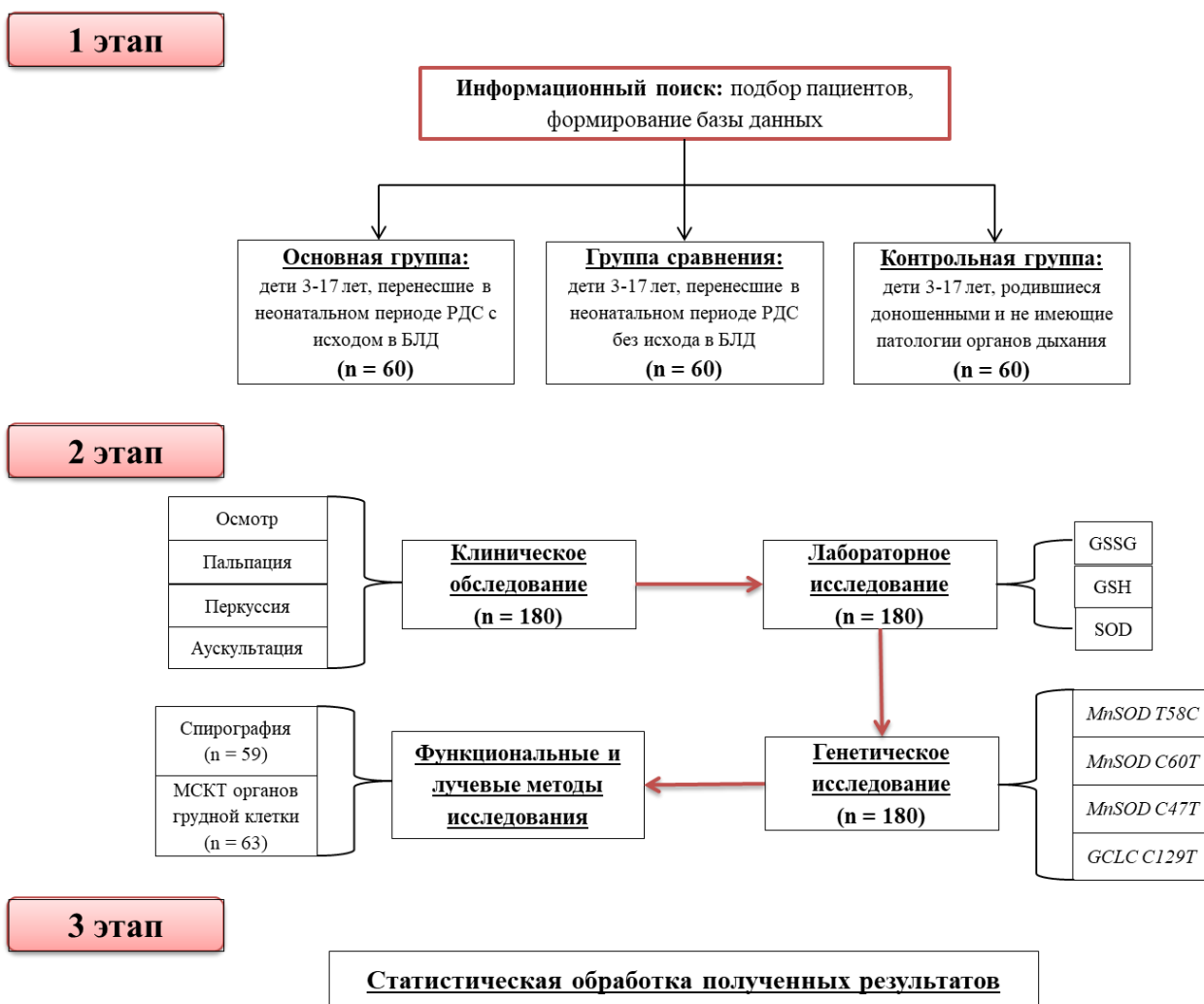


Рисунок 4 – Дизайн клинического исследования

На первом этапе проводился ретроспективный 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). Анализ историй осуществлялся на базе БУЗОО «Детская городская больница №4», БУЗОО «Детская городская поликлиника №5», БУЗОО «Детская городская поликлиника №8», БУЗОО «Городская поликлиника №10», БУЗОО «Городской клинический перинатальный центр» г. Омска. На основании анамнестических данных были сформированы основная группа, группа сравнения и контрольная группа. Минимальное количество наблюдений определено с помощью

номограммы Альтмана. При определении объема выборки стандартизированная разность составила 0,5, а мощность 0,90.

Основную группу составили 60 детей, перенесших в неонатальном периоде РДС с исходом в БЛД. Критерии постановки диагноза БЛД оценивались при ретроспективном анализе медицинских карт. Диагноз был выставлен на основании рабочей классификации основных клинических форм бронхолёгочных заболеваний у детей.

Критерии включения детей в основную группу: а) срок гестации менее 36 недель; б) установленный диагноз БЛД в неонатальном периоде; 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 исключения: а) срок гестации более 36 недель; б) отсутствие диагноза БЛД; в) возраст младше 3 и старше 17 лет; г) перенесенное острое респираторное заболевание, травма менее чем за 4 недели до выполнения исследования; д) наличие хромосомных и генных заболеваний у ребенка; е) рождение в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий; ж) отсутствие информированного добровольного согласия законных представителей ребенка, либо подростка пятнадцати лет и старше на участие в исследовании.

Группу сравнения составили 60 детей, перенесших в неонатальном периоде РДС без исхода в БЛД.

Критерии включения детей в группу сравнения: а) срок гестации менее 36 недель; б) перенесенный в неонатальном периоде РДС новорожденных без исхода в БЛД; 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 исключения: а) срок гестации более 36 недель; б) отсутствие респираторной патологии в неонатальном периоде, а именно РДС; в) возраст младше 3 и старше 17 лет; г) перенесенное острое респираторное заболевание, травма менее чем за 4 недели до выполнения исследования; д) наличие хромосомных и генных заболеваний у ребенка; е) рождение в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий; ж) отсутствие информированного добровольного согласия законных представителей ребенка, либо подростка пятнадцати лет и старше на участие в исследовании.

В контрольную группу отнесено 60 условно-здоровых детей, родившихся доношенными и не имеющих патологии органов дыхания, а также без сопутствующей патологии, способной повлиять на результаты обследования.

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.

Критерии исключения: а) возраст младше 3 и старше 17 лет; б) наличие 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); в) перенесенное острое респираторное заболевание, травма менее чем за 4 недели до выполнения исследования; г) активное курение ребенка; д) отсутствие информированного

добровольного согласия законных представителей ребенка, либо подростка пятнадцати лет и старше на участие в исследовании.

На втором этапе отобранные пациенты приглашались на обследование. Всем пациентам проводилось стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное исследование.

Клиническое обследование проводилось на базе БУЗОО «Областная детская клиническая больница» г. Омска. Оно включало в себя сбор анамнеза и физикальные методы обследования, а именно осмотр, пальпацию, перкуссию, аускультацию.

Оценка физического развития проводилась с использованием программ "ВОЗ Anthro" для детей до 5 лет и "ВОЗ AnthroPlus" для детей 5 лет и старше. Рассчитывались величины следующих показателей: масса тела к возрасту (Weight-for-Age Z-score, WAZ), рост к возрасту (Height-for-Age Z-score, HAZ), индекс массы тела (ИМТ) к возрасту (BMI-for-Age Z-score, BAZ). Заключение выставлялось на основании методических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов [21]. Интерпретация полученных значений Z-scores проводилась по следующим критериям:

- WAZ: дефицит массы тела – при < -2 SDS, норма – от -2 до $+2$ SDS, избыточная масса тела или ожирение – при $> +2$ SDS. Однако, после 10-летнего возраста референсные значения отношения массы тела к возрасту не валидны, так как у многих детей отмечается пубертатный скачок роста и данные измерений могут быть ошибочно интерпретированы как избыточный вес. В связи с этим после 10-летнего возраста при оценке расстройств питания определяющими являлись значения ИМТ.

- BAZ: недостаточность питания – при < -2 SDS, норма – от -2 до $+1$ SDS, избыточная масса тела – от $+1$ до $+2$ SDS, ожирение – при $> +2$ SDS.

- HAZ: низкорослость – при < -2 SDS, рост ниже среднего – от -2 до -1 SDS, норма – от -1 до $+1$ SDS, рост выше среднего – от $+1$ до $+2$ SDS, высокорослость – при $> +2$ SDS.

Лабораторное исследование проводилось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Омского государственного медицинского университета сотрудниками лаборатории. Оно включало в себя определение содержания в сыворотке крови ферментов супероксиддисмутазы и глутатиона, как продуктов, уровень которых может изменяться при наличии однонуклеотидных замен в генах соответствующих антиоксидантных ферментов.

Определение уровня ферментов осуществлялось методом иммуноферментного анализа (ИФА) в микропланшетном формате. Забор крови у детей проводился утром натощак путем пункции локтевой вены в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) в качестве антикоагулянта. Пробы для проведения анализа готовили следующим образом: пробирки с цельной кровью центрифугировали 15 минут при 3000 об/мин. Затем плазму аккуратно переносили в пробирки типа эппендорф. Такие пробы хранили при температуре -20°C (для определения концентрации глутатиона) и -80°C (для определения концентрации супероксиддисмутазы), в дальнейшем их использовали для постановки ИФА.

Концентрация GSH и GSSG в плазме крови определялась с помощью диагностического набора «Glutathione Assay Kit» (Cayman Chemical Company, США) на планшетном фотометре «iMark», (BIORAD, США). Количественная оценка GSH проводилась методом ферментативной рециркуляции с использованием глутатионредуктазы, концентрация GSSG определялась согласно альтернативному протоколу. Итоговые значения молярности GSH и GSSG рассчитывали с помощью компьютерной программы. Динамический диапазон набора составляет 0-16 мкМ GSH (или 0-8 мкМ GSSG).

Концентрация SOD в плазме крови определялась с помощью диагностического набора «Superoxide Dismutase Assay Kit» (Cayman Chemical Company, США) на планшетном фотометре «iMark», (BIORAD, США). Количественная оценка SOD проводилась методом ферментативной рециркуляции с использованием ксантиноксидазы. Итоговые значения

молярности SOD рассчитывали с помощью компьютерной программы с учетом разведения сыворотки.

Генетическое исследование проводилось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Омского государственного медицинского университета. Выявление точечных мутаций в геноме человека осуществлялось методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР). Образцы геномной ДНК были выделены из лейкоцитарной фракции венозной крови с использованием реагентов "ДНК-ЭКСПРЕСС-кровь" (производство компании «Литех», Москва).

Отбор крови (9 мл) проводили утром натощак путем пункции локтевой вены в пробирки с K2-ЭДТА в качестве антикоагулянта. Пробы для генетического анализа готовили следующим образом: 1,5 мл эппендорфы с 800 мкл цельной крови центрифугировали 5 минут при 3000 об/мин, затем плазму аккуратно удаляли, не задевая кольцо лейкоцитов и осадка эритроцитов. Далее такие пробы хранили при температуре -20°C и использовали для выделения ДНК.

Аmplификацию ДНК проводили на термоциклере «Терцик» (производство компании «ДНК-Технология», Москва) с использованием тест-систем "SNP-ЭКСПРЕСС" (производство компании «Литех», Москва).

Был определен аллельный полиморфизм 4 генов:

- полиморфизм гена SOD2 rs1141718 T58C, который приводит к замене аминокислотного остатка изолейцина на треонин и способствует снижению активности фермента;
- полиморфизм гена SOD2 rs11575993 C60T, который приводит к замене аминокислоты лейцин на фенилаланин и изменению уровня SOD2;
- полиморфизм гена SOD2 rs4880 C47T, который приводит к замене аминокислоты аланин в позиции 16 на валин и структурному повреждению митохондрии;
- полиморфизм гена GCLC rs17883901 C129T, который заключается в 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 УФ света – 310 нм) при помощи системы геледокументирования Biovision 1000/26M (производство компании «Vilber Lourmat», Франция) – Рисунок 5.

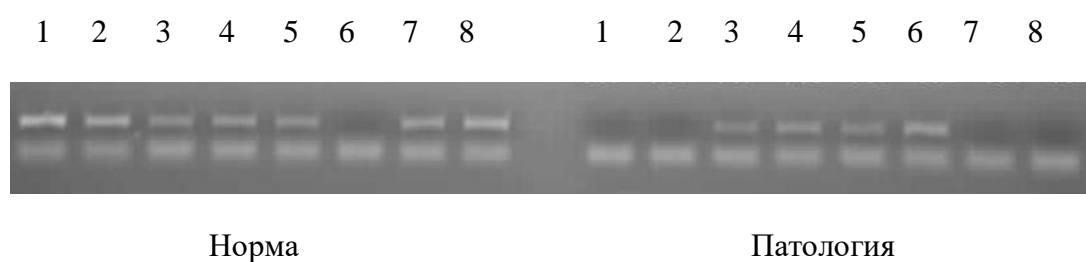


Рисунок 5 – Результаты амплификации под ультрафиолетом

Для оценки ФВД детям старше 6 лет дополнительно проводилась спирометрия. При этом учитывалось наличие сопутствующей патологии и способность ребенка технически верно выполнить дыхательные маневры. Спирометрия проводилась на базе БУЗОО «ОДКБ» г. Омска с использованием портативного спирометра для исследования функции внешнего дыхания SPIROVIT SP-1 standard (производитель: Schiller).

Исследование функции легких проводилось в положении сидя с прямой спиной и слегка приподнятой головой, на нос накладывался зажим. Загубник спирометра плотно обхватывался губами и зубами. Перед проведением исследования каждому пациенту демонстрировалось правильное выполнение дыхательных маневров.

В расслабленном состоянии при спокойном дыхании пациенты после полного выдоха осуществляли максимально глубокий вдох. Затем, после спокойного выдоха – максимально глубокий вдох. Сразу же после этого без

паузы пациенты делали мощный выдох с максимальным усилием, продолжая его до полного опорожнения легких [36].

ФЖЕЛ и ОФВ₁ выбирались не менее чем из трех воспроизводимых технически приемлемых маневров. Результаты исследования анализировались по маневру с максимальными ФЖЕЛ и ОФВ₁ [36].

Оценивались величины ЖЕЛ в процентах от расчетного показателя, ОФВ₁ в процентах от расчетного показателя, а также проводилось измерение ФЖЕЛ и пиковой скорости выдоха (ПСВ). Наличие обструктивных вентиляционных нарушений характеризовали величины ОВФ₁ менее 80%. Для оценки тяжести обструктивных нарушений использовалась степень отклонения ОФВ₁ от должного значения (Таблица 2).

Таблица 2 – Классификация тяжести обструктивных нарушений легочной вентиляции

Тяжесть обструктивных нарушений легочной вентиляции	ОФВ₁, % от должного значения
Легкие	70-79%
Умеренные	60-69%
Среднетяжелые	50-59%
Тяжелые	35-49%
Крайне тяжелые	< 35%

Рестриктивные нарушения вентиляции проявлялись снижением ЖЕЛ менее 80% от расчетного показателя. Смешанные вентиляционные нарушения отмечались при одномоментном снижении ЖЕЛ и ОФВ₁ ниже 80% от расчетного показателя.

Детям основной группы и группы сравнения дополнительно проведено инструментальное исследование – МСКТ органов грудной клетки. Для

инструментального обследования использовался 64-срезовый мультиспиральный компьютерный томограф Philips Ingenuity core 64 (производитель Philips). Параметры сканирования: толщина среза 1,5 мм, инкремент 0,78; 80 кВ, 100мА. Исследование выполнялось преимущественно без задержки дыхания. Контрастное усиление не проводилось.

2.2 Методы статистической обработки полученных результатов

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ проводился с использованием программ Statistica (версия 6.1) и IBM SPSS Statistics 24.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению путем построения гистограмм в программе Statistica, а также с использованием критерия Шапиро-Уилка. При распределении количественных признаков, отличном от нормального, данные обрабатывались с помощью U-критерия Манна-Уитни для двух независимых переменных и H-критерия Краскела-Уоллиса для трех независимых переменных. Результаты представлялись в виде $Me [QL; QU]$, где Me – медиана, QL – нижний квартиль, QU – верхний квартиль. Для изучения взаимосвязи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Качественные данные представлялись в виде абсолютных значений (процентах). Для сравнения качественных данных использовался критерий χ^2 Пирсона. В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении хотя бы в одной ячейке 10 и больше, рассчитывался критерий χ^2 с поправкой Йетса. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался двусторонний точный критерий Фишера. Для анализа произвольных таблиц сопряженности – χ^2 Пирсона. В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных данных использовался показатель относительного риска (ОР) с расчетом 95% доверительного интервала.

Для оценки силы связи между качественными признаками применялось определение критерия V Крамера. Интерпретация значений критерия V Крамера осуществлялась согласно рекомендациям Rea L. и Parker R. (Таблица 3).

Таблица 3 – Интерпретация значений критерия V Крамера [170]

Значение V Крамера	Сила взаимосвязи
<0,1	Несущественная
0,1 – <0,2	Слабая
0,2 – <0,4	Средняя
0,4 – <0,6	Относительно сильная
0,6 – <0,8	Сильная
0,8 – 1,0	Очень сильная

При всех расчетах критический уровень значимости p при проверке вероятности нулевой гипотезы принимался равным 0,05.

Для построения математической модели зависимости вероятности выздоровления пациентов после перенесенной БЛД использован метод логистического регрессионного анализа в программе NCSS2020. Для проверки качества полученной математической модели проведен ROC – анализ с исследованием площади под ROC – кривой (Area Under Curve, AUC). Качество прогностической модели считалось отличным при величине AUC в интервале 0,9-1,0, очень хорошим – 0,8-0,9, хорошим – 0,7-0,8, средним – 0,6-0,7 и неудовлетворительным при величине AUC 0,5-0,6.

ГЛАВА 3. ОТДАЛЁННЫЕ ИСХОДЫ РДС У ДЕТЕЙ ПЕРИОДА НОВОРОЖДЁННОСТИ С ФОРМИРОВАНИЕМ БЛД И БЕЗ ТАКОВОГО: КАТАМНЕЗ И КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 3-Х ЛЕТ

3.1 Характеристика неонатального периода у детей, рожденных недоношенными

Преждевременные роды всегда являются следствием неблагоприятного течения внутриутробного периода. Большинство женщин, беременность которых заканчивается рождением недоношенного ребенка, имеют осложненный акушерский, соматический, гинекологический анамнез, либо осложненное течение беременности.

Высокий паритет беременности (4 беременность и более) в анамнезе отмечен у 12 (20%) матерей детей основной группы и 13 (22%) матерей детей группы сравнения.

Существенных различий в частоте встречаемости осложненного акушерского анамнеза среди женщин обеих групп не выявлено (χ^2 Пирсона 0.93, ст.свободы=1, $p=0,336$, с поправкой Йетса $p=0,441$). Чаще акушерский анамнез был осложнен медицинскими абортами и самопроизвольными выкидышами (Таблица 4).

Соматическая патология в анамнезе чаще встречалась у женщин, чьи дети были отнесены в основную группу (χ^2 Пирсона 5.83, ст.свободы=1, $p=0,016$, с поправкой Йетса $p=0,026$), она встречалась у 31 (51%) женщин. Наиболее распространенными были заболевания ССС и мочевой системы, их имели по 12 (20%) женщин соответственно. На втором месте по распространенности была патология желудочно-кишечного тракта: у 8 (13%) женщин. У женщин, чьи дети были отнесены в группу сравнения, осложненный соматический анамнез отмечали 18 (30%) женщин. В данной группе лидирующее место занимали вредные привычки (5 женщин, 8%), а

также заболевания органов дыхания и желудочно-кишечного тракта (по 4 женщины, 7%).

Среди гинекологической патологии у женщин обеих групп преобладали эрозия шейки матки и инфекционно-воспалительные заболевания половой сферы. Различий в частоте гинекологической патологии также не отмечалось (χ^2 Пирсона 1.48, ст.свободы=1, $p=0,224$, с поправкой Йетса $p=0,311$).

Осложненное течение настоящей беременности чаще встречалось в анамнезе у матерей, чьи дети сформировали БЛД (χ^2 Пирсона 9.08, ст.свободы=1, $p=0,027$, с поправкой Йетса $p=0,005$) – Рисунок 6. Осложнения во время беременности имело подавляющее большинство матерей детей основной группы (50 случаев, 83%). Наиболее распространенным являлось наличие угрозы прерывания беременности, его отметили в анамнезе 38 (63%) женщин. Также довольно часто беременность осложнялась хронической фетоплацентарной недостаточностью (ХФПН) различной степени (26 случаев, 43%) и преэклампсией (21 случай, 35%). Заболевания, связанные с беременностью наблюдались у 20 (33%) женщин, из них гестационный СД и гестационный пиелонефрит имели в анамнезе по 3 (5%) женщины соответственно, анемия во время беременности диагностирована у 14 (23%) женщин. У матерей детей группы сравнения осложненное течение беременности имели 35 (58%) женщин. Чаще они отмечали в анамнезе угрозу прерывания и преэклампсию, по 14 (23%) случаев соответственно.

Кроме этого, у матерей в основной группе чаще встречался преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО), что обусловило рождение ребенка раньше срока (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,019$).

Таблица 4 – Факторы, отягощающие течение беременности и родов у матерей детей основной группы и группы сравнения

Факторы риска	Основная группа		Группа сравнения		p
	абс.	%	абс.	%	
Акушерский анамнез					
Медицинские аборт в анамнезе	7	12	10	17	0,602
Самопроизвольный выкидыш	8	13	4	7	0,362
Преждевременные роды	3	5	2	3	1,000
Замершая беременность	4	7	3	5	1,000
Внематочная беременность	1	2	1	2	1,000
Бесплодие в анамнезе	6	10	1	2	0,114
Соматический анамнез					
Заболевания сердечно-сосудистой системы	12	20	1	2	0,002*
Заболевания мочевой системы	12	20	1	2	0,002*
Заболевания желудочно-кишечного тракта	8	13	4	7	0,362
Заболевания эндокринной системы	7	12	1	2	0,061
Железодефицитная анемия	6	10	2	3	0,272
Заболевания органов дыхания	5	8	4	7	1,000
Никотиновая зависимость	5	8	5	8	1,000
Гинекологический анамнез					
Эрозия шейки матки	6	10	5	8	1,000
Инфекционно-воспалительные заболевания половой сферы	10	17	6	10	0,421
Миома матки	4	7	5	8	1,000
Осложнения беременности					
Угроза прерывания	38	63	14	23	0,000*
Преэклампсия	21	35	14	23	0,228
ХФПН	26	43	12	20	0,010*
ОРВИ во время беременности	10	17	3	5	0,075
Заболевания, связанные с беременностью	20	33	9	15	0,032*
Внутриутробная гипоксия плода	13	22	13	22	1,000
ПРПО	14	23	4	7	0,019*
Преждевременная отслойка плаценты	10	17	9	15	1,000

Примечание: p – двусторонний точный критерий Фишера, * – p<0,05, различия между группами значимы

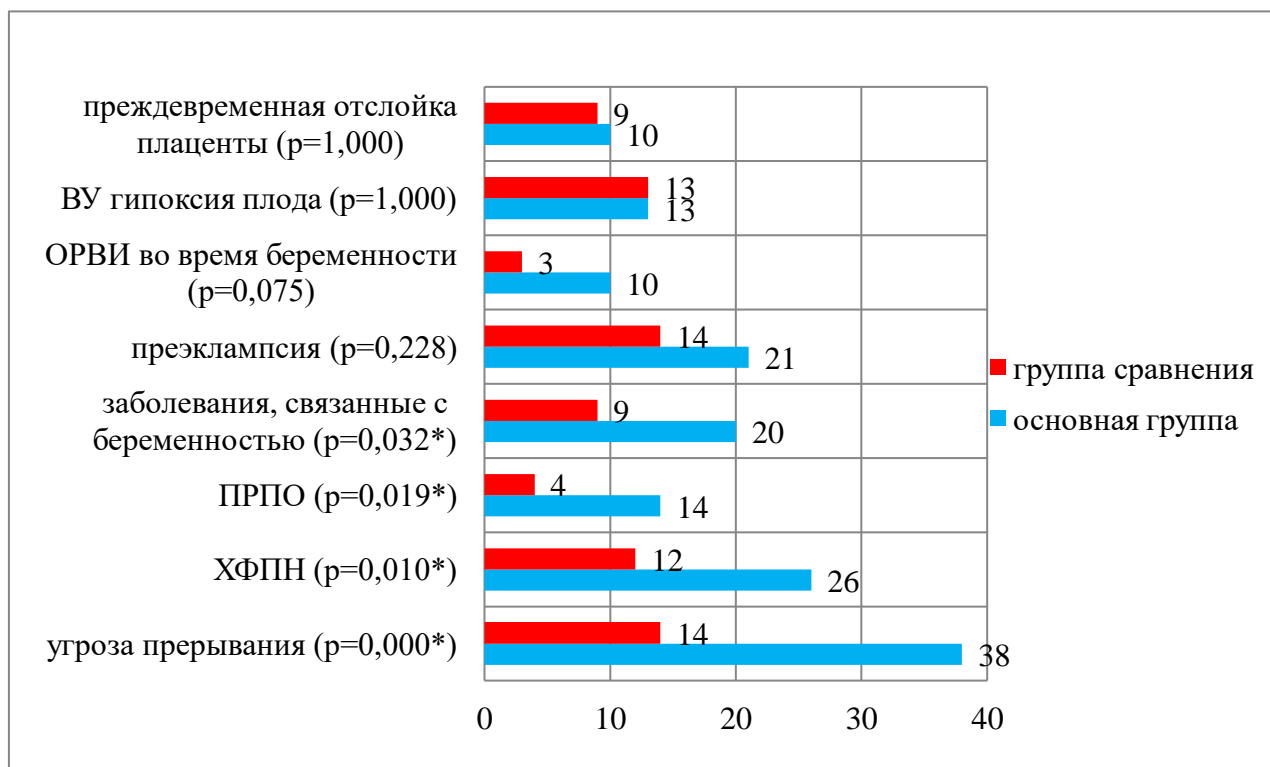


Рисунок 6 – Наиболее распространенные осложнения беременности, абс.
 (примечание: p – двусторонний точный критерий Фишера, * – $p < 0,05$,
 различия между группами значимы)

Совокупность таких факторов, как осложненный акушерский, соматический и гинекологический анамнез, а также осложненное течение беременности и родов, преждевременное родоразрешение, привела к рождению большинства детей в состоянии асфиксии тяжелой и средней степени тяжести (Рисунок 7). Среди детей основной группы в состоянии асфиксии тяжелой степени было рождено 22 (37%) ребенка, 10 (17%) из которых потребовали перевода на ИВЛ в родильном зале. Асфиксию средней степени тяжести перенесли при рождении 24 (40%) ребенка основной группы, из них 6 (10%) детей были переведены на ИВЛ в родильном зале.

Среди детей группы сравнения асфиксия тяжелой степени в анамнезе отмечена у 12 (20%) детей, асфиксия средней степени тяжести у 24 (40%) детей. Перевода на ИВЛ в родильном зале потребовали 7 (12%) детей с асфиксией тяжелой степени.

Таким образом, отмечена тенденция к более частой потребности в переводе на ИВЛ в родильном зале детей, сформировавшихся в неонатальном периоде БЛД (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,062$), что связано с более частым развитием у них тяжелой асфиксии в родах.

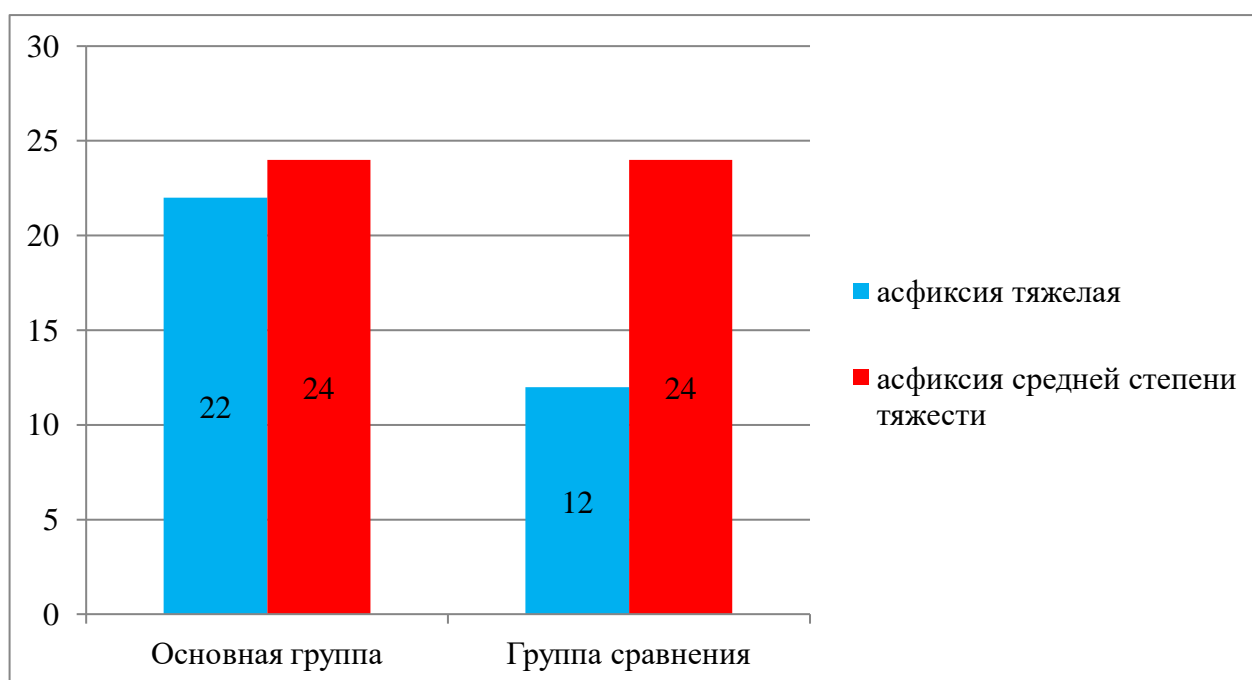


Рисунок 7 – Количество детей основной группы и группы сравнения, рожденных в состоянии асфиксии, абс. (примечание: $p - \chi^2$ Пирсона, $p>0,05$, различия между группами не значимы)

У детей основной группы установлена прямая взаимосвязь умеренной силы между оценкой по шкале Апгар на первой минуте и гестационным возрастом (корреляция Спирмена, $r=0,72$; $p<0,05$), а также массой тела при рождении (корреляция Спирмена, $r=0,58$; $p<0,001$). Чем меньше был гестационный возраст и масса тела при рождении, тем ниже была оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни.

Взаимосвязи между гестационным возрастом, массой тела при рождении и оценкой по шкале Апгар на первой минуте жизни у детей группы сравнения не выявлено (корреляция Спирмена, $r=0,36$; $p>0,05$).

Продолжительное использование ИВЛ приводит к вентилятор-индуцированному повреждению легких, которое нарушает сигнальные пути, вовлеченные в развитие и восстановление легких, и способствует развитию БЛД [212]. В связи с этим, ожидаемым результатом было подтверждение более длительной потребности детей, сформировавших БЛД, во вспомогательной вентиляции легких (ВВЛ) как методом щадящей респираторной поддержки путем создания постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР), так и классической ИВЛ через интубационную трубку (Таблица 5). При этом, чем ниже была масса тела при рождении у детей основной группы, тем дольше они находились на ВВЛ (корреляция Спирмена, $r=-0,49$; $p=0,015$).

Таблица 5 – Длительность нахождения на вспомогательной вентиляции легких детей основной группы и группы сравнения, дней, Me [QL; QU]

Способ вспомогательной вентиляции	Основная группа	Группа сравнения	p
СРАР	10,0 [5,0; 12,0]	3,5 [2,0; 5,5]	<0,001*
ИВЛ через интубационную трубку	14,0 [8,0; 30,0]	4,0 [2,0; 6,0]	0,002*

Примечание: p – U-критерий Манна-Уитни, * – $p<0,05$, различия между группами значимы

Как известно, недоношенность сама по себе, а также низкий вес при рождении связаны со структурной и функциональной незрелостью легких, так как дети рождаются еще до завершения критически важного позднего развития легких [80].

У детей с БЛД в анамнезе масса тела при рождении была ниже, чем в группе детей с РДС (U-критерий Манна-Уитни, $p<0,001$). При этом отмечено преобладание детей с ЭНМТ в основной группе, в группе сравнения преобладали дети с НМТ при рождении (Таблица 6).

Таблица 6 – Распределение детей основной группы и группы сравнения по массе тела при рождении, абс.

Масса тела при рождении	Основная группа	Группа сравнения	p
500-1000 грамм	27	9	0,001*
1001-1500 грамм	23	27	0,579
1501-2500 грамм	10	24	0,008*

Примечание: p – двусторонний точный критерий Фишера, * – $p < 0,05$, различия между группами значимы

Также дети основной группы были рождены на более ранних сроках, чем дети группы сравнения (Таблица 7). Дети, сформировавшие БЛД, чаще были рождены крайне недоношенными (22-27 недель, $n=25$, 42%) и очень недоношенными (28-31 неделя, $n=37$, 62%).

Таблица 7 – Распределение детей основной группы и группы сравнения по гестационному возрасту, абс.

Гестационный возраст	Основная группа	Группа сравнения	p
22-31 недели	53	39	0,005*
32-34 недели	7	21	

Примечание: p – двусторонний точный критерий Фишера, * – $p < 0,05$, различия между группами значимы

Это доказывает, что частота БЛД обратно пропорциональна массе тела и гестационному возрасту при рождении.

Имеется большое количество исследований, доказывающих роль ЗВУР на формирование патологии органов дыхания [4, 68, 179, 182]. В связи с этим

был проведен анализ антропометрических данных детей при рождении. Однако малые размеры для гестационного возраста имело небольшое количество детей. При этом разницы в частоте формирования ЗВУР у детей основной группы и группы сравнения не установлено (Таблица 8).

Таблица 8 – Параметры физического развития детей основной группы и группы сравнения при рождении, абс.

Параметры физического развития при рождении	Основная группа	Группа сравнения	p
Малый размер для гестационного возраста	13	5	0,071
Соответствие антропометрических параметров гестационному возрасту	47	55	

Примечание: p – двусторонний точный критерий Фишера, $p > 0,05$, различия между группами не значимы

Информация о проведении терапии сурфактантом имела в выписках у 39 (65%) детей основной группы и 25 (42%) детей группы сравнения. Среди детей, перенесших БЛД, сурфактант использовался у 32 (53%) детей, 7 (12%) детей данную терапию не получили. Дети, перенесшие РДС без исхода в БЛД, получили терапию сурфактантом в 17 (28%) случаях. При этом не было отмечено взаимосвязи между введением экзогенного сурфактанта и краткосрочными исходами со стороны органов дыхания в неонатальном периоде (двусторонний точный критерий Фишера, $p = 0,235$).

Среди пациентов основной группы установлено преобладание больных с БЛД легкого течения (37 человек, 61%), с меньшей частотой

регистрировались случаи среднетяжелой (13 человек, 22%) и тяжелой формы заболевания (10 человек, 17%) – Рисунок 8.

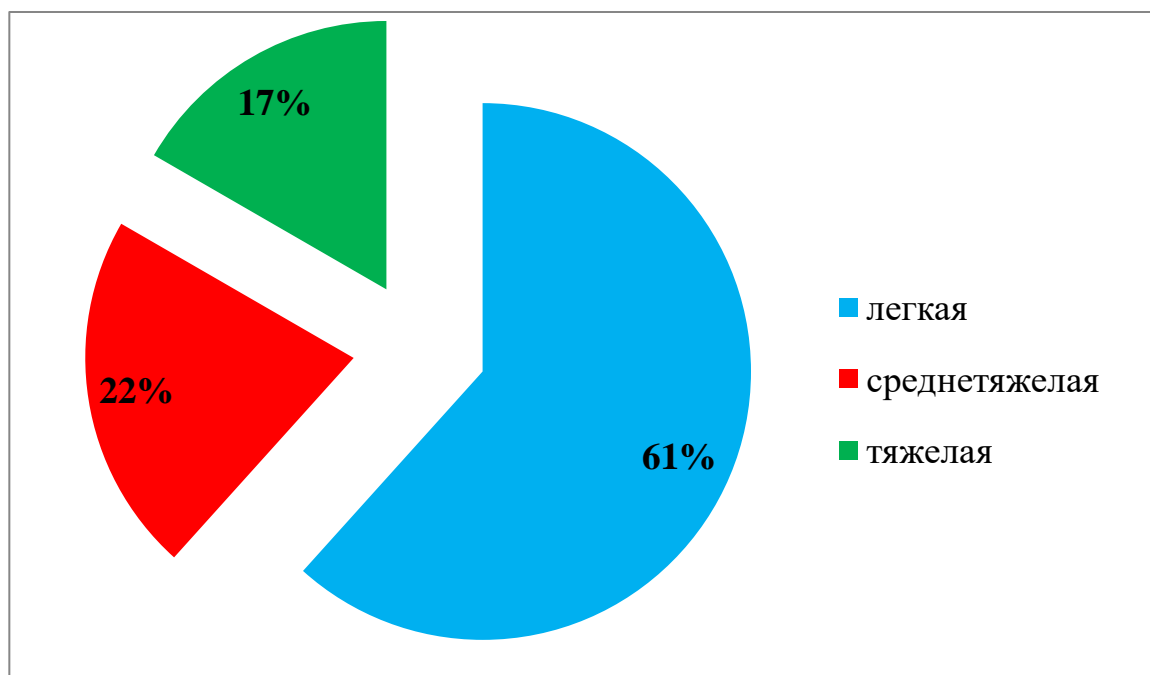


Рисунок 8 – Распределение детей с БЛД по степени тяжести, %

Не было отмечено влияния введения экзогенного сурфактанта на формирование БЛД определенной степени тяжести (χ^2 Пирсона 0,302, ст.свободы=2, $p=0,860$). Также на тяжесть БЛД не влияли такие факторы, как пол (χ^2 Пирсона 4,435, ст.свободы=2, $p=0,109$), масса тела при рождении (Н-критерий Краскела-Уоллиса, $p=0,368$), оценка по шкале Апгар на первой минуте (Н-критерий Краскела-Уоллиса, $p=0,861$) и длительность нахождения на ВВЛ (Н-критерий Краскела-Уоллиса, $p=0,692$).

Среди сопутствующей патологии в неонатальном периоде чаще диагностировалась анемия различной степени тяжести (Рисунок 9). Ее в периоде новорожденности перенесли 27 (45%) детей основной группы и 16 (27%) детей группы сравнения. На втором месте по распространенности было поражение центральной нервной системы (ЦНС). Внутрижелудочковое кровоизлияние различной степени имели 15 (25%) детей основной группы и

16 (27%) детей группы сравнения, перивентрикулярную лейкомаляцию – 8 (13%) и 9 (15%) детей соответственно.

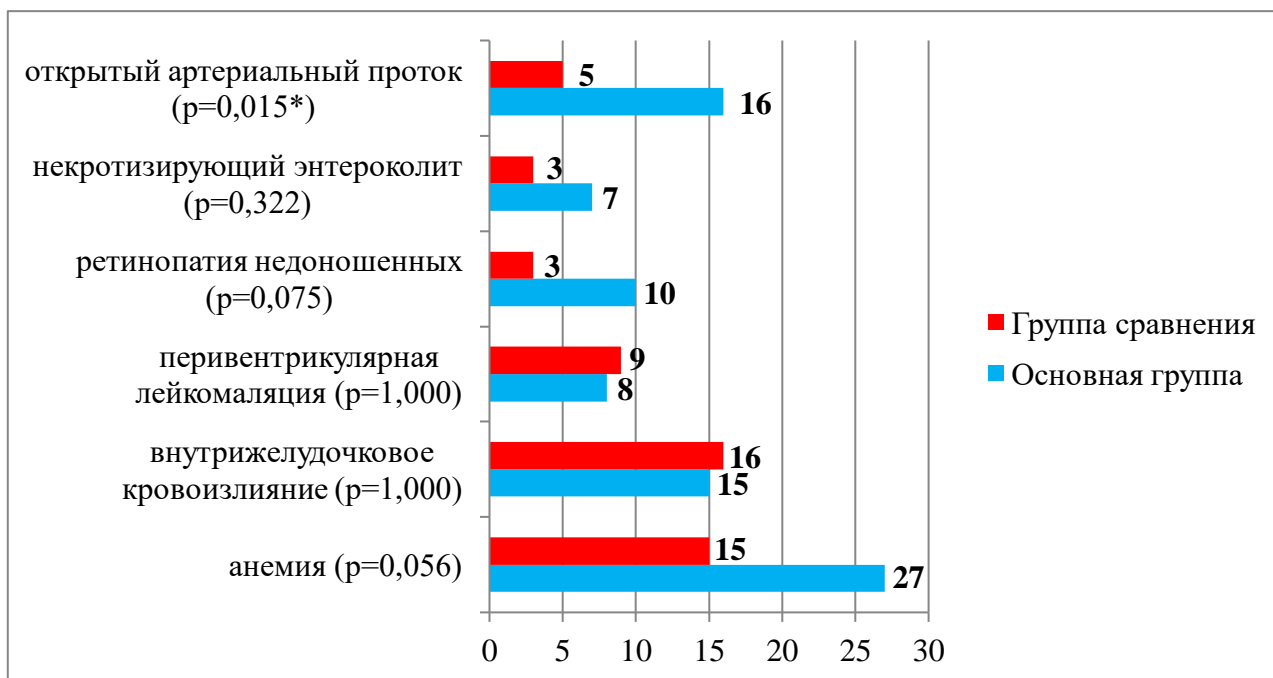


Рисунок 9 – Сопутствующая патология в периоде новорожденности у детей основной группы и группы сравнения, абс. (примечание: p – двусторонний точный критерий Фишера, * – $p < 0,05$, различия между группами значимы)

В настоящем исследовании отмечена большая частота встречаемости открытого артериального протока (ОАП) у детей, сформировавших БЛД (двусторонний точный критерий Фишера, $p = 0,015$). При этом наличие ОАП не оказывало влияние на формирование БЛД определенной степени тяжести (χ^2 Пирсона 5.991, ст.свободы=2, $p = 0,344$).

При анализе медицинских карт отмечено, что у всех детей основной группы и группы сравнения отсутствовала ЛГ.

Таким образом, обнаружено, что в анамнезе у матерей, чьи дети сформировали БЛД, чаще отмечалось осложненное течение беременности и родов. При этом преобладающими осложнениями были угроза прерывания беременности, ХФПН различной степени, связанные с беременностью заболевания и ПРПО. Кроме этого у данной группы женщин чаще встречалась хроническая патология ССС и мочевой системы, что могло играть роль в формировании осложнений беременности.

Отмечено, что дети основной группы с уменьшением гестационного возраста и массы тела при рождении имеют меньшую оценку по шкале Апгар на первой минуте жизни. В связи с этим выявлена тенденция к более частой потребности в переводе их на ИВЛ в родильном зале. Также у детей основной группы прослеживается корреляция между длительностью ВВЛ и массой тела при рождении – чем она ниже, тем дольше ребенок нуждается в проведении респираторной поддержки.

Ожидаемым результатом явилось подтверждение факта, что на краткосрочные исходы со стороны респираторной системы в периоде новорожденности (БЛД или РДС) влияет длительность нахождения на ВВЛ.

Кроме этого установлено, что заболеваемость в периоде новорожденности связана с гестационным возрастом и массой тела при рождении – чем ниже гестационный возраст и масса тела при рождении, тем больше риск развития у ребенка БЛД.

При этом не было отмечено влияния на формирование БЛД введения экзогенного сурфактанта детям после рождения.

В настоящем исследовании прослеживается взаимосвязь между наличием у детей ОАП и формированием БЛД в неонатальном периоде. Однако влияния ОАП на формирование определенной степени тяжести заболевания не отмечено.

3.2 Клинико-anamнестические особенности детей в изучаемых группах

В каждую группу было включено 60 детей, удовлетворявших критериям включения и исключения. Больные были сопоставимы между собой по возрасту и полу (Таблица 9). Распределение детей по возрасту во всех группах отличалось от нормального за счет преобладания пациентов 3-5 лет (критерий Шапиро-Уилка, $p < 0,001$). Во всех группах отмечалось незначительное преобладание мальчиков – 36 (60%), 32 (53%) и 31 (52%) человек в основной группе, группе сравнения и контрольной группе соответственно. Дети в исследуемых группах были обследованы однократно.

Таблица 9 – Характеристика детей основной группы, группы сравнения и контрольной группы в зависимости от возраста и пола, Me [QL; QU]

Параметр	Основная группа (n=60)	Группа сравнения (n=60)	Контрольная группа (n=60)	p
Возраст, лет	5,0 [4,0; 8,0]	5,0 [4,0; 9,5]	6,0 [3,5; 11,0]	0,850 ¹⁾
Пол: мальчики	36 (60%)	32 (53%)	31 (52%)	0,625 ²⁾
девочки	24 (40%)	28 (47%)	29 (48%)	

Примечание: 1) – Н-критерий Краскела-Уоллиса, 2) – χ^2 Пирсона, ст.свободы=2; $p > 0,05$, различия между группами не значимы

В основной группе нормальные показатели физического развития имели около четверти детей – 22 (37%). В группе сравнения и в контрольной группе заключение о нормальном физическом развитии выставлено 30 (50%) и 33 (55%) детям соответственно.

У детей, рожденных недоношенными, в старшем возрасте чаще диагностирована задержка физического развития в сравнении с группой контроля (χ^2 Пирсона 28.343, ст.свободы=2, $p < 0,001$) – Рисунок 10. При этом отмечено, что ниже среднего был как рост, так и масса тела (Таблица 10).

Наиболее часто встречалось сочетание низкорослости и дефицита веса (у 10 (17%) детей основной группы и 10 (17%) детей группы сравнения).

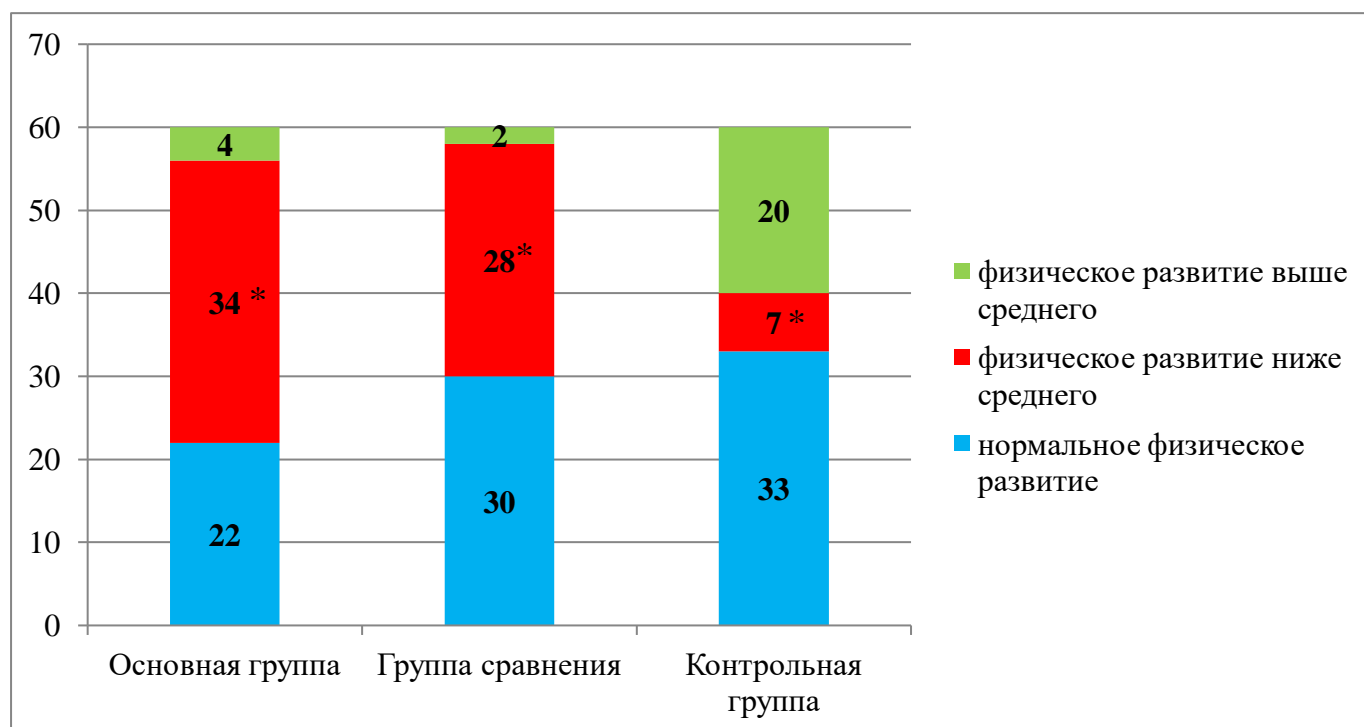


Рисунок 10 – Физическое развитие детей основной группы, группы сравнения и контрольной группы, абс. (примечание: $p - \chi^2$ Пирсона, * – $p < 0,05$, различия между группами значимы)

Таблица 10 – Физическое развитие детей основной группы, группы сравнения и контрольной группы, Me [QL; QU]

Параметр	Основная группа (n=60)	Группа сравнения (n=60)	Контрольная группа (n=60)	p
Рост, см	112,0 [103,0; 120,0]	116,0 [102,5; 127,5]	121,6 [104,5; 153,5]	0,039
SDS	-0,94 [-2,27; -0,29]	-1,03 [-2,28; 0,33]	0,22 [-0,71; 0,91]	0,000
Масса, кг	18,0 [14,8; 22,0]	18,7 [15,5; 22,8]	21,8 [16,0; 42,0]	0,014
SDS	-0,95 [-2,13; 0,05]	-0,75 [-1,71; 0,14]	0,37 [-0,65; 1,6]	0,000

Примечание: p – критерий Краскела-Уоллиса, $p < 0,05$, различия между группами значимы

Не все дети или их законные представители смогли предоставить информацию о длительности постоянной ингаляционной терапии после выписки из отделений второго этапа. Среди детей, перенесших БЛД регулярно терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) получали 28 (47%) детей. Из них до одного года терапию получали 19 (68%) детей, до двух лет 5 (18%) детей и до трех лет 4 (14%) ребенка. Не регулярную терапию (исключительно при наложении ОРЗ) получали 4 (7%) ребенка. Не получали базисной терапии БЛД после выписки 5 (8%) детей основной группы. При этом не отмечено влияния тяжести БЛД у детей в анамнезе на длительность применения терапии ИГКС (χ^2 Пирсона 4,802, ст.свободы=4, $p=0,309$). В группе сравнения терапию ИГКС получал только один ребенок до трех месяцев. Не получали терапию 19 (32%) детей.

Отличий по частоте встречаемости вредных привычек, а именно курения, среди ближайших родственников детей в исследуемых группах не выявлено (χ^2 Пирсона 2,431, ст.свободы=2, $p=0,297$). Среди ближайших родственников детей основной группы курение отметили 20 (33%) человек, среди ближайших родственников детей группы сравнения – 22 (37%) человека, среди ближайших родственников детей контрольной группы – 28 (47%) человек.

Отягощенную наследственность по атопии имели 19 (32%) детей основной группы. При этом чаще всего в ходе опроса у ближайших родственников отмечалось наличие БА ($n=7$, 35%), пищевой аллергии ($n=7$, 35%), а также поллиноза ($n=6$, 30%). В группе сравнения аллергия в семейном анамнезе встречалась в 15 (25%) случаях. В контрольной группе 18 (30%) детей имели отягощенную наследственность по атопии, из которых у 8 (53%) родственников диагностирована пищевая аллергия, у 7 (47%) родственников – БА. Однако различий в частоте наличия аллергических заболеваний среди родственников детей также не обнаружено (χ^2 Пирсона 0,703, ст.свободы=2, $p=0,704$).

При оценке аллергоанамнеза существенных различий по частоте аллергической патологии среди детей всех групп не отмечено (χ^2 Пирсона 1,378, ст.свободы=2, $p=0,303$). Наиболее часто встречалась пищевая аллергия и лекарственная аллергия (Рисунок 11). Пищевую аллергию имели 7 (12%) детей основной группы и по 5 (8%) детей в группе сравнения и в контрольной группе соответственно. Указания на аллергические реакции при употреблении определенных лекарственных средств отмечены в анамнезе у 7 (12%), 4 (7%) и 6 (10%) детей в каждой группе соответственно.

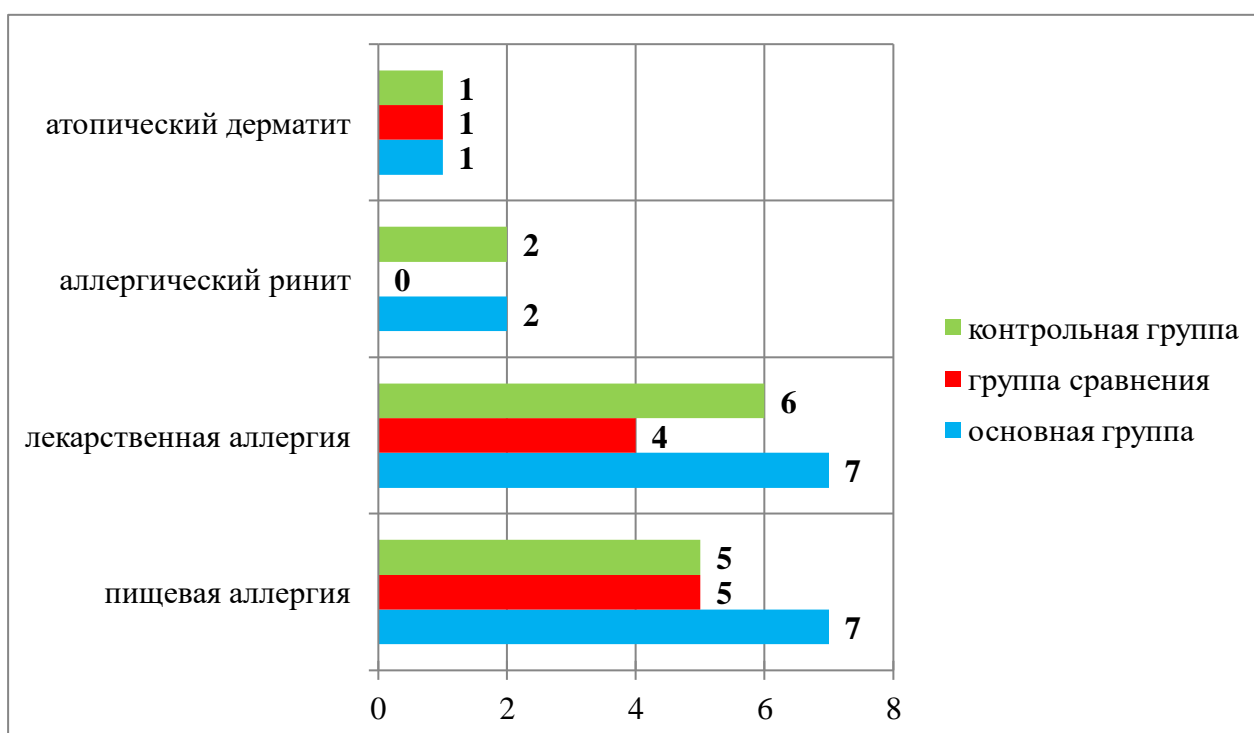


Рисунок 11 – Аллергоанамнез детей исследуемых групп, абс.

(примечание: $p - \chi^2$ Пирсона, $p > 0,05$, различия между группами не 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 (χ^2 Пирсона 9,359, ст.свободы=10, $p > 0,05$). Наиболее часто дети всех групп болели ОРЗ 1 раз в полгода. Данную частоту

ОРЗ отметили 19 (42%) детей основной группы, 15 (25%) детей группы сравнения и 15 (25%) детей контрольной группы.

Среди наиболее частых клинических проявлений ОРЗ дети и их родители отмечали кашель и насморк. Кашель сопровождал течение ОРЗ у 29 (48%), 23 (38%) и 36 (60%) детей в основной группе, группе сравнения и контрольной группе соответственно. Насморк как симптом ОРЗ отмечался у 24 (40%), 16 (27%) и 41 (68%) детей в представленных группах. 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 ($n=18$ (30%), χ^2 Пирсона 29.434, ст.свободы=2, $p<0,001$) и обструктивный бронхит ($n=17$ (28%), χ^2 Пирсона 19.510, ст.свободы=2, $p<0,001$). Проявления вторичной гиперреактивности трахеобронхиального дерева (усиление кашля и/или одышки на психоэмоциональный фактор, смену температуры воздуха и физическую нагрузку) отметили 5 (8%) детей основной группы и 2 (3%) ребенка группы сравнения.

Терапия, используемая для лечения ОРЗ, соответствовала наиболее часто встречающимся симптомам у детей исследуемых групп. При этом существенных отличий по частоте использования определенных препаратов не выявлено (χ^2 Пирсона 17,516, ст.свободы=10, $p>0,05$).

При объективном исследовании у детей группы контроля не было отмечено патологических изменений со стороны органов дыхания. У детей основной группы наиболее частые изменения отмечались со стороны верхних дыхательных путей: при риноскопии у 18 (30%) детей отмечался отек слизистой носа. Кроме этого, у 20 (33%) детей отмечена неявная гиперемия задней стенки глотки, 18 (30%) детей имели гипертрофию миндалин 2 степени. Признаков хронической гипоксии при осмотре не отмечено ни у одного ребенка. Практически у всех детей (59 человек, 98%) форма грудной клетки была не изменена, только у 1 ребенка была отмечена развернутость нижней апертуры грудной клетки, что не оказывало влияния на состояние органов дыхания. При перкуссии легких у подавляющего

большинства детей (58 человек, 97%) определялся ясный легочный звук. У 2 (3%) детей, которым впоследствии был выставлен диагноз «Рецидивирующий бронхит», при осмотре отмечался коробочный оттенок перкуторного звука. При аускультации легких дыхание проводилось равномерно во все отделы у всех детей. 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. Со стороны ССС патологических отклонений не отмечено. Со стороны желудочно-кишечного тракта и органов мочевой системы 3 (5%) ребенка отметили нерегулярный стул, а у 1 (2%) ребенка с ДЦП родители пожаловались на плохой контроль стула и мочеиспускания.

Среди детей группы сравнения встречались схожие изменения, но с меньшей частотой, чем у детей основной группы. При риноскопии отек слизистой носа отмечался у 7 (12%) детей, у 10 (17%) детей – неявная гиперемия задней стенки глотки, 4 (7%) ребенка имели гипертрофию миндалин 2 степени. Признаков хронической гипоксии при осмотре у детей данной группы также не отмечено. При осмотре нормальная форма грудной клетки наблюдалась у 54 (90%) детей. Остальные дети имели деформацию грудной клетки: воронкообразная у 2 (3%) детей, килевидная у 1 (2%) ребенка и уплощенная грудная клетка отмечена у 3 (5%) детей. При перкуссии легких у всех детей данной группы определялся ясный легочный звук. При аускультации легких у всех детей отмечалось везикулярное дыхание, которое проводилось равномерно во все отделы. Хрипы проводного характера также выслушивались у 1 (2%) ребенка с ДЦП. Со стороны ССС, пищеварительной и мочевой систем патологических отклонений не отмечено.

В старшем возрасте клиническое выздоровление как исход перенесенной БЛД было диагностировано в 28 (47%) случаях. Наиболее

часто среди неблагоприятных последствий заболевания наблюдались рецидивирующий бронхит (n=17 или 28%) и БА (n=10 или 17%). По 2 (3%) ребенка имели пневмофиброз и эмфизему легких, у 1 (2%) ребенка выявлены бронхоэктазы. Трех (5%) детям по результатам обследования выставлена группа риска по развитию БА. В свою очередь, среди детей группы сравнения клиническое выздоровление наблюдалось у подавляющего большинства детей (n=44 или 73%), рецидивирующий бронхит диагностирован у 8 (13%) детей, а БА у 7 (12%) детей соответственно. У 1 (2%) ребенка диагностирована эмфизема легких. Таким образом, дети, перенесшие БЛД, чаще имели неблагоприятные последствия со стороны органов дыхания (χ^2 Пирсона 8,89, ст.свободы=1, p=0,003, с поправкой Йетса p=0,005). При этом среди диагностированных заболеваний отмечена тенденция к более частому формированию рецидивирующего бронхита у детей основной группы (χ^2 Пирсона 6.32, ст.свободы=1, p=0,012, с поправкой Йетса p=0,023). Структура заболеваний органов дыхания у детей старшего возраста, рожденных недоношенными, представлена на Рисунке 12.

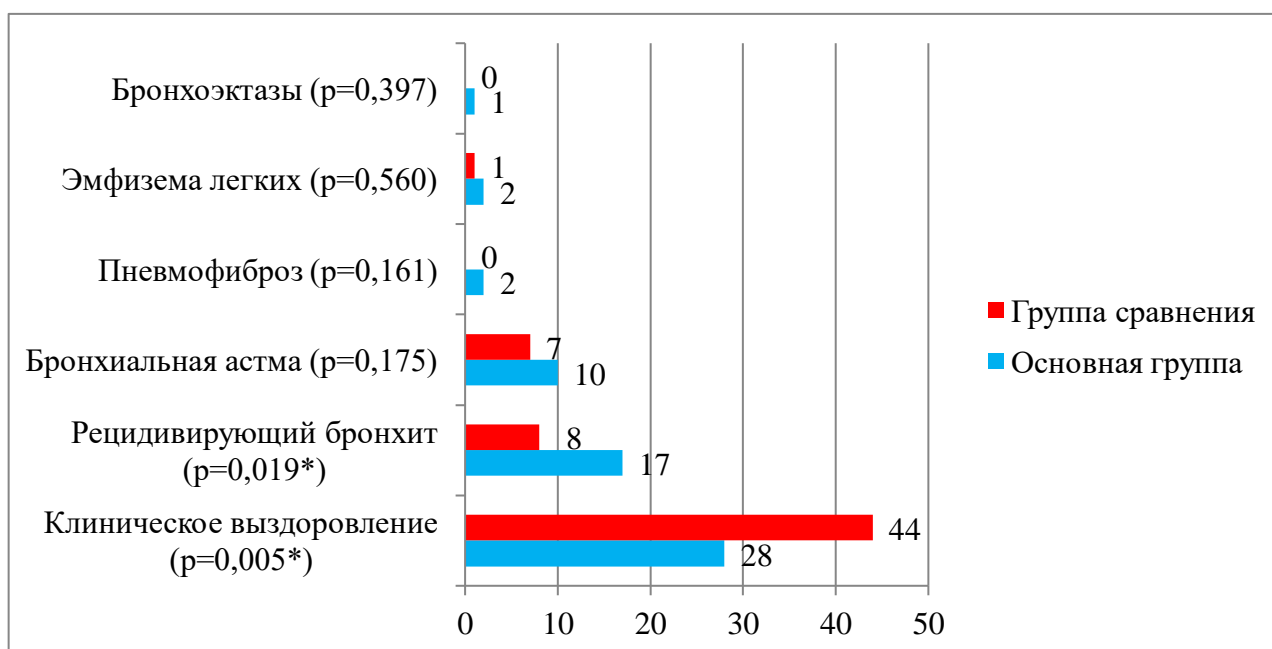


Рисунок 12 – Заболевания органов дыхания у детей старше трех лет основной группы и группы сравнения, абс. (примечание: p – двусторонний точный критерий Фишера, * – p<0,05, различия между группами значимы)

Сопутствующая патология представлена широким спектром заболеваний (Рисунок 13). Наиболее тяжелым сопутствующим заболеванием являлся детский церебральный паралич. Он встречался у 9 (15%) детей основной группы и у 7 (12%) детей группы сравнения. Кроме этого, по 2 (3%) ребенка из основной группы имели атрофию зрительного нерва и нейросенсорную тугоухость.

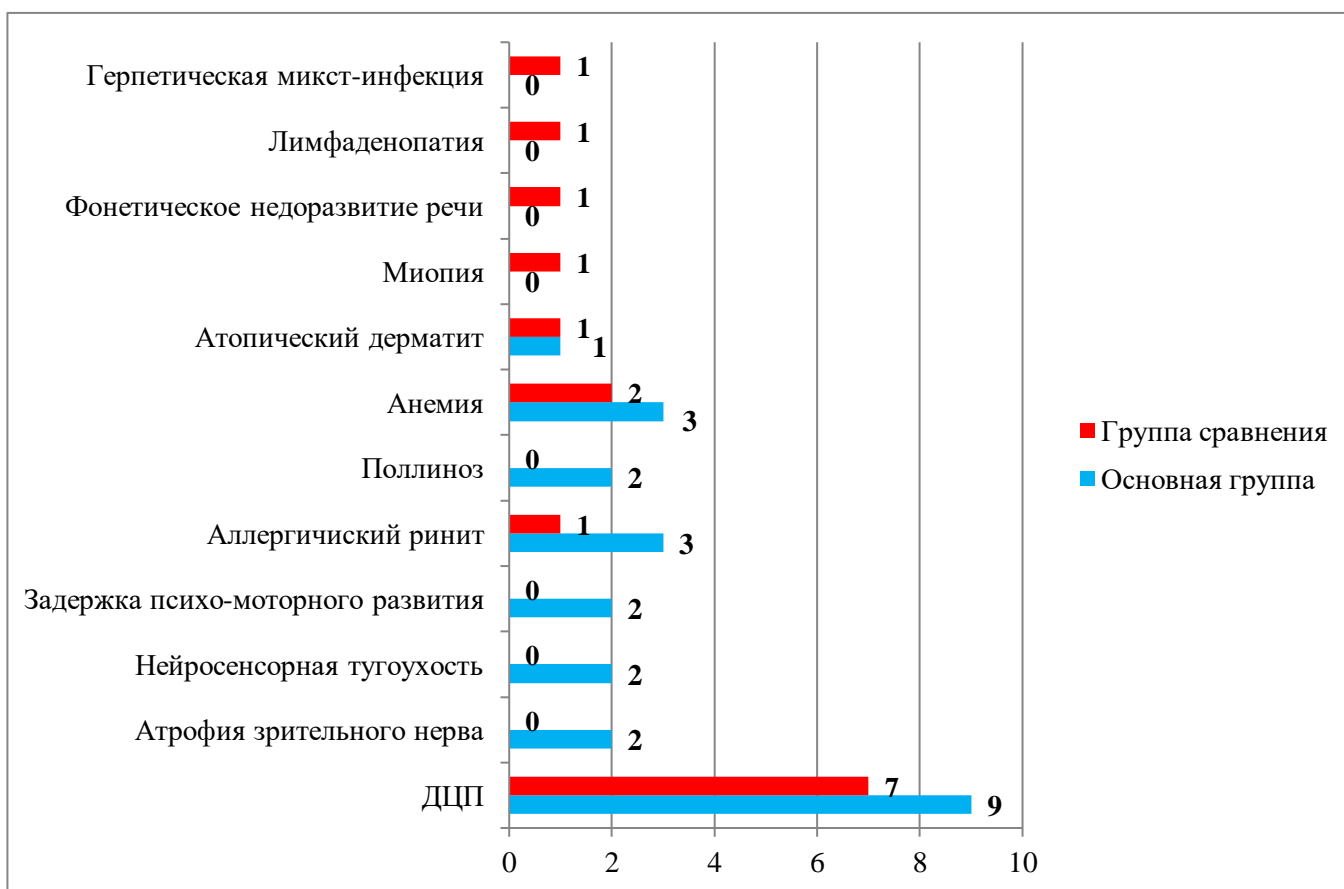


Рисунок 13 – Сопутствующая патология у детей старше трех лет основной группы и группы сравнения, абс. (примечание: $p < 0,05$, различия между группами не значимы)

Оценивая состояние 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 (Таблица 11).

Таблица 11 – Состояние органов дыхания детей основной и группы сравнения в зависимости от массы тела при рождении, абс.

Исходы	Клиническое выздоровление			Патология органов дыхания		
	Менее 1000 г	1001-1500 г	1501-2500 г	Менее 1000 г	1001-1500 г	1501-2500 г
Основная группа (n=60)	11	12	5	16	11	5
Группа сравнения (n=60)	7	21	16	2	6	8
p	0,121	0,076	0,450	0,121	0,076	0,450

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

Проведено сопоставление частоты встречаемости патологии органов дыхания у детей, рожденных с массой менее 1500 грамм и более 1500 грамм (Таблица 12). У детей основной группы с массой при рождении менее 1500 грамм неблагоприятные последствия в старшем возрасте встречались чаще по сравнению с детьми группы сравнения (двусторонний точный критерий Фишера, $p = 0,008$). Между сопоставляемыми признаками отмечена связь средней силы (критерий V Крамера 0,290). Также отмечена тенденция к более частому формированию рецидивирующего бронхита у данной группы детей (двусторонний точный критерий Фишера, $p = 0,028$), данная патология диагностирована у 14 (23%) детей. В свою очередь в группе сравнения рецидивирующий бронхит встречался лишь у 4 (7%) детей, рожденных с весом менее 1500 грамм.

Таблица 12 – 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-й недели гестации, чаще формировали патологию органов дыхания в старшем возрасте (Таблица 13). Между сопоставляемыми признаками также отмечена связь средней силы (критерий V Крамера 0,345). Среди заболеваний органов дыхания наиболее часто диагностировался рецидивирующий бронхит: у 16 (27%) детей основной группы и 4 (7%) детей группы сравнения (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,008$).

Влияния тяжести БЛД на формирование заболеваний органов дыхания в старшем возрасте установлено не было (Таблица 14). Среди патологии органов дыхания рецидивирующий бронхит наблюдался у 11 (30%) детей с легкой формой БЛД, у 2 (15%) детей с БЛД средней тяжести и у 4 (40%) детей с тяжелой БЛД.

Таблица 13 – 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

Таблица 14 – Состояние органов дыхания детей основной группы в зависимости от тяжести БЛД, абс. (%)

Степень тяжести БЛД	Клинические исходы заболевания, человек (%)		Всего, человек (%)	p
	Здоров	Патология органов дыхания		
Легкая	15 (41)	22 (59)	37 (100)	0,184
Среднетяжелая	9 (69)	4 (31)	13 (100)	
Тяжелая	4 (40)	6 (60)	10 (100)	

Примечание: p – χ^2 Пирсона, степень свободы=2, $p > 0,05$; различия между признаками не значимы

Также не было установлено роли введения препаратов экзогенного сурфактанта в родильном зале на долгосрочные последствия перенесенной БЛД (Таблица 15).

Таблица 15 – Состояние органов дыхания детей основной группы в зависимости от введения препаратов экзогенного сурфактанта в родильном зале, абс.

Исходы	Клиническое выздоровление	Патология органов дыхания	p
Сурфактант вводился	14	18	1,000
Сурфактант не вводился	3	4	

Примечание: p – двусторонний точный критерий Фишера, $p > 0,05$; различия между признаками не значимы

Была проведена оценка влияния на развитие патологии органов дыхания постоянной терапии ИГКС у детей основной группы. 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 ИГКС регулярно (двусторонний точный критерий Фишера, $p = 0,017$). Так, патология органов дыхания была диагностирована у 7 из 9 человек, не получавших терапию или получавших ее нерегулярно против 8 из 28 человек, которые использовали данную терапию регулярно. 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 (Таблица 16).

Таблица 16 – Состояние органов дыхания детей основной группы в зависимости от длительности постоянной терапии ИГКС, абс.

Длительность ингаляционной терапии	Клинические исходы заболевания, человек		р
	Здоров	Патология органов дыхания	
До года	14	5	0,570
До двух лет	4	1	
До трех лет	2	2	

Примечание: р – χ^2 Пирсона, ст.свободы=2, р>0,05; различия между признаками не значимы

Для уточнения возможного влияния гендерных различий на течение бронхолегочного процесса было проведено сравнение клинико-функциональных характеристик в зависимости от пола.

Оценивая частоту возникновения неблагоприятных последствий в основной группе, не получено значимых отличий по количеству формирования патологических изменений со стороны органов дыхания между мальчиками и девочками (Таблица 17).

Таблица 17 – Состояние органов дыхания детей основной группы в зависимости от пола, абс.

Исходы	Клиническое выздоровление	Патология органов дыхания	р
Мальчики (n=36)	19	17	0,297
Девочки (n=24)	9	15	

Примечание: р – двусторонний точный критерий Фишера, р>0,05; различия между признаками не значимы

Также было проведено сравнение по полу детей с БЛД в анамнезе и детей с РДС в анамнезе. Среди мальчиков основной группы и группы сравнения не было отмечено различий в частоте формирования патологии органов дыхания (χ^2 Пирсона 1.81, ст.свободы=1, $p=0,179$, с поправкой Йетса $p=0,273$) – Рисунок 14.

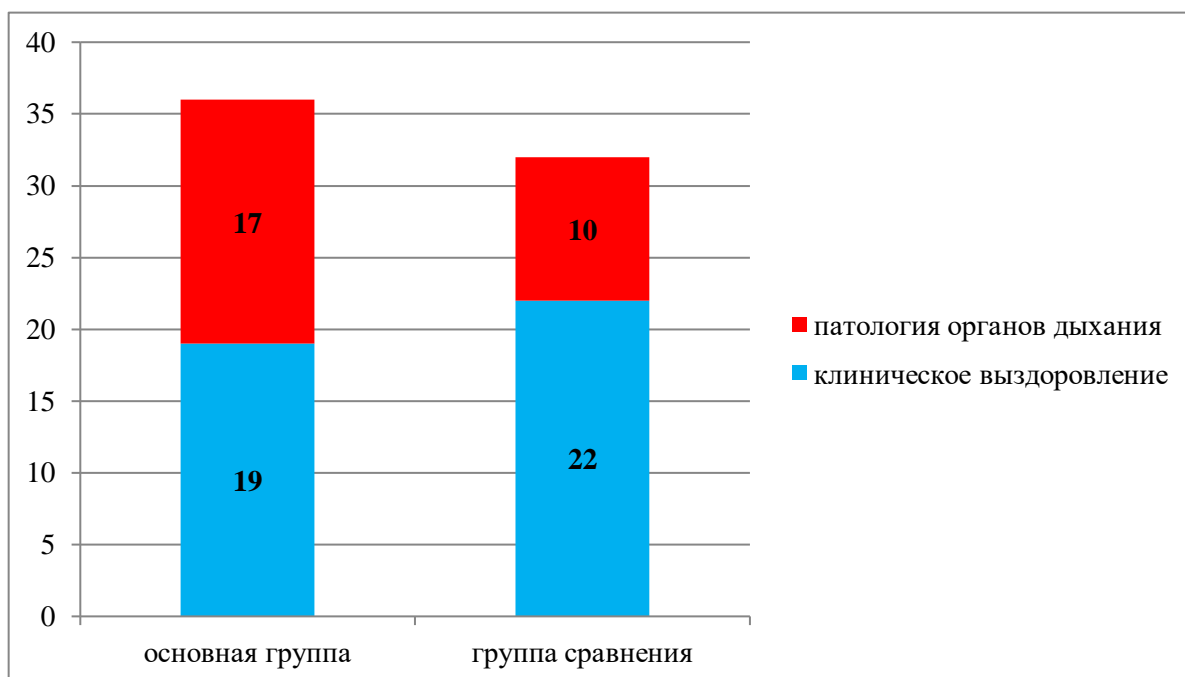


Рисунок 14 – Состояние органов дыхания у мальчиков основной и группы сравнения, абс. (примечание: $p - \chi^2$ Пирсона, $p > 0,05$, различия между группами не значимы)

Девочки из основной группы чаще имели неблагоприятные последствия со стороны дыхательной системы в старшем возрасте (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,043$) – Рисунок 15. При этом отмечена тенденция к более частому развитию у них рецидивирующего бронхита (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,037$). Данная патология зарегистрирована у 8 девочек основной группы и у 4 девочек группы сравнения.

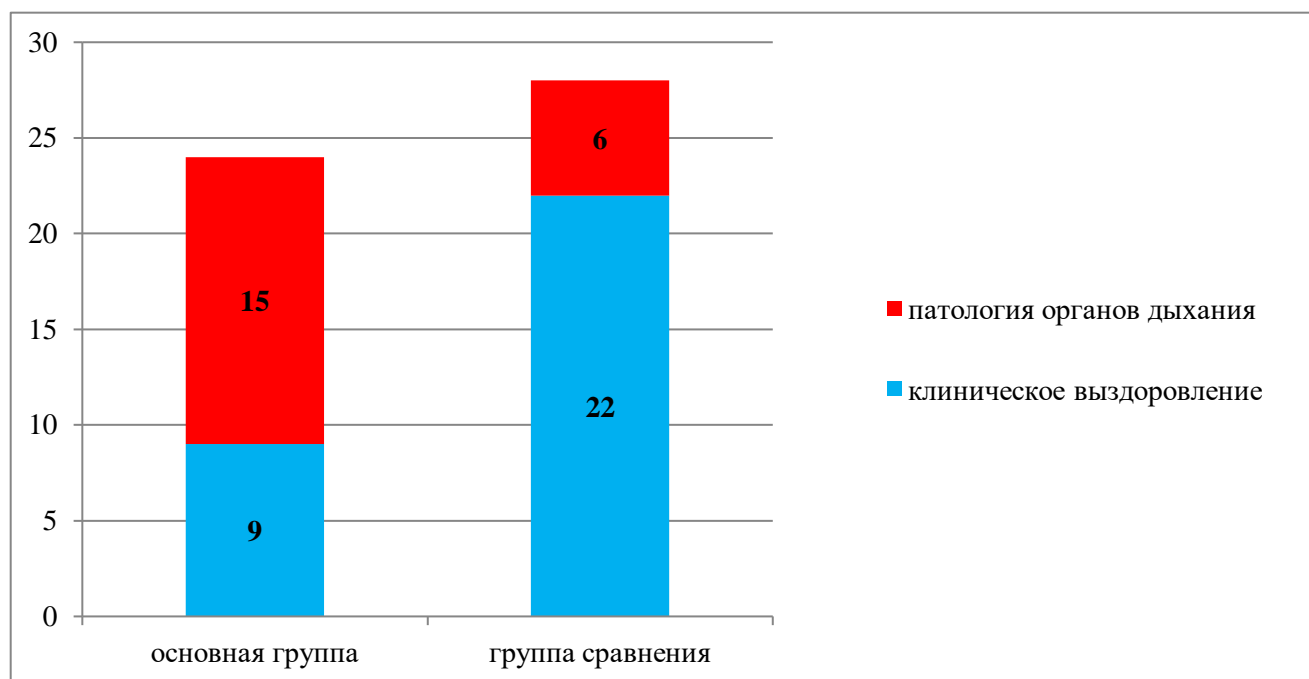


Рисунок 15 – Состояние органов дыхания у девочек основной и группы сравнения, абс. (примечание: p – двусторонний точный критерий Фишера, $p < 0,05$, различия между группами значимы)

Таким образом, у детей, рожденных недоношенными, в старшем возрасте сохранялись более низкие показатели физического развития.

При оценке клинического состояния органов дыхания не отмечено большей частоты ОРЗ среди детей какой-либо группы. Однако дети, перенесшие БЛД, чаще переносили тяжелые респираторные заболевания, а именно пневмонию и обструктивный бронхит. Кроме этого, у детей в исходе перенесенной БЛД значимо чаще наблюдалось формирование патологии органов дыхания (относительный риск 2,0, 95% доверительный интервал 1,24-3,24, $p < 0,05$).

Среди диагностированных заболеваний отмечена тенденция к более частому формированию рецидивирующего бронхита у детей основной группы, что может служить риском формирования в будущем более серьезной патологии.

Выявлена тенденция к большей частоте формирования патологии органов дыхания в старшем возрасте у детей, рожденных с очень низкой массой тела и перенесших БЛД. При этом, проводя оценку по частоте развития неблагоприятных последствий у детей, рожденных с массой менее 1500 грамм, отмечено более частое развитие патологии органов дыхания в старшем возрасте в основной группе.

Оценивая гендерные различия, прослеживается взаимосвязь в развитии неблагоприятных последствий со стороны органов дыхания у девочек основной группы при сопоставлении с девочками группы сравнения. В основной группе влияния принадлежности к определенному полу на течение БЛД не отмечено.

3.3 Функциональная характеристика детей в исследуемых группах

Детям в возрасте 6 лет и старше проводилось исследование ФВД методом спирометрии. С учетом сопутствующей патологии, а также способности ребенка технически верно выполнить дыхательные маневры, исследование было проведено у 18 (30%) детей основной группы, 16 (27%) детей группы сравнения и 25 (42%) детей контрольной группы. Средний возраст у обследуемых, выполнивших исследование, 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. Результаты спирометрии представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – 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 ₁ , %	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

Как видно из Таблицы 18, различий в показателях ФВД у детей основной группы и группы сравнения не отмечалось. В сравнении с группой контроля показатели функции внешнего дыхания у детей, рожденных недоношенными, отражали наличие обструктивных нарушений вентиляции (снижение ОФВ₁), которые встречались у детей разных возрастных групп. Кроме этого у них отмечалось снижение ЖЕЛ, что могло позволить косвенно судить о наличии рестриктивных изменений легочной паренхимы вследствие фиброза.

При анализе спирограмм отмечено, что у каждого второго ребенка основной группы (9 человек, 50%), у каждого третьего ребенка группы сравнения (6 человек, 38%) и у всех детей контрольной группы ФВД

соответствовала нормальным значениям. В остальных случаях наблюдались вентиляционные нарушения легкой и умеренной степени тяжести.

Бронхиальная обструкция легкой степени была выявлена у 2 (11%) детей с БЛД в анамнезе и у 6 (38%) детей, имеющих в анамнезе РДС без исхода в БЛД. Комбинированная вентиляционная недостаточность диагностирована у 6 (33%) детей основной группы (при этом во всех случаях отмечено преобладание обструкции умеренной степени) и у 3 (18%) детей группы сравнения (1 (6%) ребенок с преобладанием обструкции легкой степени и 2 (12%) ребенка с умеренной степенью бронхиальной обструкции). По 1 ребенку в каждой группе имели рестриктивные нарушения вентиляции (Рисунок 16).

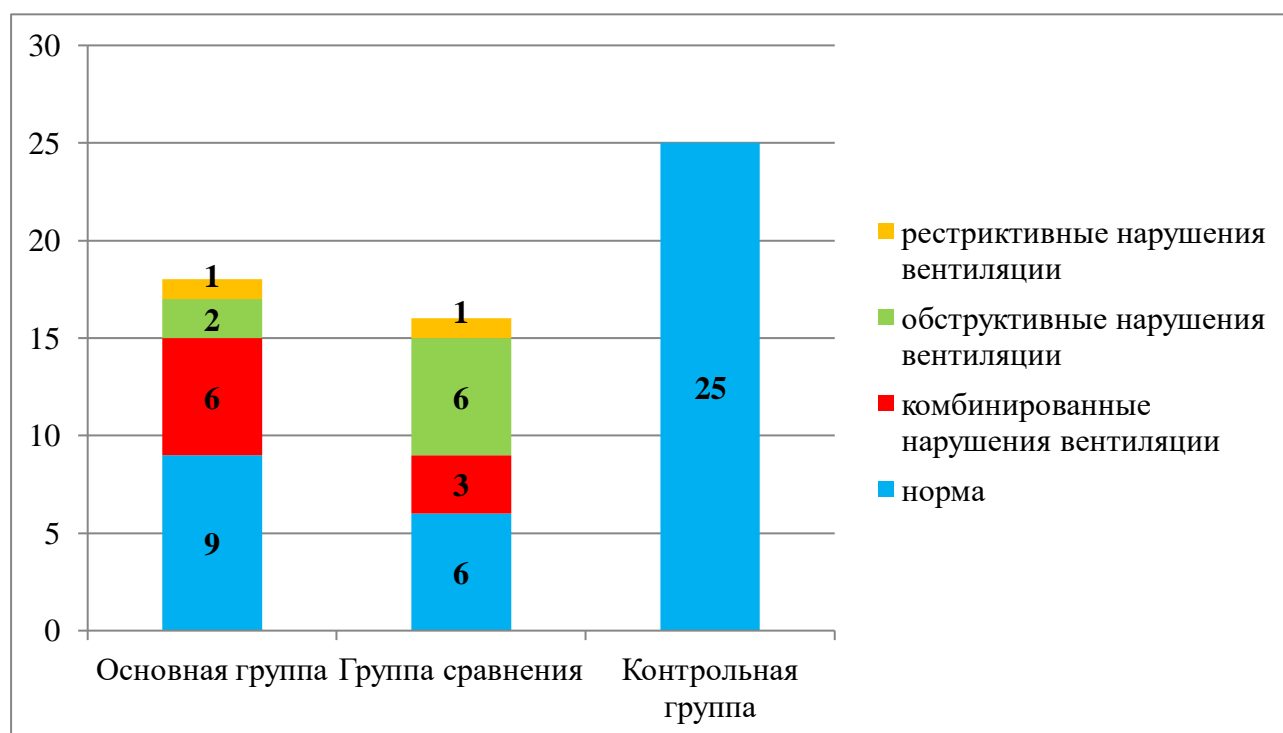


Рисунок 16 – Показатели ФВД детей основной группы, группы сравнения и контрольной группы, абс.

Учитывая различные исходы со стороны органов дыхания у детей, рожденных недоношенными, научный интерес представлял вопрос зависимости ФВД от состояния респираторной системы. Как видно из Таблицы 19, различия показателей ФВД у детей с клиническим выздоровлением и с формированием патологии органов дыхания в старшем возрасте не зарегистрированы.

Таблица 19 – Характеристика ФВД в зависимости от состояния органов дыхания у детей основной группы и группы сравнения, абс.

Исходы	Клиническое выздоровление		Патология органов дыхания	
	1	2	1	2
Группа (основная – 1, сравнения – 2)	1	2	1	2
Отсутствие вентиляционных нарушений	7	3	2	3
Наличие вентиляционных нарушений	3	5	6	5
p	0,342		1,000	

Примечание: p – двусторонний точный критерий Фишера (основная группа - группа сравнения, соответственно показателям ФВД), $p > 0,05$, различия между группами не значимы

Следовательно, можно говорить о том, что недоношенность сама по себе оказывает влияние на снижение функции легких в старшем возрасте. Однако не установлено взаимосвязи между гестационным возрастом и показателями ФВД у детей основной группы (корреляция Спирмена, для ЖЕЛ $r = -0,026$, для ФЖЕЛ $r = -0,225$, для ОФВ₁ $r = -0,039$, для ПСВ $r = -0,083$; $p > 0,05$ для всех показателей).

По показаниям детям проводилась МСКТ органов грудной клетки. Всего данное исследование проведено 40 (67%) детям основной группы и 23 (38%) детям группы сравнения. В контрольной группе данное исследование не выполнялось в связи с отсутствием показаний для проведения лучевых методов исследования.

Патологические изменения легочной ткани описаны у 31 (52%) ребенка основной группы и у 10 (17%) детей группы сравнения. Таким образом можно говорить о том, что дети, перенесшие БЛД в неонатальном периоде, значимо чаще имели патологические изменения легочной ткани (двусторонний точный критерий Фишера $p=0,012$). Наиболее распространенной находкой являлась неравномерность пневматизации легочной ткани за счет участков повышенной воздушности и в ряде случаев чередование ее с пониженной воздушностью, которая описана у 21 (35%) ребенка основной группы, что косвенно подтверждало наличие бронхиальной обструкции (Рисунок 17). Она чаще встречалась у детей основной группы (двусторонний точный критерий Фишера $p=0,003$). Также часто у детей основной группы встречались плевропульмональные тяжи, как проявление пневмофиброза, которые описаны в одном или обоих легких, 8 (13%) и 12 (20%) случаев соответственно (Рисунок 18). Структура изменений, выявленных при МСКТ исследовании у детей старшего возраста, рожденных недоношенными, представлена на Рисунке 19.



Рисунок 17 – Неоднородность пневматизации легочной ткани (фокус вздутия – указано стрелкой) у ребенка 5 лет с бронхолегочной дисплазией в анамнезе

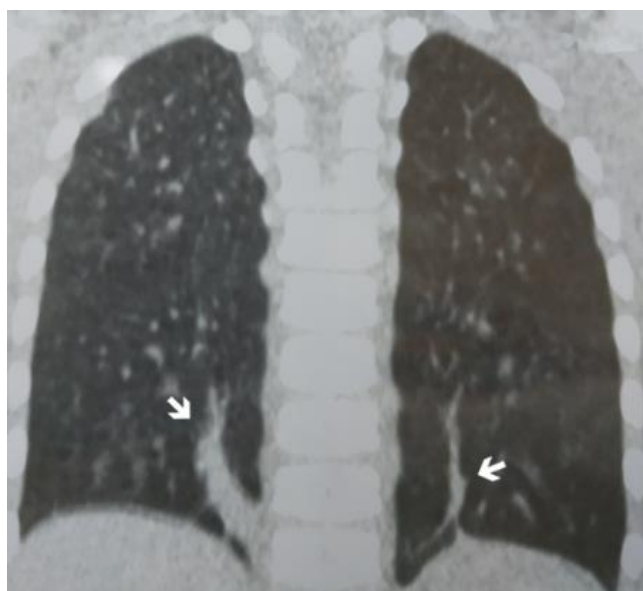


Рисунок 18 – Участки пневмофиброза (указаны стрелками) у ребенка 5 лет с бронхолегочной дисплазией в анамнезе

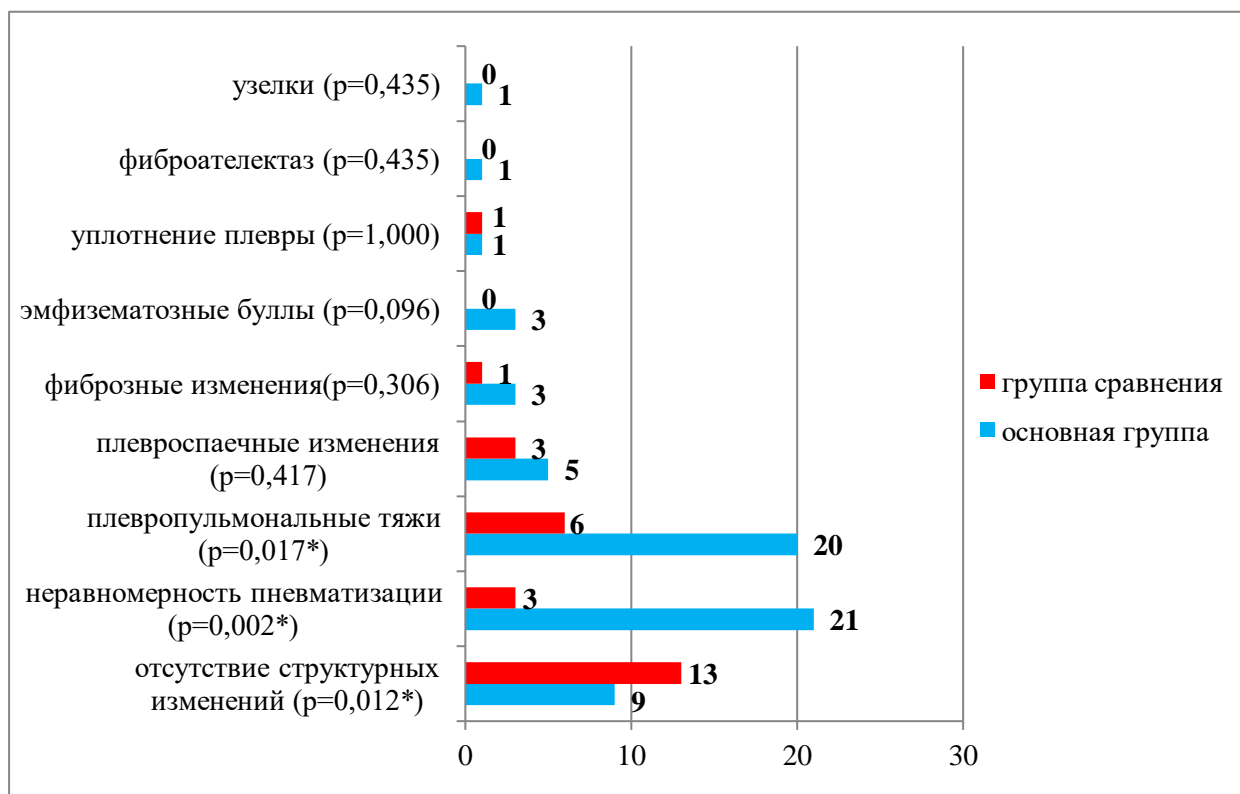


Рисунок 19 – Структура изменений, выявленных при МСКТ исследовании у недоношенных детей старше трех лет основной группы и группы сравнения, абс. (примечание: p – двусторонний точный критерий Фишера, * – $p < 0,05$, различия между группами значимы)

Небольшому числу детей основной группы ($n=10$, 17%) и группы сравнения ($n=7$, 12%) в плановом порядке была проведена рентгенография органов грудной клетки по месту жительства. На основании предоставленных снимков и заключений врача-рентгенолога выявлено, что патологические изменения также встречались чаще у детей с БЛД в анамнезе: у 10 (17%) детей основной группы и у 3 (5%) детей группы сравнения (двусторонний точный критерий Фишера $p=0,015$). У всех детей основной группы на рентгенограммах выявлялась неравномерность пневматизации легочной ткани и усиление легочного рисунка. В свою очередь, у большинства детей группы сравнения структурные изменения отсутствовали (Рисунок 20).

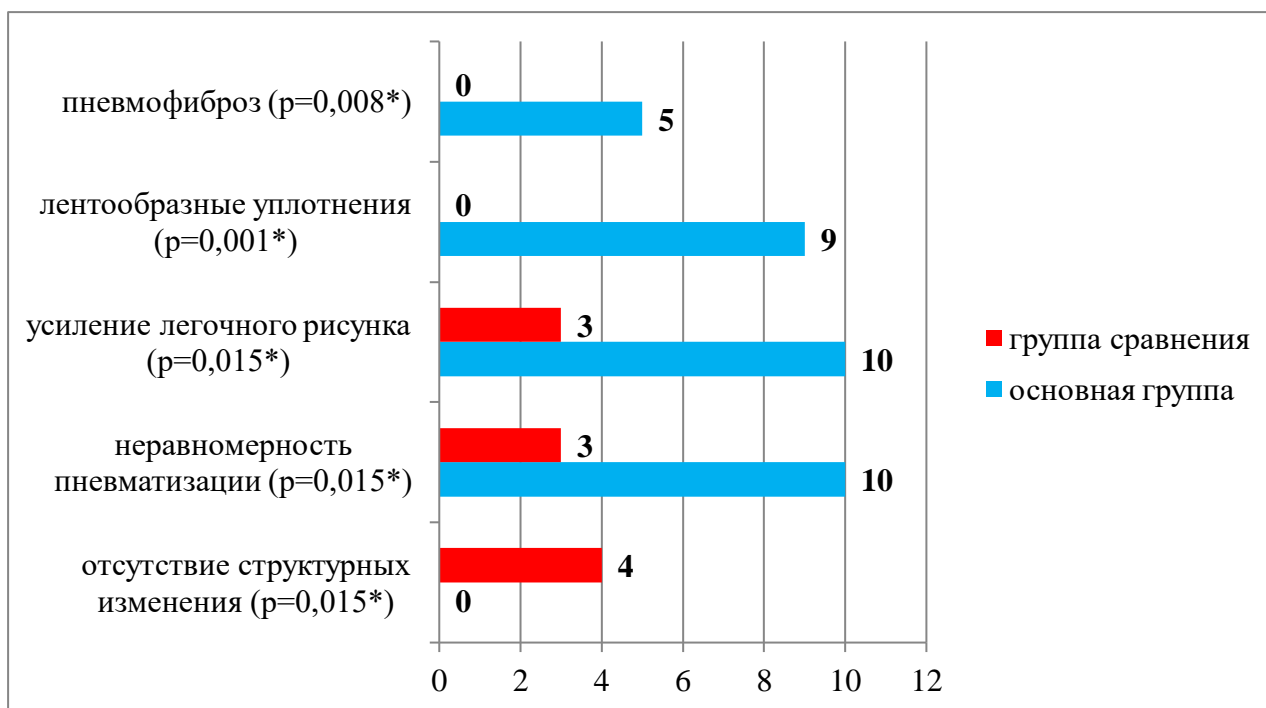


Рисунок 20 – Структура изменений, выявленных при оценке рентгенограмм органов грудной клетки у недоношенных детей старше трех лет основной группы и группы сравнения, абс. (примечание: p – двусторонний точный критерий Фишера, * – $p < 0,05$, различия между группами значимы)

Учитывая вышеизложенное, функциональное состояние органов дыхания у детей, рожденных недоношенными, отличалось от здоровых сверстников.

При этом отмечена тенденция к формированию бронхиальной обструкции, которая регистрировалась при проведении спирометрии. Косвенные признаки наличия бронхиальной обструкции выявлены и при проведении инструментального исследования в виде неравномерности пневматизации за счет участков повышенной воздушности.

Кроме этого выявлялись и рестриктивные нарушения вентиляции, которые могли свидетельствовать о наличии пневмофиброза. При проведении МСКТ фиброз легочной ткани проявлялся наличием плевропульмональных тяжей в одном или обоих легких.

Таким образом, у детей, перенесших респираторную патологию в периоде новорожденности, отмечалось сохранение патологических изменений легочной ткани в старшем возрасте. При этом чаще патологические изменения регистрировались у детей, имеющих в анамнезе БЛД.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННОГО ЛАБОРАТОРНОГО И ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Характеристика лабораторных показателей

Пациентам проводилось генетическое исследование, при котором определялись генотипы SOD2 и GCLC. Кроме этого была изучена активность ферментов супероксиддисмутазы и глутатиона в сыворотке крови.

В настоящее время не разработаны нормы уровня активности данных ферментов у детей. В связи с этим было принято решение оценивать нормы по диапазону активности между 10 и 90 перцентилем в зависимости от уровня, выявленного у детей контрольной группы с гомозиготным носительством аллелей изучаемых генов.

У всех обследованных пациентов контрольной группы наблюдались генотипы SOD2 rs1141718 T58T и rs11575993 C60C. Генотип SOD2 rs4880 C47T встречался у 26 детей (44%), также наблюдалось гомозиготное носительство аллелей rs4880 C47C (20 человек, 33%) и rs4880 T47T (14 человек, 23%). Максимальная активность марганцевой супероксиддисмутазы наблюдалась у детей с генотипом rs4880 C47C – 2,07 [1,38; 2,30] ЕД/мл, а наименьшая – у пациентов, имевших генотип rs4880 T47T – 1,84 [1,73; 2,07] ЕД/мл, однако значимых отличий в активности марганцевой супероксиддисмутазы в зависимости от полиморфизма гена SOD2 не установлено (Н-критерий Краскела-Уоллиса, $p=0,825$).

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 (Рисунок 21).

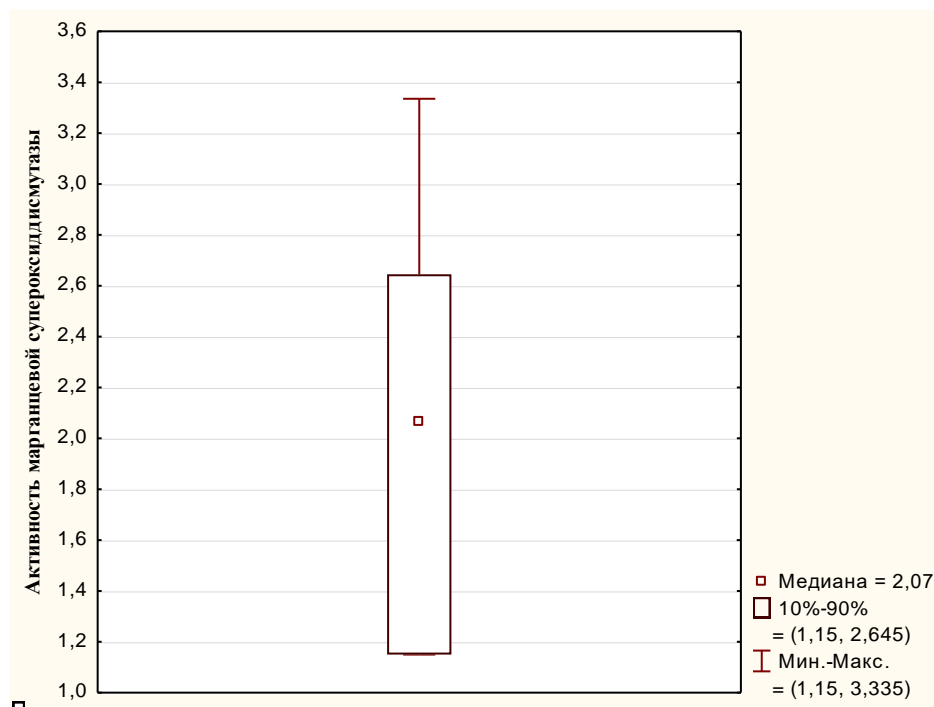


Рисунок 21 – Активность марганцевой супероксиддисмутазы у детей контрольной группы с гомозиготным носительством аллелей аллелей SOD2 rs1141718 T58T, rs11575993 C60C и rs4880 C47C, ЕД/мл

У детей основной группы максимальная активность марганцевой супероксиддисмутазы отмечалась при наличии генотипа SOD2 rs4880 C47T – 2,19 [0,92; 3,44] ЕД/мл, а минимальная – у детей с генотипом rs4880 C47C – 2,07 [1,61; 4,98] ЕД/мл. В группе сравнения наибольшая активность фермента также зарегистрирована у детей с генотипом rs4880 C47T, она составила 2,23 [0,74; 5,72] ЕД/мл. Наименьшая активность марганцевой супероксиддисмутазы, как и у детей контрольной группы, наблюдалась при наличии генотипа rs4880 T47T – 1,84 [0,37; 3,28] ЕД/мл. При этом ни в основной группе, ни в группе сравнения не было отмечено значимых отличий в активности марганцевой супероксиддисмутазы в зависимости от определенного генотипа SOD2 (Таблица 20).

Таблица 20 – Активность марганцевой супероксиддисмутазы в зависимости от аллельных вариантов полиморфизма rs4880 среди детей основной группы и группы сравнения, Me [QL; QU]

Исследуемые группы	Аллельные варианты полиморфизма rs4880			p
	C47C	C47T	T47T	
Основная группа	2,07 [1,99; 3,53]	2,19 [1,27; 2,84]	2,13 [1,62; 3,19]	0,686
Группа сравнения	2,16 [1,26; 2,57]	2,23 [1,48; 4,05]	1,84 [1,21; 2,08]	0,290

Примечание: p – H-критерий Краскела-Уоллиса, $p > 0,05$, различия между признаками не значимы

Показатели марганцевой супероксиддисмутазы ниже 10 перцентиля имело небольшое количество детей: 9 (15%) детей основной группы и 12 (20%) детей группы сравнения. Была проведена оценка состояния респираторного тракта детей с уровнем марганцевой супероксиддисмутазы ниже 10 перцентиля. При этом отмечена тенденция к более частому формированию патологии легких у детей основной группы (двусторонний точный критерий Фишера, $p = 0,046$). Между сравниваемыми показателями отмечена относительно сильная связь (критерий V Крамера 0,517).

Идентификация генотипов однонуклеотидных полиморфных маркеров показала, что среди детей контрольной группы доминировал генотип GCLC rs17883901 C129C – 49 (82%) детей; в 11 (18%) случаях диагностирован генотип rs17883901 C129T, носительства rs17883901 T129T не было зафиксировано ни в одном наблюдении. При носительстве полиморфизма rs17883901 C129T содержание восстановленного и окисленного глутатиона в плазме крови было в 1,39 раза (на 28%) ниже, чем у детей, имевших генотип rs17883901 C129C (Таблица 21).

Таблица 21 – Активность восстановленного и окисленного глутатиона в зависимости от аллельных вариантов полиморфизма rs17883901 среди детей контрольной группы, Me [QL; QU]

Глутатион	Аллельные варианты полиморфизма rs17883901		p
	C129T	C129C	
Восстановленный	3,94 [3,67; 4,19]	5,49 [4,70; 6,92]	0,024*
Окисленный	1,97 [1,84; 2,09]	2,75 [2,35; 3,46]	0,021*

Примечание: p – U-критерий Манна-Уитни; * – p<0,05; различия между признаками значимы

У детей, имевших гомозиготное носительство аллеля GCLC rs17883901 C129C, определен диапазон активности восстановленного и окисленного глутатиона (критерий Шапиро-Уилка, p=0,000 и p=0,000 соответственно). 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 (Рисунок 22). Медиана активности окисленной формы составила 3,10 мкмоль/л, 10 перцентиль определен на уровне 2,12 мкмоль/л, 90 перцентиль – 4,59 мкмоль/л (Рисунок 23).

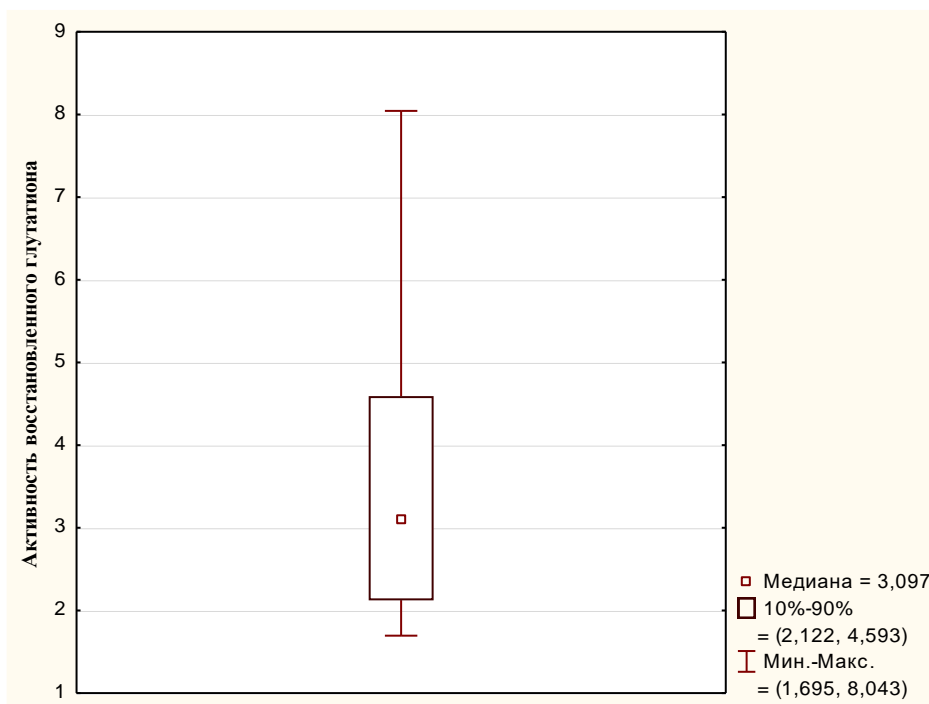


Рисунок 22 – Активность восстановленного глутатиона у детей контрольной группы с гомозиготным носительством аллеля GCLC rs17883901 C129C, мкмоль/л

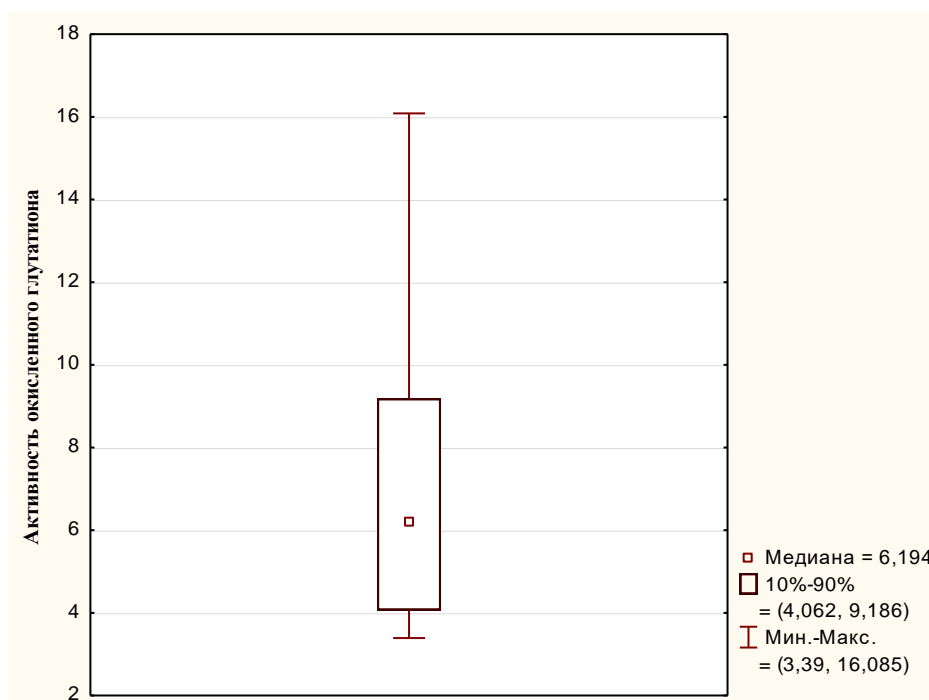


Рисунок 23 – Активность окисленного глутатиона у детей контрольной группы с гомозиготным носительством аллеля GCLC rs17883901 C129C, мкмоль/л

У детей основной группы уровень восстановленного и окисленного глутатиона был примерно одинаковым вне зависимости от полиморфизма гена GCLC (Таблица 22).

Таблица 22 – Активность восстановленного и окисленного глутатиона в зависимости от аллельных вариантов полиморфизма rs17883901 среди детей основной группы, Me [QL; QU]

Глутатион	Аллельные варианты полиморфизма rs17883901		p
	C129T	C129C	
Восстановленный	4,52 [3,87; 6,20]	4,45 [3,29; 6,82]	0,912
Окисленный	2,26 [1,94; 3,10]	2,22 [1,65; 3,41]	0,912

Примечание: p – U-критерий Манна-Уитни; $p > 0,05$; различия между признаками не значимы

В группе сравнения наименьшая активность восстановленного и окисленного глутатиона зарегистрирована у детей с генотипом rs17883901 C129C – 5,38 [3,34; 8,72] мкмоль/л и 2,69 [1,67; 4,36] мкмоль/л соответственно. Наибольшую активность ферментов имел ребенок с аллельным вариантом rs17883901 T129T, уровень восстановленного и окисленного глутатиона составил 9,47 мкмоль/л и 4,74 мкмоль/л соответственно. Значимых различий в активности ферментов в зависимости от определенного аллельного варианта GCLC также не обнаружено (H-критерий Краскела-Уоллиса, $p=0,294$).

Уровень изучаемых ферментов ниже 10 перцентиля имели 24 (40%) ребенка основной группы и 14 (23%) детей группы сравнения для восстановленного глутатиона. Для окисленной формы – 28 (47%) детей основной группы и 16 (27%) детей группы сравнения. Однако значимого влияния на течение бронхолегочного процесса, а именно на формирование

патологии органов дыхания в старшем возрасте, в зависимости от перенесенной патологии (БЛД или РДС) не отмечено (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,309$ и $p=0,113$ соответственно).

Таким образом, не обнаружено отличий в активности марганцевой супероксиддисмутазы в зависимости от аллельного варианта SOD2 во всех исследуемых группах. Показатели фермента ниже 10 перцентиля имело небольшое количество детей основной группы и группы сравнения. Однако дети, перенесшие БЛД, имели тенденцию к более частому формированию хронической респираторной патологии при наличии у них низких концентраций марганцевой супероксиддисмутазы.

Концентрация восстановленного и окисленного глутатиона у детей контрольной группы была в 1,39 раза меньше при наличии у них полиморфизма GCLC C129T. В основной группе и группе сравнения влияния того или иного аллельного варианта на концентрацию ферментов не обнаружено.

4.2 Характеристика результатов генетического обследования пациентов

При анализе полученных результатов генетического исследования установлена сопоставимая частота встречаемости различных аллелей SOD2 у всех обследованных больных (Таблица 23).

Таблица 23 – 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. Всего он обнаружен у 59 (98%) детей основной группы, 58 (97%) детей группы сравнения и 60 (100%) детей контрольной группы. Вариант SOD2 rs1141718 T58C наблюдался у 3 (5%) детей. Один из них был рожден с очень низкой массой тела, перенес БЛД с исходом в БА, а двое детей, рожденных с низкой массой тела, сформировали в исходе РДС рецидивирующий бронхит. У детей контрольной группы данный генотип не выявлялся.

Генотип SOD2 rs11575993 C60C был выявлен у всех обследованных детей. Аллельный вариант rs11575993 C60T не выявлялся ни в одной группе.

Аллельный полиморфизм SOD2 rs4880 C47C встречался у 43 (72%) детей: у 8 (13%), 15 (25%) и 20 (33%) детей основной группы, группы сравнения и контрольной группы соответственно.

Наибольший интерес представил полиморфизм SOD2 rs4880 C47T, который являлся наиболее распространенным во всех группах среди

аллельных вариантов rs4880. По результатам обследования его имели по 32 (53%) ребенка в основной группе и группе сравнения и 26 (43%) детей в контрольной группе. Значимых отличий по частоте встречаемости полиморфизма SOD2 rs4880 C47T у детей, рожденных недоношенными, в зависимости от массы тела при рождении не установлено (Таблица 24).

Таблица 24 – Частота встречаемости полиморфизма rs4880 гена SOD2 у детей основной группы и группы сравнения в зависимости от массы тела при рождении, абс.

Клиническая группа		Основная группа (n=60)			Группа сравнения (n=60)		
		Менее 1000 г	1001- 1500 г	1501- 2500 г	Менее 1000 г	1001- 1500 г	1501- 2500 г
SOD2 rs4880	C47C	6	2	0	2	8	5
	C47T	10	14	8	5	14	13
	T47T	11	7	2	2	5	6
p		0,190	0,823	0,383	0,190	0,823	0,383

Примечание: p – критерий Фишера (основная группа – группа сравнения, соответственно массе при рождении), $p > 0,05$, различия между группами не значимы

Также не установлены различия по частоте встречаемости аллельных вариантов полиморфизма rs4880 у пациентов в зависимости от степени тяжести БЛД, во всех группах преобладали носители гетерозиготного генотипа rs4880 C47T (Таблица 25).

Таблица 25 – Распределение аллельных вариантов полиморфизма rs4880 среди детей основной группы в зависимости от степени тяжести заболевания, абс. (%)

Степень тяжести БЛД	Аллельные варианты полиморфизма rs4880, человек (%)			Всего, человек (%)	p
	C47C	C47T	T47T		
Легкая	4 (10,5)	21 (55,5)	13 (34,0)	38 (100)	0,737
Среднетяжелая	3 (25,0)	6 (50,0)	3 (25,0)	12 (100)	
Тяжелая	1 (10,0)	5 (50,0)	4 (40,0)	10 (100)	

Примечание: p – χ^2 Пирсона, ст.свободы=4, p>0,05; различия между признаками не значимы

Полиморфизм SOD2 rs4880 T47T был обнаружен у 20 (33%) детей, перенесших БЛД, 13 (22%) детей с РДСН в анамнезе и у 14 (23%) условно-здоровых детей.

Проводилось сопоставление результатов генетического исследования с клиническими исходами заболеваний органов дыхания у детей основной группы и группы сравнения.

Не установлено ассоциации генотипа SOD2 rs4880 C47C с развитием патологии органов дыхания у детей с БЛД в анамнезе (двусторонний точный критерий Фишера, p=0,371) – Рисунок 24.

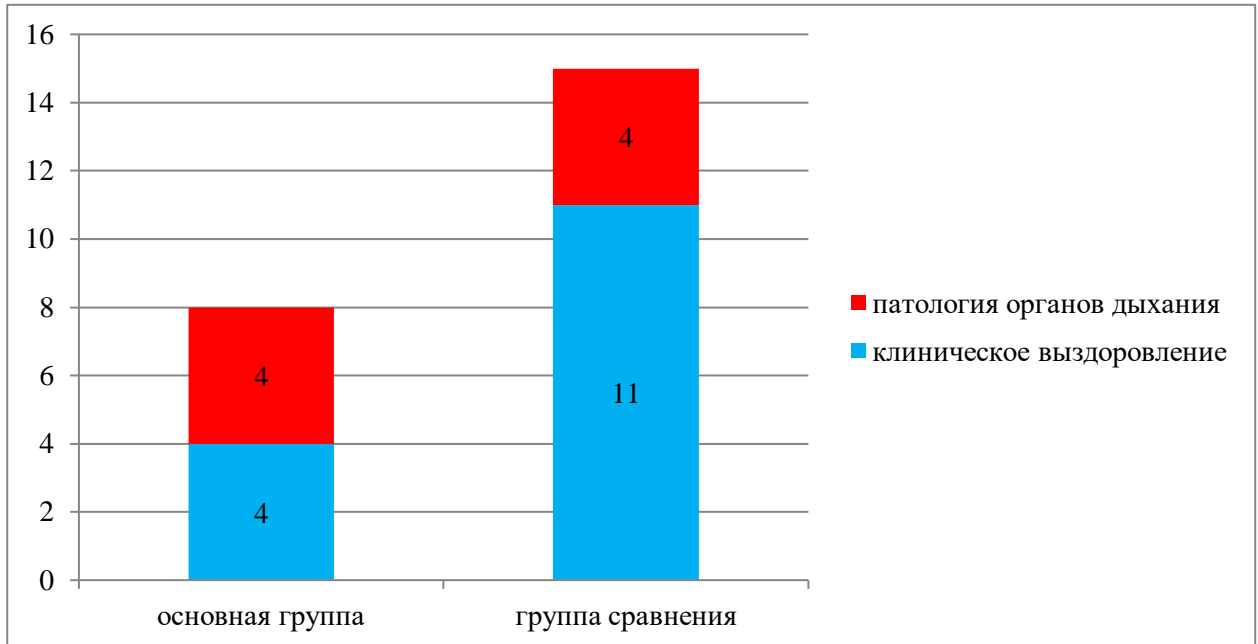


Рисунок 24 – Состояние органов дыхания детей основной и группы сравнения в зависимости от полиморфизма гена SOD2 rs4880 C47C, абс. (примечание: p – двусторонний точный критерий Фишера, $p > 0,05$, различия между группами не значимы)

Полиморфизм SOD2 rs4880 C47T был обнаружен у 64 детей. Данный полиморфизм значимо чаще наблюдался у детей основной группы, развивших заболевания органов дыхания (двусторонний точный критерий Фишера, $p = 0,044$) – Рисунок 25. Это подтверждалось и при сопоставлении полученного генотипа с патологическими изменениями легочной паренхимы по данным МСКТ-исследования: патологические изменения легочной паренхимы у детей с данным генотипом наблюдались в 27 (45%) и 7 (12%) случаях в основной группе и группе сравнения соответственно (двусторонний точный критерий Фишера, $p = 0,030$).

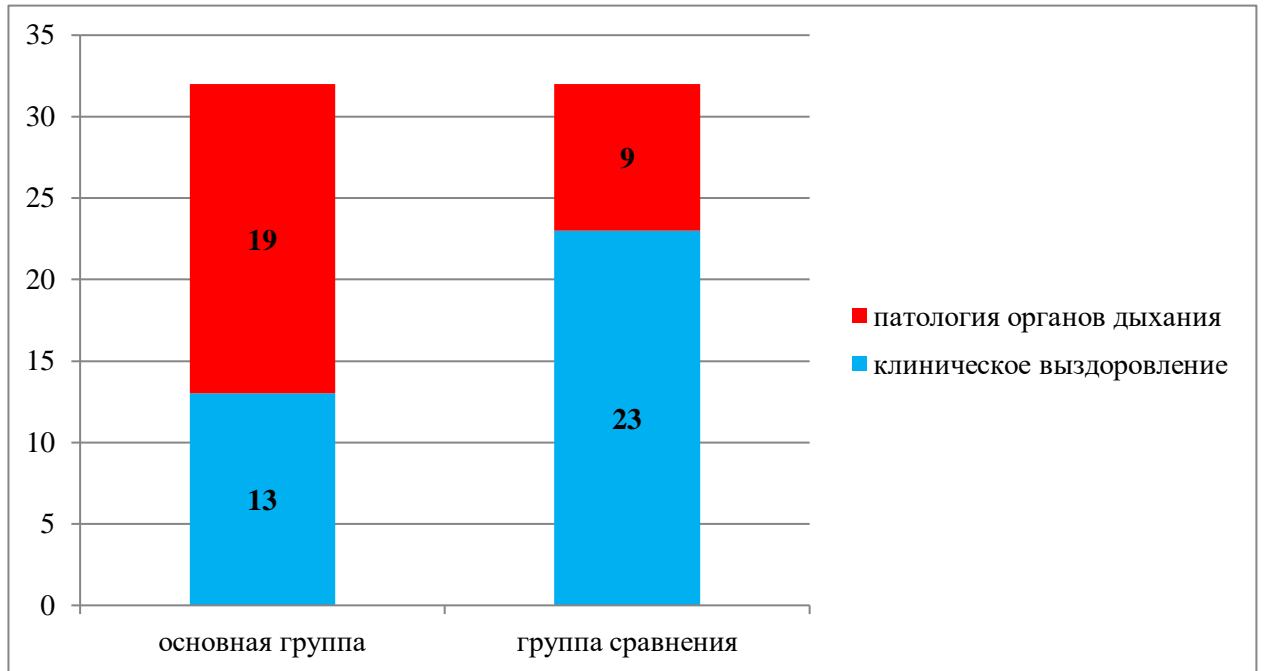


Рисунок 25 – Состояние органов дыхания детей основной и группы сравнения в зависимости от полиморфизма гена SOD2 rs4880 C47T, абс. (примечание: p – двусторонний точный критерий Фишера, $p < 0,05$, различия между группами значимы)

При этом отмечена тенденция к более частому формированию рецидивирующего бронхита у детей с генотипом SOD2 rs4880 C47T, перенесших БЛД (двусторонний точный критерий Фишера, $p = 0,045$). Данная патология встречалась у 13 (22%) детей основной группы и у 6 (10%) детей группы сравнения.

Полиморфизм SOD2 rs4880 T47T был обнаружен у 33 детей. При этом не было установлено ассоциации данного генотипа с развитием патологии органов дыхания у детей с БЛД в анамнезе (двусторонний точный критерий Фишера, $p = 0,277$) – Рисунок 26.

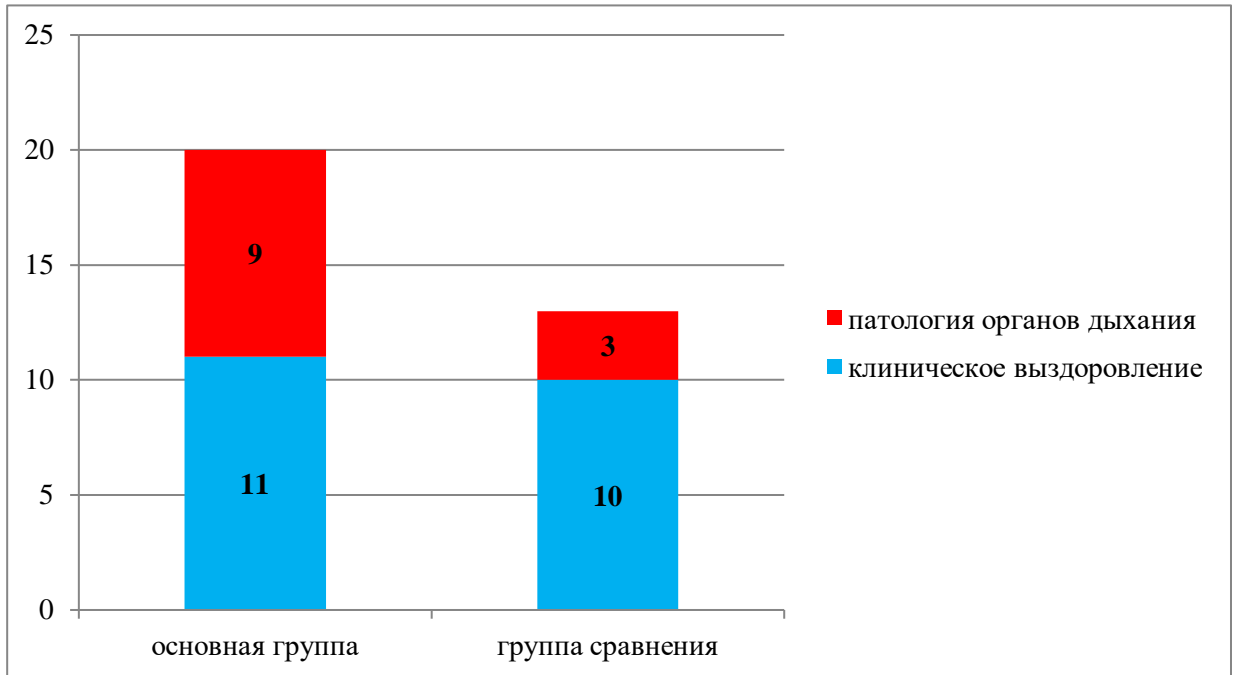


Рисунок 26 – Состояние органов дыхания детей основной и группы сравнения в зависимости от полиморфизма гена SOD2 rs4880 T47T, абс. (примечание: p – двусторонний точный критерий Фишера, $p > 0,05$, различия между группами не значимы)

Проведено сопоставление состояния органов дыхания и наличия определенного аллельного варианта SOD2 rs4880 C47T у детей, рожденных с весом менее 1500 грамм (Таблица 26). Дети основной группы с аллелем SOD2 rs4880 C47T чаще имели патологию со стороны органов дыхания в старшем возрасте (двусторонний точный критерий Фишера, $p = 0,013$). Между сравниваемыми показателями отмечена относительно сильная связь (критерий V Крамера 0,414). Кроме этого отмечалась тенденция к более частому формированию у детей основной группы рецидивирующего бронхита (двусторонний точный критерий Фишера, $p = 0,075$). Данная патология встречалась у 9 (15%) детей основной группы и у 3 (5%) детей группы сравнения.

Таблица 26 – Состояние органов дыхания детей основной и группы сравнения, рожденных с массой тела менее 1500 грамм, в зависимости от полиморфизма гена SOD2 rs4880 C47T, абс.

Клиническая группа	Основная группа (n=60)		Группа сравнения (n=60)		p
	Клиническое выздоровление	Патология органов дыхания	Клиническое выздоровление	Патология органов дыхания	
rs4880 C47C	4	4	7	3	0,631
rs4880 C47T	9	15	15	4	0,013*
rs4880 T47T	10	8	6	1	0,355

Примечание: p – двусторонний точный критерий Фишера, * – $p < 0,05$, различия между группами значимы

Получены результаты исследования полиморфизмов гена GCLC, по результатам которого установлена сопоставимая частота встречаемости различных аллельных вариантов у обследованных больных (Таблица 27).

Таблица 27 – 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)	p
C129C	54	50	49	0,368
C129T	6	9	11	
T129T	0	1	0	

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

Наиболее распространенным во всех группах являлся полиморфизм GCLC rs17883901 C129C. Он был обнаружен у 54 (90%) детей основной группы, 50 (83%) детей группы сравнения и 49 (82%) детей контрольной группы.

Аллельный вариант GCLC rs17883901 C129T выявлялся у 6 (10%), 9 (15%) и 11 (18%) детей в каждой группе соответственно. При сравнении частоты встречаемости полиморфизма гена GCLC rs17883901 C129T в зависимости от массы тела при рождении у детей основной группы и группы сравнения значимых отличий не установлено (Таблица 28).

Таблица 28 – Частота встречаемости полиморфизма rs17883901 гена GCLC у детей основной группы и группы сравнения в зависимости от массы тела при рождении, абс.

Клиническая группа		Основная группа (n=60)			Группа сравнения (n=60)		
Масса при рождении		Менее 1000 г	1001-1500 г	1501-2500 г	Менее 1000 г	1001-1500 г	1501-2500 г
GCLC rs17883901	C129C	22	23	9	8	20	22
	C129T	5	0	1	1	7	1
	T129T	0	0	0	0	0	1
p		0,827	0,663	1,000	0,827	0,663	1,000

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

Генотип GCLC rs17883901 T129T был диагностирован у одного ребенка, рожденного с низкой массой тела и перенесшего РДС. В старшем возрасте патологии со стороны органов дыхания у данного пациента выявлено не было. В остальных группах данный аллельный вариант не встречался.

Анализ взаимосвязи определенных генотипов с последствиями перенесенных в неонатальном периоде заболеваний органов дыхания показал следующие результаты.

Полиморфизм GCLC rs17883901 C129C у детей основной группы был ассоциирован с развитием хронических заболеваний органов дыхания (χ^2 Пирсона 7,27, ст.свободы=1, $p=0,007$, с поправкой Йетса $p=0,013$), наиболее частым из которых диагностировался рецидивирующий бронхит (14 (23%) случаев в основной группе против 5 (8%) в группе сравнения, критерий Фишера, $p=0,018$) – Рисунок 27.

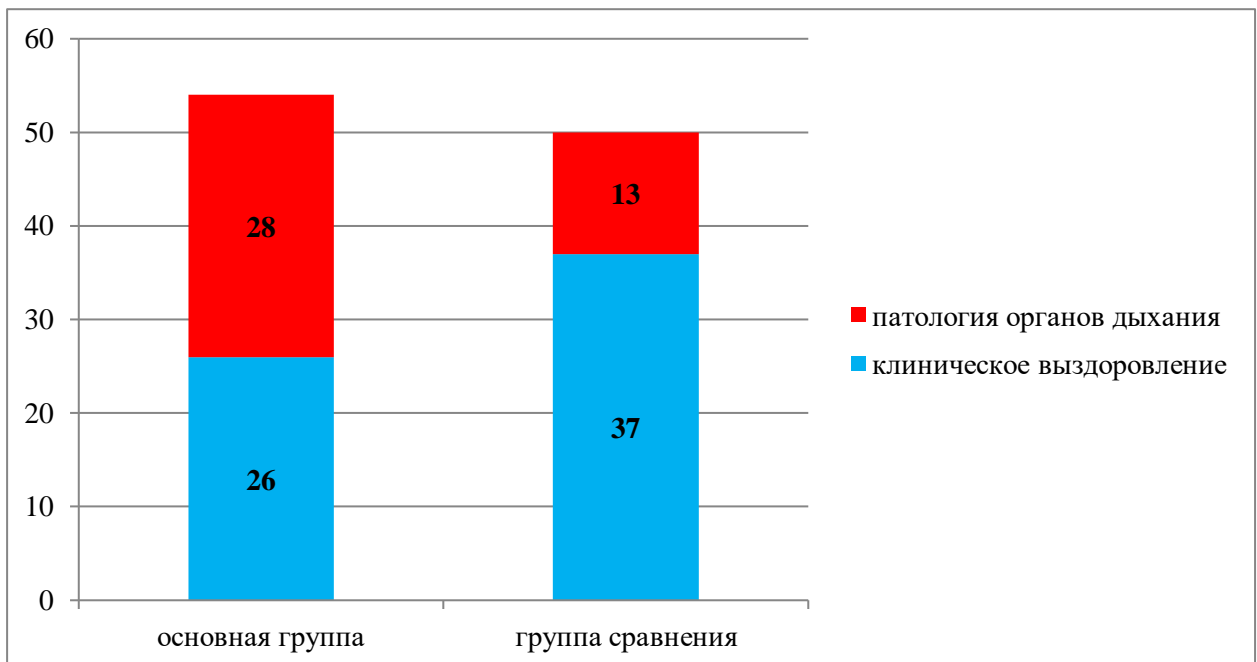


Рисунок 27 – Состояние органов дыхания детей основной и группы сравнения в зависимости от полиморфизма гена GCLC rs17883901 C129C, абс. (примечание: p – χ^2 Пирсона, $p < 0,05$, различия между группами значимы)

Полиморфизм GCLC rs17883901 C129T был обнаружен у 15 (25%) обследованных детей (Рисунок 28). Не установлено ассоциации данного генотипа с развитием патологии органов дыхания у детей с БЛД в анамнезе

(двусторонний точный критерий Фишера, $p=1,000$). При этом не было зарегистрировано ни одного случая БА у детей с данным генотипом, а рецидивирующий бронхит имели по 3 (5%) ребенка в основной группе и группе сравнения соответственно.

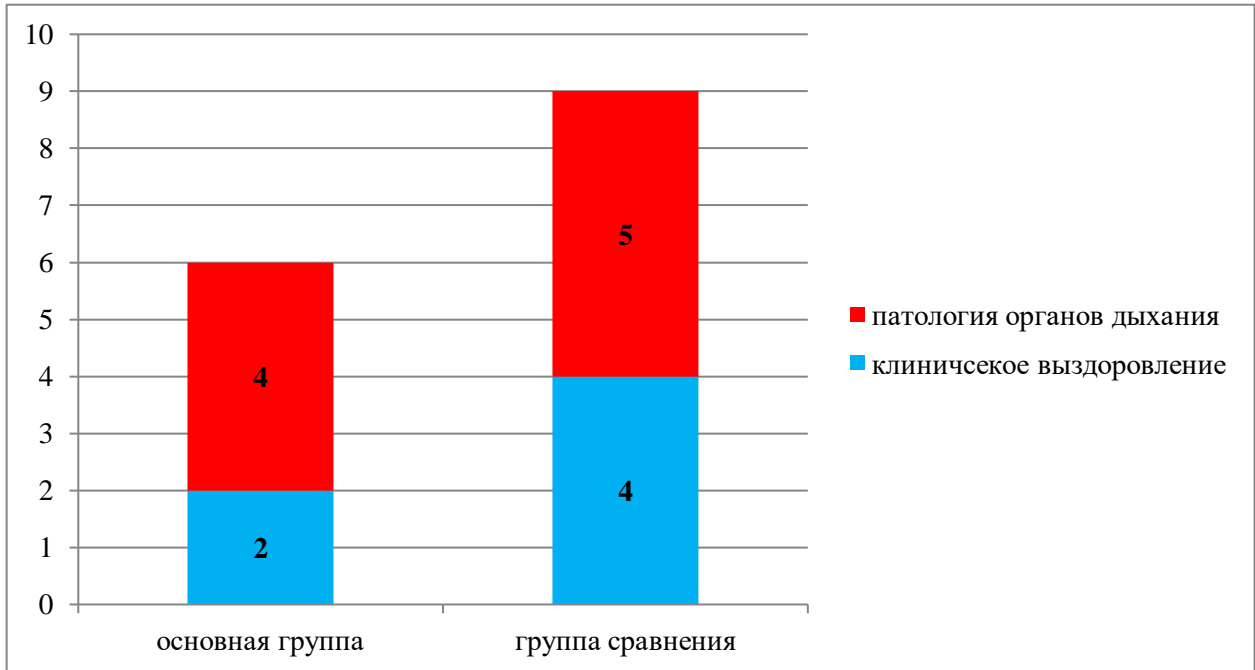


Рисунок 28 – Состояние органов дыхания детей основной и группы сравнения в зависимости от полиморфизма гена GCLC rs17883901 C129T, абс. (примечание: p – двусторонний точный критерий Фишера, $p>0,05$, различия между группами не значимы)

Проведено сопоставление состояния органов дыхания и наличия определенного аллеля GCLC rs17883901 C129T у детей, рожденных с весом менее 1500 грамм (Таблица 29). Дети основной группы с аллельным вариантом GCLC rs17883901 C129C чаще имели патологию со стороны органов дыхания в старшем возрасте (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,008$). Между сравниваемыми показателями отмечена связь средней силы (критерий V Крамера 0,315). Кроме этого отмечалось более частое формирование у детей основной группы рецидивирующего бронхита:

данная патология встречалась у 11 (18%) детей основной группы и у 2 (3%) детей группы сравнения (двусторонний точный критерий Фишера, $p=0,028$).

Таблица 29 – Состояние органов дыхания детей основной и группы сравнения, рожденных с массой тела менее 1500 грамм, в зависимости от полиморфизма rs17883901 гена GCLC, абс.

Клиническая группа	Основная группа (n=60)		Группа сравнения (n=60)		p
	Клиническое выздоровление	Патология органов дыхания	Клиническое выздоровление	Патология органов дыхания	
rs17883901 C129C	21	24	22	6	0,0081*
rs17883901 C129T	2	3	6	2	0,2929
rs17883901 T129T	0	0	0	0	

Примечание: p – двусторонний точный критерий Фишера, * – $p<0,05$, различия между группами значимы

Таким образом, у пациентов, рожденных недоношенными, значимо чаще встречалось носительство полиморфных генотипов rs4880 C47T, T47T в сравнении с контрольной группой (χ^2 Пирсона 4.42, ст.свободы=1, $p=0,036$).

Значимого влияния полиморфизма rs4880 на формирование краткосрочных респираторных исходов не отмечено. Аллельный вариант гена SOD2 C47T может служить предиктором неблагоприятных исходов респираторной патологии периода новорожденности. 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).

Также можно предположить отсутствие протективного влияния генотипов SOD2 T58T, C60C и GCLC C129C на органы дыхания у детей с БЛД в анамнезе. Напротив, они могут быть ассоциированы с развитием хронических заболеваний органов дыхания у детей с БЛД в анамнезе.

4.3 Формирование группы риска развития неблагоприятных последствий перенесенной БЛД

Полученные в ходе исследования результаты позволяют сделать вывод о том, что на возникновение определенных последствий БЛД влияет комплексное воздействие множества факторов. Для разработки персонафицированного алгоритма ранней диагностики исходов БЛД была построена математическая модель, позволяющая рассчитать вероятность выздоровления пациентов после перенесенной БЛД. Для построения математической модели был использован метод логистического регрессионного анализа в программе NCSS2020.

Отбор факторов для модели выполнялся методом принудительного включения. Факторы подвергались бинарному кодированию. В качестве основных предикторов использовались показатели, у которых модуль коэффициента корреляции Спирмена по отношению к признаку «выздоровление» был не менее 0,10. Характеристика отобранных предикторов модели представлена в Таблице 30.

Таблица 30 – Характеристика предикторов клинического выздоровления в исходе БЛД

Название	Описание	Значение
А (К=0,15)	Пол	А = 1 мужской пол, А = 0 женский пол
В (К=-0,23)	Характер респираторной поддержки в отделении реанимации	В = 1 нахождение в неонатальном периоде на искусственной вентиляции легких (независимо от параметров респираторной поддержки), В = 0 нахождение в неонатальном периоде на неинвазивной вентиляции легких методом постоянного положительного давления через носовые канюли
С (К=0,16)	Ингаляционная терапия в отделении реанимации	С = 1 назначение ИГКС на этапе реанимации, С = 0 отсутствие терапии ИГКС на этапе реанимации
Д (К=0,17)	Ингаляционная терапия на амбулаторном этапе	Д = 1 ежедневная непрерывная терапия ИГКС не менее 1 месяца на амбулаторном этапе, Д = 0 нерегулярная терапия ИГКС на амбулаторном этапе, или терапия менее 1 месяца, или ее отсутствие
Е (К=-0,13)	Наследственный анамнез	Е = 1 отягощенный наследственный анамнез по заболеваниям органов дыхания, Е = 0 благоприятный наследственный анамнез по заболеваниям органов дыхания
F (К=-0,18)	Концентрация глутатиона (GSH или GSSG) в сыворотке крови	F = 1 концентрация глутатиона выше 10 перцентиля, F = 0 концентрация глутатиона ниже 10 перцентиля

С помощью построения уравнения логистической регрессии в программе NCSS 2020 получены следующие коэффициенты при переменных (предикторах) – Таблица 31.

Таблица 31 – Значения отобранных предикторов

Коэффициент	Значение
A	1,06
B	-1,27
C	1,44
D	0,67
E	-0,79
F	-0,60

Сумма векторов предикторов x

$$x = 1,06A - 1,27B + 1,44C + 0,67D - 0,79E - 0,60F$$

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) менее 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) более 10 перцентиля снижали вероятность выздоровления.

При отсутствии технической возможности оценить концентрацию глутатиона в сыворотке крови использовались значения коэффициентов при предикторах согласно Таблице 32.

Таблица 32 – Значения отобранных предикторов при невозможности исследования концентрации глутатиона в сыворотке крови

Коэффициент	Значение
A	0,87
B	-1,55
C	1,40
D	0,49
E	-0,83

В данной ситуации сумма векторов предикторов x

$$x = 0,87A - 1,55B + 1,40C + 0,49D - 0,83E$$

Далее определяется вероятность благоприятного исхода Y (%) по формуле

$$Y = 1/(1+e^{-x}) * 100\%,$$

где e – основание натурального логарифма, x – сумма векторов предикторов.

С целью оптимизации практического применения описанного способа диагностики 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; Рисунок 29).

The screenshot shows a window titled "Predictor" with a subtitle "Программа для оценки респираторных последствий бронхолегочной дисплазии у детей". The interface includes several dropdown menus for inputting patient data:

- Уровень глутатиона: Не исследован
- Пол: Мужской
- Характер респираторной поддержки в реанимации: ИВЛ
- ИГКС в реанимации: Не использованы
- Терапия ИГКС амбулаторно (не менее 1 месяца): Не проводилась
- Отягощенный наследственный анамнез: Да

Below the input fields, the calculated result is displayed: "Вероятность благоприятного исхода заболевания в %" followed by a red box containing "18,1" and a percent sign "%". At the bottom, there are two buttons: "Рассчитать" (highlighted with a blue border) and "Выход".

Рисунок 29 – Интерфейс программы PREDICTOR

Как показали расчеты, у детей в случае развития хронической патологии легких после перенесенной БЛД медиана вероятности выздоровления составила 32%, в группе пациентов с клиническим выздоровлением – 54%.

Для проверки качества полученной математической модели проведен ROC–анализ с построением ROC-кривой в программе NCSS 2020 (Рисунок 30).

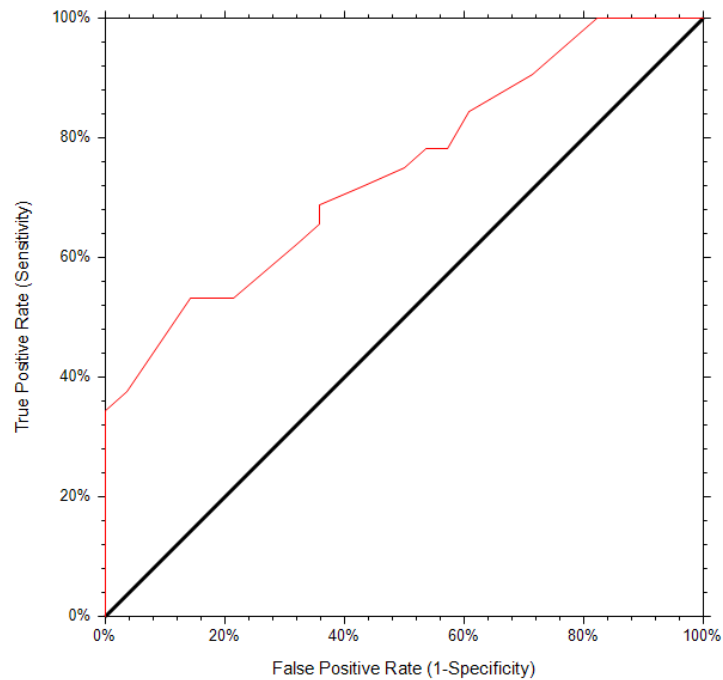


Рисунок 30 – ROC-кривая диагностической способности модели прогноза выздоровления после перенесенной БЛД

Площадь под ROC – кривой составила 0,74, то есть качество данной модели «хорошее». Чувствительность предложенной модели составила 71,8%, специфичность – 57,1%.

С учетом вышеизложенного, в группу высокого риска формирования патологии органов дыхания в исходе БЛД следовало относить детей со значением $Y \leq 50\%$.

Таким образом, полученная прогностическая модель создана для персонализированного ведения детей с БЛД, находящихся на диспансерном учете с целью снижения риска формирования неблагоприятных исходов у данной категории детей.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример № 1.

Больная Т., 5 лет.

Диагноз основной: Рецидивирующий бронхит, течение.

Осложнение: Гиперреактивность трахеобронхиального дерева.

Группа риска по бронхиальной астме.

Сопутствующий: Ожирение экзогенно-конституциональное I степени.

Жалобы: малопродуктивный кашель на фоне ОРЗ без повышения температуры тела, эпизоды закашливания до рвоты при засыпании и при пробуждении. Эпизоды закашливания снимают проведением ингаляции с беродуалом.

Анамнез заболевания: Ребенок с БЛД в анамнезе. Терапию ИГКС получали непостоянно, при наложении ОРЗ. В настоящее время ИГКС не получает. Со слов родителей и по данным амбулаторной карты за последний год эпизодов одышки, свистящего дыхания не отмечалось.

Анамнез жизни: ребенок от 3-й беременности, 2-х родов. Роды в 27 недель путем операции кесарево сечение по показаниям со стороны ребенка (поперечное положение 1-го плода). Оценка по шкале Апгар на первой минуте 4 балла с последующей интубацией трахеи и переводом на ИВЛ. На ИВЛ находилась в течение 12 дней. Зависимость от дополнительной оксигенации сохранялась еще 32 дня. По поводу БЛД проводилась ингаляционная терапия (буденит 58 дней). Выписана со 2-го этапа выхаживания с диагнозом: «Бронхолегочная дисплазия, легкой степени». После выписки ингаляционная терапия рекомендована не была.

Общая резистентность: частота ОРЗ составляет раз в 2-3 месяца. Отмечаются проявления бронхиальной гиперреактивности на смену температуры воздуха.

Аллергоанамнез: не отягощен.

Наследственность по атопии и хроническим неспецифическим заболеваниям легких: у матери хронический бронхит, поллиноз; крапивница, отек шеи на алкоголь, цитрусовые, некоторые лекарства.

Профилактические прививки: по индивидуальному графику; от пневмококка вакцинирована.

Бытовые условия: квартира благоустроенная, сухая, теплая. Домашние животные – кот. В семье курит мама.

Объективно: температура 36,5°C, частота дыхания 20 в минуту, пульс 111 в минуту сатурация 99%. Состояние удовлетворительное, самочувствие не страдает. Положение активное, питания повышенного. Кожный покров бледноватый, чистый. Подкожно-жировая клетчатка развита избыточно, распределена равномерно. Признаков хронической гипоксии нет. Носом дышит свободно. Слизистая миндалин, небных дужек, мягкого и твердого неба, задней стенки глотки розовая, чистая, блестящая, гладкая. Гипертрофия миндалин 1-2 степени, без налетов. Грудная клетка не деформирована. Перкуторно над легкими ясный легочный звук. При аускультации дыхание в легких проводится равномерно, везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул 1-2 раза в день, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Физическое развитие: вес - 28,0 кг (z-score 2,15), рост - 115 см (z-score 0,17), ИМТ 21,2 (z-score 2,74) - ожирение 1 степени.

Нервно-психическое развитие: соответствует возрасту.

Генетическое исследование.

Митохондриальная супероксиддисмутаза: SOD2T58C – выявлен вариант T/T; SOD2C60T – выявлен вариант C/C; SOD2Ala16Val – выявлен вариант Ala/Ala

Регуляторная субъединица глутаматцистеинлигазы: GCLC C-129T – выявлен вариант C/C.

ИФА. Глутатион окисленный (активность) 3,223 мкмоль; глутатион восстановленный 6,446 мкмоль; супероксиддисмутаза (активность) 3,277 Ед/мл.

МСКТ легких (29.04.2019, 3,2 мЗв): КТ-признаки умеренной неравномерности пневматизации легочной паренхимы за счет мелких участков умеренно повышенной воздушности в нижних долях обоих легких.

При проведении компьютерной обработки полученных результатов вероятность выздоровления составила 22,80%, что свидетельствовало о высоком риске развития патологии органов дыхания в исходе БЛД у данного пациента и соответствовало результатам клинического обследования ребенка.

Клинический пример № 2.

Больной Д., 6 лет.

Диагноз основной: Здоров.

Жалобы: на сухой воздух – утренний кашель с кратковременным закашливанием, длительный кашель при смене температуры воздуха после ОРЗ.

Анамнез заболевания: Ребенок с БЛД в анамнезе. После выписки из ГКПЦ находился на терапии ИГКС 1 год 7 месяцев. В 2016 году однократно перенес обструктивный бронхит. В настоящее время ОРЗ редкие, 2-3 раза в год, преимущественно ринофарингиты. Эпизодов бронхообструкции на фоне ОРЗ не отмечается. Признаков вторичной гиперреактивности бронхов нет, после ОРЗ отмечается длительный кашель. Регулярной базисной терапии в настоящий момент не получает.

Анамнез жизни: Ребенок от 4-й беременности, 1-х родов. Роды в 28 недель путем операции кесарево сечение по показаниям со стороны матери и ребенка (тяжелый гестоз, ягодичное предлежание плода). Масса при

рождении 980 грамм, длина тела 36 см. Оценка по шкале Апгар на первой минуте 4 балла с последующей интубацией трахеи и переводом на ИВЛ. На ИВЛ находился в течение 11 дней. Зависимость от дополнительной оксигенации сохранялась еще 36 дней. По поводу БЛД проводилась ингаляционная терапия (буденит). Выписан со 2-го этапа выхаживания с диагнозом: «Бронхолегочная дисплазия легкой степени». После выписки рекомендовано продолжить ингаляционную терапию буденитом в дозе 0,25 мг 2 раза в сутки.

Общая резистентность: не снижена, частота ОРЗ составляет 2-3 раза в год.

Аллергоanamнез: сыпь на коже при избыточном употреблении цитрусовых.

Наследственность по атопии и хроническим неспецифическим заболеваниям легких: не отягощена.

Профилактические прививки: по индивидуальному графику, вакцинации от пневмококковой инфекции нет.

Бытовые условия: квартира благоустроенная, квартира сухая, теплая. Семья неполная, в семье курит мама. Домашние животные - кошка. Спит на пуховой подушке, подушка обрабатывается акарицидами.

Объективный осмотр: температура 36,4°C, частота дыхания 20 в минуту, пульс 78 в минуту сатурация 99%. Состояние удовлетворительное, самочувствие не страдает. Положение активное, питания пониженного. Кожный покров бледно-розовый, чистый. Подкожно-жировая клетчатка развита недостаточно, распределена равномерно. Признаков хронической гипоксии нет. Носом сопит, слизистая носа несколько отечна, геморрагические корочки. Слизистая миндалин, мягкого и твердого неба глотки розовая, чистая, блестящая, гладкая; неяркая гиперемия небных дужек, задней стенки глотки. Гипертрофия миндалин 1-2 степени, без налетов. Грудная клетка не деформирована. Перкуторно над легкими ясный легочной звук. При аускультации дыхание в легких проводится равномерно,

везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул 1 раз в день, оформленный. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Физическое развитие: вес - 16 кг (z-score -1,99), рост - 110 см (z-score - 1,27), ИМТ 13,2 (z-score -1,82) – физическое развитие ниже среднего, за счет дефицита веса, рост ниже среднего

Нервно-психическое развитие: соответствует возрасту

Генетическое исследование.

Митохондриальная супероксиддисмутаза: SOD2T58C – выявлен вариант T/T; SOD2C60T – выявлен вариант C/C; SOD2Ala16Val – выявлен вариант Val/Val.

Регуляторная субъединица глутаматцистеинлигазы: GCLC C-129T – выявлен вариант C/C.

ИФА. Глутатион окисленный (активность) 0,594 мкмоль; глутатион восстановленный 1,188 мкмоль; супероксиддисмутаза (активность) 7,247 Ед/мл.

Спирометрия (23.11.18): ЖЕЛ 103%, ФЖЕЛ 99%, ОФВ₁ 96%, ПСВ 61% - спирометрия в пределах нормы.

МСКТ легких (23.11.18, 1,1 мЗв): органы грудной клетки без видимых структурных изменений.

При проведении компьютерной обработки полученных результатов вероятность выздоровления составила 86,99%, что свидетельствовало о низком риске развития патологии органов дыхания в исходе БЛД у данного пациента и соответствовало результатам клинического обследования ребенка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БЛД является одним из специфичных для недоношенных детей заболеванием. Поражение органов дыхания при нем носит хронический характер и зачастую требует длительной терапии. При наличии БЛД могут формироваться тяжелые осложнения, такие как ЛГ, которые часто приводят к нарушению функционирования жизненно важных органов и систем и могут служить причиной летальных исходов или существенно нарушают качество жизни в будущем [9, 87]. Этиология БЛД включает большое количество факторов, которые в совокупности приводят к патологическим изменениям дыхательной системы. Происходит нарушение роста и развития альвеол и сосудов малого круга кровообращения, нарушение их проницаемости, что в конечном итоге приводит к развитию хронического воспаления [127]. 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 [26, 97, 206, 209]. 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.

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 [6, 10, 14]. Порой это может сказываться на качестве жизни пациентов, например, снижая толерантность к физической нагрузке в старшем возрасте [73, 84, 88, 140].

В настоящее время отсутствуют высокоспецифичные критерии, на основании которых можно предсказать течение и исход БЛД.

Целью данного исследования было разработать систему персонафицированного прогноза и диагностики развития неблагоприятных исходов заболеваний дыхательной системы у недоношенных детей, перенесших БЛД и РДС, для улучшения медицинской помощи детям.

В исследование были включены 120 детей, рожденных недоношенными. Из них 60 детей сформировали к концу периода новорожденности БЛД (основная группа), а 60 детей перенесли РДС без исхода в БЛД (группа сравнения). Контрольную группу составили 60 условно-здоровых детей, не имеющих патологии, способной повлиять на результаты обследования. Возраст детей, включенных в исследование, позволял говорить об исходах перенесенной респираторной патологии и составил от 3 до 17 лет включительно.

Помимо физикального обследования для диагностики состояния органов дыхания детям проводилась спирометрия. Дети основной группы и группы сравнения по показаниям нуждались в проведении МСКТ органов грудной клетки. Также было проведено генетическое исследование венозной крови.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica (версия 6.1), IBM SPSS Statistics 24, NCSS2020.

Как известно, к рождению ребенка на ранних сроках приводит множество факторов, одним из которых является состояние здоровья будущей матери, которое непосредственно влияет на течение беременности [18, 176]. В связи с этим проводилась оценка неонатального анамнеза у детей, рожденных недоношенными. Отмечено, что матери детей основной группы чаще имели осложненный соматический анамнез ($p=0,025$). Чаще среди соматической патологии у них встречались болезни ССС и мочевой систем (по 12 (20%) женщин соответственно, $p=0,002$). Также у них чаще

диагностировано осложненное течение беременности ($p=0,005$). Среди осложнений, возникающих во время беременности в основной группе преобладали угроза прерывания беременности на разных сроках ($p=0,000$), ХФПН различной степени ($p=0,010$) и заболевания, ассоциированные с беременностью ($p=0,032$). Схожие данные получены при проведении анализа акушерского анамнеза и состояния здоровья матерей в других исследованиях. Так, у женщин, родивших раньше срока, встречалась артериальная гипертензия, ХФПН, нарушение маточно-плацентарного кровообращения [1, 17, 18].

Совокупность множества факторов привела к тому, что большинство детей было рождено в состоянии асфиксии. Дети, сформировавшие БЛД, имели тенденцию к более частой потребности в переводе на ИВЛ в родильном зале ($p=0,062$), а, следовательно, чаще переносили тяжелую асфиксию в родах. Ожидаемым результатом явилось доказательство того факта, что частота развития БЛД обратно пропорциональна гестационному возрасту ($p=0,005$) и массе при рождении ($p=0,001$). Это находит отражение и в других работах отечественных и зарубежных авторов [14, 18, 212]. Кроме того, дети основной группы нуждались в более длительной респираторной поддержке по сравнению с детьми группы сравнения ($p<0,001$ и $p=0,016$ для СРАР и для классической ИВЛ соответственно).

В настоящее время нет определенного мнения на счет того, является ли ОАП фактором риска развития БЛД. В ряде исследований у детей с БЛД отмечается более высокая частота наличия ОАП [70]. При этом некоторые авторы не отмечают данной взаимосвязи. Известно, что чрезмерное увеличение легочного кровотока при его функционировании может повысить сосудистое гидростатическое давление и вызвать отек легких и снижение их податливости [200]. Это в свою очередь может вызвать увеличение воспаления легких за счет активации нейтрофилов. Несмотря на противоречивые данные в отношении влияния наличия ОАП на формирование БЛД, была оценена взаимосвязь данных факторов. Наличие

ОАП у детей в настоящем исследовании увеличивало риск развития БЛД в 3,2 раза (95% ДИ: 1,252-8,178).

У детей, рожденных недоношенными, может сохраняться задержка физического развития в старшем возрасте. Аналогичные результаты получены при сопоставлении основных антропометрических показателей детей основной группы и группы сравнения с детьми контрольной группы. У детей, рожденных недоношенными, сохранялось отставание в физическом развитии по сравнению с детьми контрольной группы ($p < 0,001$).

Наличие патологии органов дыхания в периоде новорожденности не оказывало никакого влияния на частоту возникновения ОРЗ в старшем возрасте ($p = 1,000$). Исключение составили только случаи возникновения пневмонии и обструктивного бронхита, которые чаще регистрировались у детей основной группы ($p < 0,001$).

При оценке состояния респираторной системы выявлено, что дети, перенесшие БЛД, по сравнению с детьми, сформировавшими РДС без исхода в БЛД, чаще формируют патологические изменения со стороны органов дыхания в старшем возрасте ($p = 0,005$). Всего патологию со стороны легких имело 22 (37%) ребенка основной группы и 16 (27%) детей группы сравнения. При этом наблюдалась тенденция к преобладанию рецидивирующего бронхита ($p = 0,032$). Наиболее тяжелой сопутствующей патологией был ДЦП. Его имели 9 (15%) и 7 (12%) детей основной группы и группы сравнения соответственно. Катамнез детей, перенесших БЛД показывает разноречивые данные в отношении частоты неблагоприятных последствий перенесенной БЛД. Так, в исследовании Пичугиной С. В. рецидивирующий бронхит наблюдался у трети детей, перенесших БЛД, а клиническое выздоровление выявлено лишь в 15% случаев [10]. Напротив, анализ катамнеза детей, проживающих в Новосибирской области, показал, что клиническое выздоровление наблюдалось в 33% случаев, рецидивирующий бронхит – в 18% случаев, при этом БА была

диагностирована в большем проценте случаев в сравнении с настоящим исследованием: 35% против 17% случаев [14].

Учитывая, что гестационный возраст и масса тела при рождении влияют на возникновение БЛД, была проведена попытка оценить их роль на течение заболевания. У детей основной группы с массой при рождении менее 1500 грамм, а также с гестационным возрастом менее 32 недель, чаще возникала патология органов дыхания в старшем возрасте по сравнению с детьми группы сравнения ($p=0,008$ и $p=0,003$ соответственно). Тяжесть БЛД ($p=0,184$), также как введение экзогенного сурфактанта ($p=1,000$) и длительность терапии ИГКС ($p=0,570$) не оказывали влияния на состояние органов дыхания в старшем возрасте.

Лечение новорожденных с БЛД является спорным и практически не имеет доказательной базы. Несмотря на растущие доказательства эффективности ИГКС для лечения БЛД, остается неопределенность относительно сроков лечения, эффективной дозы и долгосрочных эффектов. Так, например, Европейское респираторное общество предлагает использовать ИГКС на усмотрение лечащего врача из-за отсутствия прямых доказательств их эффективности. При этом есть исследования, в которых отмечено, что исходы БЛД носят более благоприятный характер при использовании данной терапии [1].

В настоящем исследовании у детей, не получавших терапию ИГКС или получавших ее нерегулярно, риск формирования патологии органов дыхания был в 2,7 раза выше (относительный риск 2,722, 95% доверительный интервал 1,377-5,383, $p<0.05$).

Доказано, что одним из причинных факторов развития БЛД является принадлежность к мужскому полу [17, 22]. Однако влияния гендерных различий на течение заболевания не выявлено ($p=0,297$). При этом, проводя соотношение детей основной группы и группы сравнения, отмечено, что девочки, перенесшие БЛД, чаще имеют хроническую бронхолегочную патологию ($p=0,011$).

Как известно из литературы, дети, рожденные недоношенными, могут иметь проблемы с функциональным состоянием органов дыхания в виде снижения $ОФВ_1$ при проведении спирометрии [118, 130, 131, 135, 136, 138, 139, 167]. Это нашло подтверждение в настоящем исследовании: функциональное состояние органов дыхания у детей, рожденных недоношенными, отражало наличие обструктивных и рестриктивных нарушений вентиляции ($p=0,001$ и $p=0,011$ соответственно). У всех детей контрольной группы ФВД соответствовала нормальным значениям.

Нынешний стандарт медицинской помощи для детей с БЛД включает рентгенографию грудной клетки как основного инструментального метода, в то время как компьютерная томография (КТ) может использоваться в более тяжелых случаях для дальнейшего выявления лежащей в основе патологии. Однако КТ зачастую является более информативной при оценке состояния органов дыхания. Наиболее распространенной находкой при проведении МСКТ органов грудной клетки среди детей с БЛД в анамнезе являлась неравномерность пневматизации легочной ткани (у 21 (35%) детей, $p=0,003$), которая являлась косвенным признаком обструктивных нарушений. На втором месте по частоте у детей основной группы регистрировалось наличие плевропульмональных тяжей как проявления локального фиброза (у 20 (33%) детей). Проблема рентгенологических исходов перенесенной БЛД обсуждается в работах отечественных и зарубежных авторов. У детей, перенесших БЛД, достаточно часто выявляются патологические изменения легочной ткани даже при отсутствии клинических признаков [6]. К наиболее частым изменениям относятся неравномерность пневматизации и фиброзные изменения, что совпадает с полученными в настоящем исследовании результатами [14]. При этом отмечено, что эти изменения могут уменьшаться с возрастом [14, 169].

В соответствии с задачами настоящего исследования у детей был проведен генетический анализ венозной крови для оценки возможного влияния полиморфизма генов на течение респираторной патологии

неонатального периода. Параллельно был проведен ИФА с определением ферментов марганцевой супероксиддисмутазы и глутатиона, уровень которых может изменяться при наличии определенных аллельных вариантов соответствующих генов. Учитывая, что нормы активности изучаемых ферментов для детей не разработаны, было решено оценить их содержание по диапазону активности между 10 и 90 перцентилем у детей контрольной группы с гомозиготным носительством соответствующих генов. Для марганцевой супероксиддисмутазы он составил 2,07 [1,15; 2,65] ЕД/мл. Для восстановленного и окисленного глутатиона – 6,19 [4,06; 9,19] мкмоль/л и 3,10 [2,12; 4,59] мкмоль/л соответственно. При этом во всех группах не было выявлено отличий в активности марганцевой супероксиддисмутазы в зависимости от определенного аллельного варианта SOD2 ($p=0,686$ для основной группы, $p=0,290$ для группы сравнения и $p=0,825$ для контрольной группы). Наблюдалась тенденция к более частому формированию патологии органов дыхания у детей основной группы при уровне фермента ниже 10 перцентиля ($p=0,046$). Имеются данные, что при носительстве аллельного варианта T гена GCLC отмечается снижение активности глутатиона [53]. Это нашло подтверждение при анализе уровня ферментов у детей контрольной группы: при наличии у них генотипа C129T уровень активности восстановленного и окисленного глутатиона был в 1,39 раза ниже, чем при носительстве варианта C129C ($p=0,044$ и $p=0,041$ соответственно). В основной группе и группе сравнения зависимости активности ферментов от определенных генотипов не отмечено ($p=0,912$ и $p=0,294$).

Существуют исследования, указывающие на вклад полиморфизма генов SOD2 и GCLC в развитие БЛД [22, 26, 53, 102]. Поэтому интерес представляет изучение данных полиморфизмом как факторов, оказывающих роль на течение заболевания. При этом не было обнаружено работ, посвященных вкладу изучаемых полиморфизмов в формирование неблагоприятных последствий патологии неонатального периода. Имеющиеся данные указывают лишь на их связь с патологией взрослого

возраста [48, 59, 96, 99, 104, 112, 143, 174, 197, 214]. При изучении полиморфизма rs4880 гена SOD2 отмечено, что вариант C47T был наиболее распространенным во всех группах. Данный полиморфизм представлял наибольший интерес при сопоставлении его с клиническими исходами патологии органов дыхания, возникшей в периоде новорожденности. Полиморфизм rs4880 C47T чаще наблюдался у детей основной группы, у которых после комплексного обследования установлено наличие патологии органов дыхания ($p=0,044$). Кроме этого, дети основной группы с генотипом rs4880 C47T, имеющие массу при рождении менее 1500 грамм, чаще имели неблагоприятные последствия перенесенной респираторной патологии при сопоставлении их с группой сравнения ($p=0,013$). Частота аллельных вариантов гена GCLC была сопоставима во всех исследуемых группах ($p=0,368$). Наиболее распространенным был вариант C129C.

Полученные в ходе исследования результаты позволили сделать вывод о том, что на возникновение определенных последствий БЛД влияет комплексное воздействие множества факторов. Для разработки персонализированного 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. С целью оптимизации практического применения описанного способа диагностики расчеты были выполнены с помощью компьютерной программы, осуществляющей вычисления и размещенной на машиночитаемом носителе – «Программа для оценки респираторных последствий бронхолегочной дисплазии у детей PREDICTOR». 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».

Таким образом, с помощью разработанной математической модели возможно выявление детей, угрожаемых по формированию патологии органов дыхания в исходе перенесенной БЛД. Это позволит оптимизировать тактику диспансерного наблюдения на амбулаторном этапе и разработать персонифицированные алгоритмы оказания медицинской помощи детям.

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).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТФ – аденозинтрифосфат

АФК – активные формы кислорода

БЛД – бронхолегочная дисплазия

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДЦП – детский церебральный паралич

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИГКС – ингаляционные кортикостероиды

ИМТ – индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НМТ – низкая масса тела

ОАП – открытый артериальный проток

ОНМТ – очень низкая масса тела

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду

ПКВ – постконцептуальный возраст

ПРПО – преждевременный разрыв плодных оболочек

ПСВ – пиковая скорость выдоха

РДС – респираторный дистресс-синдром

ФВД – функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЭНМТ – экстремально низкая масса тела

САТ – каталаза

CPAP – метод вспомогательной вентиляции, основанный на поддержании постоянного положительного давления в дыхательных путях

GCLC – каталитическая субъединица глутаматцистеинлигазы

GSH – восстановленный глутатион

GSH-Px - глутатионпероксидаза

GSSG – окисленный глутатион

IL 1 β , 4, 6, 8 – интерлейкин 1 β , 4, 6, 8

Me – медиана

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

TGF β – активный трансформирующий фактор роста β

TNF- α – фактор некроза опухоли- α

VEGF – - фактор роста эндотелия сосудов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ данных катамнеза недоношенных детей с хроническими заболеваниями легких по г. Алматы / Ш. К. Батырханов, Г. М. Абдуллаева, Е. А. Аязбеков [и др.] // Медицина Кыргызстана. – 2018. – № 1. – С. 5-8.
2. Банкалари, Э. Легкие новорожденных. Проблемы и противоречия в неонатологии : пер. с англ. / Э. Банкалари ; ред. Р. А. Полин. – Москва : Логосфера, 2015. – 649 с.
3. Блинецова, Е. А. Особенности течения неонатального периода у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития / Е. А. Блинецова, Л. К. Антонова, Н. И. Кулакова // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2017. – № 3. – С. 83-88.
4. Брыксин, В. С. Особенности пульмонологических исходов у детей, получавших респираторную терапию в неонатальном периоде / В. С. Брыксин // Новая наука: Проблемы и перспективы. – 2016. – № 115-2. – С. 3-8.
5. Брыксина, Е. Ю. Клинико-патогенетическое значение микроаспирации желудочного содержимого в развитии и течении бронхолегочной дисплазии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Брыксина Евгения Юрьевна ; Воронеж. гос. мед. ун-т. им. Н. Н. Бурденко. – Воронеж, 2015. – 338 л.
6. Возможности компьютерной томографии легких в диагностике исходов бронхолегочной дисплазии у детей, рожденных недоношенными / Е. Б. Павлинова, И. А. Киршина, Г. А. Сахипова [и др.] // Мед. совет. – 2019. – № 11. – С. 28-32.
7. Генетическая детерминация формирования бронхолегочной дисплазии: за и против / В. К. Пожарищенская, И. В. Давыдова, К. В. Савостьянов [и др.] // Педиатр. фармакология. – 2017. – Т. 14, № 1. – С. 24–32.
8. Динамика рентгенологических изменений у детей с бронхолегочной дисплазией (БЛД) / Е. Ю. Запевалова, Е. В. Бойцова, Ю. Б. Клюхина, М. А.

- Кирбятъева // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2016. – Т. 61, № 4. – С. 267.
9. Зелянина, Е. А. Легочная гипертензия, ассоциированная с течением бронхолегочной дисплазии. Обзор литературы / Е. А. Зелянина, Е. Л. Бокерия // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 21-27.
 10. Исходы бронхолегочной дисплазии у детей / С. В. Пичугина, Г. П. Евсеева, С. В. Супрун [и др.] // Амур. мед. журн. – 2018. – Т. 4, № 24. – С. 14-17.
 11. Казакова, К. А. Бронхолегочная дисплазия: современный взгляд на течение и исходы / К. А. Казакова // Педиатр. фармакология. – 2016. – Т. 13, № 4. – С. 367–372.
 12. Карнаушкина, М. А. Недоношенность и перенесенная в раннем детстве инфекция нижних дыхательных путей как факторы риска развития хронической обструктивной бронхолегочной патологии у взрослых / М. А. Карнаушкина, А. Д. Струтынская, Д. Ю. Овсянников // Современ. технологии в медицине. – 2017. - № 9 (1). – С. 129–134.
 13. Клиническая характеристика детей с экстремально низкой массой тела при рождении / Б. Т. Чарипова, Г. Н. Чистякова, М. Н. Тарасова, И. И. Ремизова // Урал. мед. журн. – 2010. – № 5 (70). – С. 147-151.
 14. Клиническое течение и структурные изменения легочной ткани у детей с бронхолегочной дисплазией в анамнезе / Е. Ю. Запевалова, Ю. Б. Ключина, Е. В. Бойцова, М. А. Кирбятъева // Педиатр. – 2016. – Т. 7, № 1. – С. 50-57.
 15. Колесникова, Л. И. Распространенность полиморфизма ALA16VAL гена SOD2 в выборках монголоидов и европеоидов, проживающих на территории Восточной Сибири / Л. И. Колесникова, Т. А. Баирова, О. А. Первушина // Бюл. Вост.-Сиб. науч. СО РАМН. – 2014. – № 2 (96). – С. 29-31.
 16. О медицинских критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи : приказ от 27.12.2011 N 1687н. – Текст : электронный / РФ, Минздравсоцразвития // КонсультантПлюс : справ.-правовая система. – Локальная компьютерная сеть ОмГМУ.

17. Овсянников, Д. Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль / Д. Ю. Овсянников // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 141-150.
18. Овсянников, Д. Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей / Д. Ю. Овсянников, Д. А. Кравчук, Д. Ю. Николаева. Текст : электронный // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – № 3 (21). – С. 74-98. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskaya-patofiziologiya-organov-dyhaniya-nedonoshennyh-detey> (дата обращения: 03.09.2020).
19. Особенности полиморфизма Ala16Val гена супероксиддисмутазы 2 (SOD2) у детей с бронхолегочной дисплазией / О. Е. Гусева, О. А. Лебедько, М. С. Кузнецова, Е. Б. Наговицына. – Текст : электронный // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2017. – № 4. – С. 203. – Тезисы XVI Российского конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии" с международным участием. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-polimorfizma-ala16val-gena-superoksid-dismutazy-2-sod2-u-detey-s-bronholegochnoy-displaziey> (дата обращения: 04.09.2020).
20. Охотникова, Е. Н. Предикторы формирования бронхолегочной дисплазии / Е. Н. Охотникова, Е. В. Шарикадзе. – Текст : электронный // Здоровье ребенка. – 2013. – № 8 (51). – С. 9-12. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prediktory-formirovaniya-bronholegochnoy-displazii> (дата обращения: 06.09.2020).
21. Оценка физического развития детей и подростков : метод. рекомендации / сост. В. А. Петеркова, Е. В. Нагаева, Т. Ю. Ширяева. – Москва, 2017. – 54 с.
22. Павлинова, Е. Б. Обоснование системы этапной профилактики, диагностики и прогнозирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Павлинова Елена Борисовна ; Омская гос. мед. акад. – Москва, 2012. – 47 с.

23. Панченко, А. С. Бронхолегочная дисплазия у детей: факторы риска и иммунобиохимические маркеры / А. С. Панченко, И. Н. Гаймоленко, А. В. Игнатьева // Пульмонология. – 2015. – Т. 25, № 1. – С. 86-92.
24. Панченко, А. С. Роль полиморфизма генов в формировании бронхолегочной дисплазии у новорожденных детей / А. С. Панченко. – Текст : электронный // Сиб. мед. журн. (Иркутск). – 2014. – № 5. – С. 93-95. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-polimorfizma-genov-v-formirovanii-bronholegochnoy-displazii-u-novorozhdennyh-detey> (дата обращения: 01.09.2020).
25. Показатели окислительно-антиоксидантной системы при угрозе и различных клинических вариантах ранних преждевременных родов / Н. С.-М. Омаров, Ш. Ш. Раджабова, А. У. Черкесова [и др.] // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2018. – № 4. – С. 11-15.
26. Полиморфизм генов антиоксидантных ферментов как фактор риска развития радикально-индуцированных повреждений у недоношенных новорождённых / О. А. Савченко, Е. Б. Павлинова, А. Г. Мингаирова [и др.]. – Текст : электронный // Современ. проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25732> (дата обращения: 25.10.2017).
27. Прогностические факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных младенцев / П. В. Панов, Л. Д. Панова, Е. В. Ярукова, Э. Н. Ахмадеева. – Текст : электронный // Практик. медицина. – 2016. – № 3 (95). – С. 45-53. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/prognosticheskie-factory-riska-formirovaniya-bronholegochnoy-displazii-u-nedonoshennyh-mladentsev> (дата обращения: 06.09.2020).
28. Пульмонология новорожденных: проблемы и решения / Д. Ю. Овсянников, Е. В. Бойцова, И. К. Ашерова [и др.]. – Текст : электронный // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2016. – № 4 (14). – С. 39-54. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pulmonologiya-novorozhdennyh-problemy-i-resheniya> (дата обращения: 03.09.2020).

29. Респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и взрослых / Е. В. Бойцова, О. Н. Титова, Д. Ю. Овсянников, А. В. Богданова // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 87-96.
30. Роль агрессивных факторов респираторной поддержки в формировании бронхолегочной дисплазии у глубоконедоношенных новорожденных / С. С. Межинский, Н. А. Шилова, Н. В. Харламова [и др.]. – Текст : электронный // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. – 2019. – № 1 (23). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-agressivnyh-faktorov-respiratornoy-podderzhki-v-formirovanii-bronholegochnoy-displazii-u-glubokonedonoshennyh-povorozhdennyh> (дата обращения: 03.09.2020).
31. Романова-Салмина, В. Д. Прогностические критерии развития бронхолегочной дисплазии со стороны антиоксидантной системы у недоношенных детей с различными сроками гестации : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Романова-Салмина Валентина Дмитриевна ; Самар. гос. мед. ун-т. – Самара, 2011. – 26 с.
32. Скрипниченко, Ю. П. Статистика преждевременных родов / Ю. П. Скрипниченко, И. И. Баранов, З. З. Токова // Проблемы репродукции. – 2014. – № 4. – С. 11-14.
33. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии / под ред. А. А. Баранова, Л. С. Намазовой-Барановой, И. В. Давыдовой. – Москва : ПедиатрЪ, 2013. – 176 с.
34. Сороколат, Ю. В. К вопросу влияния постнатальных факторов на динамику бронхолегочной дисплазии у детей к трехлетнему возрасту / Ю. В. Сороколат // Науч. ведомости Белгор. гос. ун-та. Серия: Медицина. Фармация. – 2016. – № 5 (226). – С. 21-25.
35. Старевская, С. В. Роль бронхоскопии в комплексном обследовании и лечении детей с заболеваниями легких, осложненных дыхательной недостаточностью : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Старевская Светлана Валерьевна ; Первый Санкт-Петерб. гос. мед. ун-т им. И. П. Павлова. – Санкт-Петербург, 2016. – 48 с.

36. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А. Г. Чучалин, З. Р. Айсанов, С. Ю. Чикина [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С. 11-23.
37. Функциональные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, проживающих на территории Новосибирской области / А. О. Затолокина, Т. В. Белоусова, С. А. Лоскутова, И. В. Андриюшина // Мать и дитя. – 2016. – № 3 (66). – С. 9-14.
38. Хиштилова, П. Б. Особенности клинического течения бронхолегочной дисплазии у детей / П. Б. Хиштилова, Д. Ф. Сергиенко // Астрах. мед. журн. – 2020. – Т. 15. № 1. – С. 21-28.
39. Частота и исходы преждевременных родов с низкой массой плода / М. Ф. Киселевич, Л. А. Канунникова, П. Ю. Доронина [и др.] // Сборник статей XX Международной научно-практической конференции EUROPEAN RESEARCH. – Пенза, 2019. – С. 276-279.
40. A new ABCA3 gene mutation c.3445G>A (p.Asp1149Asn) as a causative agent of newborn lethal respiratory distress syndrome / G. Mitsiakos, C. Tsakalidis, P. Karagianni [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2019. – Vol. 55, № 7. – P. 389. – DOI: 10.3390/medicina55070389.
41. A population study of respiratory rehospitalisation in very preterm infants in the first 3 years of life / T. Hong, S. Bolisetty, B. Bajuk [et al.] // J. Paediatr. Child. Health. – 2016. – Vol. 52, № 7. – P. 7–21.
42. A study of genes encoding cytokines (IL6, IL10, TNF), cytokine receptors (IL6R, IL6ST), and glucocorticoid receptor (NR3C1) and susceptibility to bronchopulmonary dysplasia / J. M. Huusko, M. K. Karjalainen, M. Mahlman [et al.] // BMC Med. Genet. – 2014. – Vol. 15. – P. 120. – DOI.org/10.1186/s12881-014-0120-7
43. Abman, S. H. The evolution of bronchopulmonary dysplasia after 50 years / S. H. Abman, E. Bancalari, A. Jobe // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2017. – Vol. 195, № 4. – P. 421-424.

44. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period / A. T. Shennan, M. S. Dunn, A. Ohlsson [et al.] // *Pediatrics*. – 1988. – Vol. 82, № 4. – P. 527-532.
45. Airway microbiome and development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review / M. Pammi, C. V. Lal, B. D. Wagner [et al.] // *J. Pediatr*. – 2019. – Vol. 204. – P. 126-133. – DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.08.042.
46. ALA16VAL-MnSOD gene polymorphism and stroke: association with dyslipidemia and glucose levels / A. E. Flores, E. T. Pascotini, A. Kegler [et al.] // *Gene*. – 2017. – Vol. 627. – P. 57-62.
47. Allelic variations in genes belonging to glutathione system increase proliferative retinopathy risk in type 1 diabetes individuals / R. V. Perez, C. G. Machado, D. P. Santos-Bezerra [et al.] // *Gene*. – 2019. – Vol. 703. – P. 120-124.
48. Altered lung structure and function in mid-childhood survivors of very preterm birth / S. J. Simpson, K. M. Logie, C. A. O'Dea [et al.] // *Thorax*. – 2017. – Vol. 72, № 8. – P. 702-711.
49. Alvira, C. M. Can we understand the pathobiology of bronchopulmonary dysplasia? / C. M. Alvira, R. E. Morty // *J. Pediatr*. – 2017. – Vol. 190. – P. 27-37.
50. Angiogenesis-related genes may be a more important factor than matrix metalloproteinases in bronchopulmonary dysplasia development / M. Yang, B. L. Chen, J. B. Huang [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 12. – P. 18670-18679.
51. Antenatal determinants of bronchopulmonary dysplasia and late respiratory disease in preterm infants / L. A. Morrow, B. D. Wagner, D. A. Ingram [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. – 2017. – Vol. 196, № 3. – P. 364-374. – DOI: 10.1164/rccm.201612-2414OC.
52. Anti-oxidant profiles and markers of oxidative stress in preterm neonates / E. A. Abdel Ghany, W. Alsharany, A. A. Ali [et al.] // *Paediatr. Int. Child. Health*. – 2016. – Vol. 36, № 2. – P. 134-140.
53. Antioxidant response genes sequence variants and BPD susceptibility in VLBW infants / V. Sampath, J. S. Garland, D. Helbling [et al.] // *Pediatr. Res*. – 2015. – Vol. 77, № 3. – P. 477-483.

54. Association between MnSOD Val16Ala polymorphism and cancer risk: evidence from 33,098 cases and 37,831 controls / P. Wang, Y. Zhu, S. Xi [et al.] // *Dis. Markers*. – 2018. – Vol. 2018. – P. 3061974. – DOI: 10.1155/2018/3061974.
55. Association between polymorphisms of antioxidant gene (MnSOD, CAT, and GPx1) and risk of coronary artery disease / H. L. Yeh, L. T. Kuo, F. C. Sung, C. C. Yeh // *Biomed. Res. Int.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 508686. – DOI: 10.1155/2018/5086869.
56. Association of chorioamnionitis with bronchopulmonary dysplasia among preterm infants: a systematic review, meta-analysis, and metaregression / E. Villamor-Martinez, M. Álvarez-Fuente, A. M. T. Ghazi [et al.] // *JAMA Netw. Open*. – 2019. – Vol. 2, № 11. – P. e1914611. – DOI.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.14611
57. Association of polymorphism in glutamate-cysteine ligase catalytic subunit gene with coronary vasomotor dysfunction and myocardial infarction / S. Koide. K. Kugiyama, S. Sugiyama [et al.] // *J. Am. Col. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 539-545.
58. Association of surfactant protein B gene polymorphisms (C/A-18, C/T1580, intron 4 and A/G9306) and haplotypes with bronchopulmonary dysplasia in chinese han population / B. H. Cai, L. W. Chang, W. B. Li [et al.] // *J. Huazhong. Univ. Sci. Technolog. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 33, № 3. – P. 323-328.
59. Associations between the phenotype and genotype of MnSOD and catalase in periodontal disease / C. Y. Lee, C. H. Chang, N. C. Teng [et al.] // *BMC Oral. Health*. – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 201. – DOI: 10.1186/s12903-019-0877-3.
60. Azadmanesh, J. A Review of the Catalytic Mechanism of Human Manganese Superoxide Dismutase / J. Azadmanesh, G. E. O. Borgstahl // *Antioxidants*. (Basel). – 2018. – Vol. 7, № 2. – P. 25. – DOI: 10.3390/antiox7020025.
61. Balany, J. Understanding the impact of infection, inflammation, and their persistence in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia / J. Balany, V. Bhandari // *Front. Med.* – 2015. – Vol. 2. – P. 90. – DOI: 10.3389/fmed.2015.00090

62. Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia: can we agree on a definition? / E. Bancalari, D. Jain // *Am. J. Perinatol.* – 2018. – Vol. 35, № 6. – P. 537-540.
63. Barbisan, F. A ação anti-inflamatória do lítio é influenciada por fatores genéticos, nutricionais e fármacos antidepressivos: estudo in vitro: doutor em Farmacologia / Barbisan Fernanda ; Universidade Federal de Santa Maria. – Santa Maria, 2017. – 198 p.
64. Behavior profiles at 2 years for children born extremely preterm with bronchopulmonary dysplasia / J. E. Brumbaugh, E. F. Bell, S. F. Grey [et al.] // *J. Pediatr.* – 2020. – Vol. 219. – P. 152-159.
65. Bronchopulmonary dysplasia / B. Thébaud, K. N. Goss, M. Laughon [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2019. – Vol. 5, № 1. – DOI: 10.1038/s41572-019-0127-7
66. Bronchopulmonary dysplasia in neonates born to mothers with preeclampsia: Impact of small for gestational age / P. Dravet-Gounot, H. Torchin, F. Goffinet [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 9. – P. e0204498. – DOI: 10.1371/journal.pone.0204498.
67. Bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: Outcome up to preschool age, in a single center of Austria / F. Reiterer, A. Scheuchenegger, B. Resch [et al.] // *Pediatr. Int.* – 2019. – Vol. 61, № 4. – P. 381-387. – DOI: 10.1111/ped.13815.
68. Bronchopulmonary dysplasia is associated with altered brain volumes and white matter microstructure in preterm infants / J. M. Lee, Y. H. Choi, J. Hong [et al.] // *Neonatology.* – 2019. – Vol. 116, № 2. – P. 163-170.
69. Bronchopulmonary dysplasia: A review of the pulmonary sequelae in the post-surfactant era / S. Haggie, P. Robinson, H. Selvadurai, D. A. Fitzgerald / *J. Paediatr. Child. Health.* – 2020. – Vol. 56, № 5. – P. 680-689. – DOI: 10.1111/jpc.14878.
70. Bronchopulmonary dysplasia: incidence and risk factors. Displasia broncopulmonar: incidencia y factores de riesgo / P. H. Brener Dik, Y. M. Niño Gualdron, M. F. Galletti [et al.] // *Arch. Argent. Pediatr.* – 2017. – Vol. 115, № 5. – P. 476-482.

71. Bronchopulmonary dysplasia-impact of severity and timing of diagnosis on neurodevelopment of preterm infants: a retrospective cohort study / A. M. Malavolti, D. Bassler, R. Arlettaz-Mieth [et al.] // *BMJ Paediatr. Open.* – 2018. – Vol. 2, № 1. – P. e000165. – DOI: 10.1136/bmjpo-2017-000165.
72. Candas, D. MnSOD in oxidative stress response-potential regulation via mitochondrial protein influx / D. Candas, J. J. Li // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2014. – Vol. 20, № 10. – P. 1599-1617.
73. Cheong, J. L. Y. An update on pulmonary and neurodevelopmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia / J. L. Y. Cheong, L. W. Doyle // *Semin. Perinatol.* – 2018. – Vol. 42, № 7. – P. 478-484.
74. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life / D. S Bui, C. J. Lodge, J. A. Burgess [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2018. – Vol. 6. – P. 535–544.
75. Clinical analysis of heterozygous ABCA3 mutations in children / X. Xu, E. Liu, Z. Luo [at al.] // *Zhonghua Er. Ke. Za. Zhi.* – 2014. – Vol. 52, №4. – P. 244-247.
76. Clinical and epidemiological factors associated with spontaneous preterm birth: a multicentre cohort of low risk nulliparous women / R. T. Souza, M. L. Costa, J. Mayrink [et al.] // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 855. – DOI: 10.1038/s41598-020-57810-4.
77. Clinical characteristics and risk factors of very low birth weight and extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: multicenter retrospective analysis / Jiangsu Multicenter Study Collaborative Group for Breastmilk Feeding in Neonatal Intensive Care Units // *Zhonghua Er. Ke. Za. Zhi.* – 2019. – Vol. 57, № 1. – P. 33-39.
78. CNDP1, NOS3, and MnSOD polymorphisms as risk factors for diabetic nephropathy among type 2 diabetic patients in Malaysia / M. J. Yahya, P. B. Ismail, N. B. Nordin [et al.] // *J. Nutr. Metab.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 8736215. – DOI: 10.1155/2019/8736215.

79. Cognitive Development and Quality of Life Associated With BPD in 10-Year-Olds Born Preterm / S. Sriram, M. D. Schreiber, M. E. Msall [et al.] // *Pediatrics*. – 2018. – Vol. 141, № 6. – e20172719. – DOI: 10.1542/peds.2017-2719.
80. Cokyaman, T. Bronchopulmonary dysplasia frequency and risk factors in very low birth weight infants: A 3-year retrospective study / T. Cokyaman, S. Kavuncuoglu // *North Clin. Istanbul*. – 2019. – Vol. 7, № 2. – P. 124-130. – DOI: 10.14744/nci.2019.23427.
81. Collaco, J. M. The influence of gender on respiratory outcomes in children with bronchopulmonary dysplasia during the first 3 years of life / J. M. Collaco, A. D. Aherrera, S. A. McGrath-Morrow // *Pediatr. Pulmonol.* – 2017. – Vol. 52, № 2. – P. 217-224.
82. Collard, K. J. Transfusion related morbidity in premature babies: possible mechanisms and implications for practice / K. J. Collard // *World J. Clin. Pediatr.* – 2014. – Vol. 3, № 3. – P. 19-29. – DOI: 10.5409/wjcp.v3.i3.19.
83. Dani, C. Role of oxidative stress as physiopathologic factor in the preterm infant / C. Dani, A. Cecchi, G. Bertini // *Minerva Pediatr.* – 2004. – Vol. 56, № 4. – P. 381-394.
84. Davidson, L. M. Bronchopulmonary dysplasia: chronic lung disease of infancy and long-term pulmonary outcomes / L. M Davidson, S. K. Berkelhamer // *J. Clin. Med.* – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 4. – DOI: 10.3390/jcm6010004.
85. Day, C. L. Bronchopulmonary dysplasia: new becomes old again! / C. L. Day, R. M. Ryan // *Pediatr. Res.* – 2017. – Vol. 81, № 1-2. – P. 210-213.
86. DeMauro, S. B. The impact of bronchopulmonary dysplasia on childhood outcomes / S. B. DeMauro // *Clin. Perinatol.* – 2018. – Vol. 45, № 3. – P. 439-452. – DOI: 10.1016/j.clp.2018.05.006.
87. Developmental outcomes of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary hypertension at 18-24 months of corrected age / E. K. Choi, S. H. Shin, E. K. Kim, H. S. Kim // *BMC Pediatr.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 26. – DOI: 10.1186/s12887-019-1400-3.

88. Diverging effects of premature birth and bronchopulmonary dysplasia on exercise capacity and physical activity - a case control study / K. Ruf, W. Thomas, M. Brunner [et al.] // *Respir. Res.* – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 260. – DOI: 10.1186/s12931-019-1238-0
89. Early inspired oxygen and intermittent hypoxemic events in extremely premature infants are associated with asthma medication use at 2 years of age / J. M. Di Fiore, A. M. Dylag, R. D. Honomichl [et al.] // *J. Perinatol.* – 2019. – Vol. 39. – P. 203-211.
90. Early life origins of asthma: a review of potential effectors / I. Bobolea, E. Arismendi, A. Valero, A. Agustí // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* – 2019. – Vol. 29, № 3. – P. 168-179. – DOI:10.18176/jiaci.0361
91. Early prophylactic inhaled beclomethasone in infants less than 1250 g for the prevention of chronic lung disease / K. A. Jangaard, D. A. Stinson, A. C. Allen [et al.] // *Paediatr. Child. Health.* – 2002. – Vol. 7, № 1. – P. 13-19.
92. Effect of progesterone on smad signaling and TGF- β /Smad-regulated genes in lung epithelial cells / S. Kunzmann, B. Ottensmeier, C. P. Speer, M. Fehrholtz // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 7. – e0200661. – DOI: 10.1371/journal.pone.0200661.
93. Effects of MnSOD silence on in vitro tumorigenicity in NCI-H446 cells / Q. Yuan, M. Wen, X. Li [et al.] // *Zhong. Nan. Da. Xue. Xue. Bao. Yi. Xue. Ban.* – 2018. – Vol. 43, № 6. – P. 583-588.
94. Effects of multiple ventilation courses and duration of mechanical ventilation on respiratory outcomes in extremely low-birth-weight infants / E. A. Jensen, S. B. DeMauro, M. Kornhauser [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2015. – Vol. 169, № 11. – P. 1011-1017.
95. Evaluation of biomarkers of oxidative stress and antioxidant capacity in the cord blood of preterm low birth weight neonates / R. Negi, D. Pande, A. Kumar [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2012. – Vol. 25, № 8. – P. 1338-1341. – DOI: 10.3109/14767058.2011.633672.
96. Evaluation of Mn-superoxide dismutase and catalase gene expression in childhood obesity: its association with insulin resistance / R. Mohseni, Z. Arab Sadeghabadi,

- M. T. Goodarzi [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2018. – Vol. 31, № 7. – P. 727-732.
97. Evaluation of treatment with hydrocortisone on oxidant/antioxidant system in preterm infants with BPD / G. Sandal, B. Mutlu, N. Uras [et al.] // *Eu. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2013. – Vol. 17. – P. 2594-2597.
98. Factors associated with neurodevelopmental impairment in bronchopulmonary dysplasia / S. E. Bauer, L. Schneider, S. K. Lynch [et al.] // *J. Pediatr.* – 2020. – Vol. 218. – P. 22-27.
99. Gene polymorphisms of tumor necrosis factor alpha and antioxidant enzymes in bronchial asthma / M. Despotovic, T. J. Stoimenov, I. Stankovic [et al.] // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 24, № 2. – P. 251-256.
100. Genes encoding vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) and VEGF Receptor 2 (VEGFR-2) and risk for bronchopulmonary dysplasia / M. Mahlman, J. M. Huusko, M. K. Karjalainen [et al.] // *Neonatology.* – 2015. – Vol. 108, № 1. – P. 53-59.
101. Genetic contributions to the development of complications in preterm newborns / C. Poggi, B. Giusti, E. Gozzini [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 7. – e0131741. – DOI: 10.1371/journal.pone.0131741.
102. Genetic polymorphisms of antioxidant enzymes in preterm infants / C. Poggi, B. Giusti, A. Vestri [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2012. – Vol. 4. – P. 131-134.
103. Genetic susceptibility analysis of GCLC rs17883901 polymorphism to preeclampsia in Chinese Han women / J. Li, F. Yin, Y. Lin [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 36, № 9. – P. 781-785.
104. Genetic variants in glutamate cysteine ligase confer protection against type 2 diabetes / I. Azarova, E. Klyosova, V. Lazarenko [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2020. – Vol. 47, № 8. – P. 5793-5805.
105. Genetic variation in antioxidant enzymes, cigarette smoking, and longitudinal change in lung function / W. Tang, A. R. Bentley, S. B. Kritchevsky [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 63. – P. 304-312.

106. Genotype-phenotype correlations for infants and children with ABCA3 deficiency / J. A. Wambach, A. M. Casey, M. P. Fishman [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 189, № 12. – P. 1538-43.
107. Glycogen synthase kinase-3 β / β -catenin signaling regulates neonatal lung mesenchymal stromal cell myofibroblastic differentiation / A. P. Popova, J. K. Bentley, A. C. Anyanwu [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2012. – Vol. 303, № 5. – P. L439-448. – DOI: 10.1152/ajplung.00408.2011.
108. Growth restriction increases the risk of bronchopulmonary dysplasia, death, and sepsis in twins of 30 weeks or less of gestation / D. Sabatelli, B. Milet, P. Mena, A. Domínguez // *Rev. Chil. Pediatr.* – 2019. – Vol. 90, № 1. – P. 36-43.
109. Hendricks-Muñoz, K. D. Tracheal aspirate VEGF and sphingolipid metabolites in the preterm infant with later development of bronchopulmonary dysplasia / K. D. Hendricks-Muñoz, J. Xu, J. A. Voynow // *Pediatr. Pulmonol.* – 2018. – Vol. 53, № 8. – P. 1046-1052.
110. Hernandez-Saavedra, D. Paradoxical effects of thiol reagents on Jurkat cells and a new thiol-sensitive mutant form of human mitochondrial superoxide dismutase / D. Hernandez-Saavedra, J. M. McCord // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63, № 1. – P. 159-163.
111. Herting, E. Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) / E. Herting // *Monatsschr. Kinderheilkd.* – 2013. – Vol. 161, № 5. – P. 417-424.
112. High GCLC level in tumor tissues is associated with poor prognosis of hepatocellular carcinoma after curative resection / J. Sun, C. Zhou, Q. Ma [et al.] // *J. Cancer.* – 2019. – Vol. 10, № 15. – P. 3333-3343.
113. Histological chorioamnionitis and risk of pulmonary complications in preterm births: a systematic review and meta-analysis / L. Sarno, L. Della Corte, G. Saccone [et al.] // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* – 2019. – № 1-10. – DOI: 10.1080/14767058.2019.1689945.
114. Histopathology of adolescent survivors of bronchopulmonary dysplasia / A. Galderisi, F. Calabrese, F. Fortarezza [et al.] // *J. Pediatr.* – 2019. – Vol. 211. – P. 215-218.

115. Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort / W. Lapcharoensap, S. C. Gage, P. Kan [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2015. – Vol. 169, № 2. – e143676. – DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.3676.
116. Hwang, J. S. Recent advances in bronchopulmonary dysplasia: pathophysiology, prevention, and treatment / J. S. Hwang, V. K. Rehan // *Lung.* – 2018. – Vol. 196, № 2. – P. 129-138.
117. Ibrahim, J. The definition of bronchopulmonary dysplasia: an evolving dilemma / J. Ibrahim, V. Bhandari // *Pediatr. Res.* – 2018. – Vol. 84, № 5. – P. 586-588.
118. Increasing airway obstruction from 8 to 18 years in extremely preterm/low-birthweight survivors born in the surfactant era / L. W. Doyle, A. M. Adams, C. Robertson [et al.] // *Thorax.* – 2017. – Vol. 72, № 8. – P. 712-719.
119. Inhaled corticosteroids for bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis / E. S. Shinwell, I. Portnov, J. J. Meerpohl [et al.] // *Pediatrics.* – 2016. – Vol. 138, № 6. – e20162511. – DOI: 10.1542/peds.2016-2511.
120. Inhaled corticosteroids in ventilated preterm neonates: a non-randomized dose-ranging study / K. Raghuram, M. Dunn, K. Jangaard [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 153. – DOI: 10.1186/s12887-018-1134-7.
121. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia / S. H. Abman, J. M. Collaco, E. G. Shepherd [et al.] // *J. Pediatr.* – 2017. – Vol. 181. – P. 12–28.
122. Invasive mechanical ventilation and biomarkers as predictors of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants / C. P. Nascimento, L. P. Maia, P. T. Alves [et al.] // *J. Pediatr. (Rio J).* – 2020. – S0021-7557(20)30144-3. –DOI: 10.1016/j.jped.2020.03.006
123. Is the C242T polymorphism of the CYBA gene linked with oxidative stress-associated complications of prematurity? / M. J. Huizing, G. Cavallaro, R. M. Moonen [et al.] // *Antioxid. Redox. Signal.* – 2017. – Vol. 27, № 17. – P. 1432-1438.

124. Jobe, A. H. Mechanisms of lung injury and bronchopulmonary dysplasia / A. H. Jobe // *Am. J. Perinatol.* – 2016. – Vol. 33, № 11. – P. 1076-1078.
125. Jung, E. Late-onset sepsis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants: a nationwide cohort study / E. Jung, B. S. Lee // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 15448. – DOI: 10.1038/s41598-019-51617-8.
126. Kalikkot Thekkeveedu, R. Bronchopulmonary dysplasia: a review of pathogenesis and pathophysiology / R. Kalikkot Thekkeveedu, M. C. Guaman, B. Shivanna // *Respir. Med.* – 2017. – Vol. 132. – P. 170-177.
127. Kim, L. Y. Impact of breast milk on respiratory outcomes in infants with bronchopulmonary dysplasia / L. Y. Kim, S. A. McGrath-Morrow, J. M. Collaco // *Pediatr. Pulmonol.* – 2019. – Vol. 54, № (3). – P. 313-318.
128. Kotecha, S. J. Does the sex of the preterm baby affect respiratory outcomes? / S. J. Kotecha, J. Lowe, S. Kotecha // *Breathe. (Sheff).* – 2018. – Vol. 14, № 2. – P. 100-107.
129. Length at birth z-score is inversely associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia or death in preterm infants born before 32 gestational weeks: a nationwide cohort study / Y. H. Jung, Y. Park, B. I. Kim, C. W. Choi // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14, № 5. – e0217739. – DOI: 10.1371/journal.pone.0217739.
130. Longitudinal assessment of lung function in BPD survivors from birth to adulthood: the Padova BPD study / L. Moschino, M. Stocchero, M. Filippone [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 198, № 1. – P. 134-137.
131. Longitudinal impairment of lung function in school-age children with extremely low birth weights / K. Hirata, M. Nishihara, T. Kimura [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2017. – Vol. 52, № 6. – P. 779-786.
132. Long-term outcomes of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia / H. W. Kwon, H. S. Kim, H. S. An [et al.] // *Neonatology.* – 2016. – Vol. 110, № 3. – P. 181-189.

133. Low levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 at birth may be associated with subsequent development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants / C. Lee, J. An, J. H. Kim [et al.] // *Korean J. Pediatr.* – 2015. – Vol. 58, № 11. – P. 415-420.
134. Lu, S. C. Glutathione synthesis / S. C. Lu // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. – Vol. 1830, № 5. – P. 3143-3153. – DOI: 10.1016/j.bbagen.2012.09.008.
135. Lung function after extremely preterm birth-A population-based cohort study (EXPRESS) / P. Thunqvist, E. Tufvesson, L. Bjermer [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2018. – Vol. 53, № 1. – P. 64-72. – DOI: 10.1002/ppul.23919.
136. Lung function development after preterm birth in relation to severity of Bronchopulmonary dysplasia / P. Um-Bergström, J. Hallberg, P. Thunqvist [et al.] // *BMC Pulm. Med.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 97. – DOI: 10.1186/s12890-017-0441-3.
137. Lung function evolution in children with old and new type bronchopulmonary dysplasia: a retrospective cohort analysis / F. Cardoen, F. Vermeulen, M. Proesmans [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2019. – Vol. 178, № 12. – P. 1859-1866. – DOI: 10.1007/s00431-019-03453-1.
138. Lung function gain in preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia / M. Sanchez-Solis, V. Perez-Fernandez, V. Bosch-Gimenez [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2016. – Vol. 51, № 9. – P. 936-942. – DOI: 10.1002/ppul.23393.
139. Lung function trajectories throughout childhood in survivors of very preterm birth: a longitudinal cohort study / S. J. Simpson, L. Turkovic, A. C. Wilson [et al.] // *Lancet. Child. Adolesc. Health.* – 2018. – Vol. 2, № 5. – P. 350-359.
140. Malleke, D. T. Pulmonary sequelae and functional limitations in children and adults with bronchopulmonary dysplasia / D. T. Malleke, O. Chorna, N. L. Maitre // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2018. – Vol. 26. – P. 55–59.
141. Miao, L. Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease / L. Miao, D. K. St Clair // *Free Radic. Biol. Med.* – 2009. – Vol. 47, № 4. – P. 344-356. – DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.018.

142. MnSOD Val16Ala polymorphism associated with retinopathy risk in diabetes: a PRISMA-compliant meta-analysis of case-control studies / L. Huang, J. Lyu, Q. P. Liu [et al.] // *Int. J. Ophthalmol.* – 2017. – Vol. 10, № 4. – P. 639-645.
143. Neonatal morbidities of fetal growth restriction: pathophysiology and impact / A. Malhotra, B. J. Allison, M. Castillo-Melendez [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2019. – Vol. 10. – P. 55. – DOI: 10.3389/fendo.2019.00055.
144. Neonatal outcomes of extremely preterm infants exposed to maternal hypertension and cigarette smoking / K. Yusuf, B. Alshaikh, O. da Silva [et al.] // *J. Perinatol.* – 2018. – Vol. 38, № 8. – P. 1051-1059. – DOI: 10.1038/s41372-018-0111-1.
145. Neonatal pulmonary magnetic resonance imaging of bronchopulmonary dysplasia predicts short-term clinical outcomes / N. S. Higano, D. R. Spielberg, R. J. Fleck [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2018. – Vol. 198, № 10. – P. 1302–1311.
146. Nutrition and lung growth / M. Arigliani, A. M. Spinelli, I. Liguoro, P. Cogo // *Nutrients*. – 2018. – Vol. 10, № 7. – P. 919. – DOI: 10.3390/nu10070919.
147. Outcomes for extremely premature infants / C. G. Hannah, A. T. Costarino, S. A. Stayer [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2015. – Vol. 120, № 6. – P. 1337–1351.
148. Outcomes of children with severe bronchopulmonary dysplasia who were ventilator dependent at home / A. I. Cristea, A. E. Carroll, S. D. Davis [et al.] // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 132, № 3. – P. 727-734.
149. Oxidative stress and anti-oxidant markers in premature infants with respiratory distress syndrome / E. R. A. Hamid, W. H. Ali, A. Azmy [et al.] // *Open Access Maced. J. Med. Sci.* – 2019. – Vol. 7, № 17. – P. 2858-2863. – DOI: 10.3889/oamjms.2019.534.
150. Oxidative stress and DNA damage in the cord blood of preterm infants / M. Norishadkam, S. Andishmand, J. Zavar Reza [et al.] // *Mutat. Res.* – 2017. – Vol. 824. – P. 20-24.
151. Oxidative stress and necrotizing enterocolitis: pathogenetic mechanisms, opportunities for intervention, and role of human milk / A. Aceti, I. Beghetti, S.

- Martini [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 7397659. – DOI: 10.1155/2018/7397659.
152. Oxidative stress markers at birth: analyses of a neonatal population / M. Giuffrè, M. Rizzo, G. Scaturro [et al.] // *Acta. Histochem.* – 2015. – Vol. 117, № 4-5. – P. 486-491. – DOI: 10.1016/j.acthis.2015.01.007.
153. Oxidative stress-mediated aging during the fetal and perinatal periods / L. Marseglia, G. D'Angelo, S. Manti [at al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 358375. – DOI: 10.1155/2014/358375.
154. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period / I. Torres-Cuevas, A. Parra-Llorca, A. Sánchez-Illana [at al.] // *Redox. Biol.* – 2017. – Vol. 12. – P. 674–681.
155. Oxygen radical disease in the newborn, revisited: oxidative stress and disease in the newborn period / M. Perez, M. E. Robbins, C. Revhaug, O. D. Saugstad // *Free Radic. Biol. Med.* – 2019. – Vol. 142. – P. 61-72.
156. Oxygen supplementation to stabilize preterm infants in the fetal to neonatal transition: no satisfactory answer / I. Torres-Cuevas, M. Cernada, A. Nuñez [at al.] // *Front. Pediatr.* – 2016. – Vol. 4. – P. 29. – DOI: 10.3389/fped.2016.00029.
157. Oxygen use in neonatal care: a two-edged sword / S. Perrone, C. Bracciali, N. Di Virgilio [at al.] // *Front. Pediatr.* – 2017. – Vol. 9, № 4. – P. 143.
158. Ozsurekci, Y. Oxidative Stress Related Diseases in Newborns / Y. Ozsurekci, K. Aykac // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 2768365. – DOI: 10.1155/2016/2768365.
159. Pasha, A. B. Bronchopulmonary dysplasia: Pathogenesis and treatment / A. B. Pasha, X. Q. Chen, G.P. Zhou // *Exp. Ther. Med.* – 2018. – Vol. 16, № 6. – P. 4315-4321. – DOI: 10.3892/etm.2018.6780.
160. Pérez Tarazona, S. Bronchopulmonary dysplasia as a risk factor for asthma in schoolchildren and adolescents: a systematic review / S. Pérez Tarazona, P. Solano Galán, E. Bartoll Alguacil, J. Alfonso Diego // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. – 2018. – Vol. 46, № 1. – P. 87-98.
161. Persistence of right ventricular dysfunction and altered morphometry in asymptomatic preterm Infants through one year of age: cardiac phenotype of

- prematurity / C. T. Erickson, M. D. Patel, S. Choudhry [et al.] // *Cardiol. Young.* – 2019. – Vol. 29, № 7. – P. 945-953.
162. Positive end-expiratory pressure for preterm infants requiring conventional mechanical ventilation for respiratory distress syndrome or bronchopulmonary dysplasia / N. Bamat, J. Fierro, Y. Wang [et al.]. – Text : electronic // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2019. – № 2. – CD004500. – DOI: 10.1002/14651858.CD004500.pub3.
163. Present and future of bronchopulmonary dysplasia / L. Bonadies, P. Zaramella, A. Porzionato [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, № 5. – P. 1539. –DOI: 10.3390/jcm9051539
164. Principi, N. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies / N. Principi, G. M. Di Pietro, S. Esposito // *J. Transl. Med.* – 2018. – Vol. 16. – P. 36. – DOI: 10.1186/s12967-018-1417-7.
165. Procianoy, R. S. Vascular endothelial growth factor/placental growth factor heterodimer levels in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia / R. S. Procianoy, C. R. Hentges, R. C. Silveira // *Am. J. Perinatol.* – 2016. – Vol. 33, № 5. – P. 480-485.
166. Pro-oxidants and antioxidants in retinopathy of prematurity / L. Banjac, G. Banjac, J. Kotur-Stevuljević [et al.] // *Acta. Clin. Croat.* – 2018. – Vol. 57, № 3. – P. 458-463. – DOI: 10.20471/acc.2018.57.03.08.
167. Pulmonary outcome in former preterm, very low birth weight children with bronchopulmonary dysplasia: a case-control follow-up at school age / M. Vom Hove, F. Prenzel, H. H. Uhlig [at al.] // *J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 164, №1. – P. 40-45.
168. Pulmonary outcomes in adults with a history of bronchopulmonary dysplasia differ from patients with asthma / P. Um-Bergström, J. Hallberg, M. Pourbazargan [et al.] // *Respir. Res.* – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 102. – DOI: 10.1186/s12931-019-1075-1.

169. Quantitative CT scans of lung parenchymal pathology in premature infants ages 0-6 years / D. R. Spielberg, L. L. Walkup, J. M. Stein [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2018. – Vol. 53, № 3. – P. 316-323.
170. Rea, L. M. *Designing and conducting survey research: a comprehensive guide* / L. M. Rea, R. A. Parker. – San Francisco : Jossey-Bass, 2014. – 352 p.
171. Reactive oxygen species, biomarkers of microvascular maturation and alveolarization, and antioxidants in oxidative lung injury / A. M. Valencia, M. A. Abrantes, J. Hasan [et al.] // *React. Oxyg. Species. (Apex)*. – 2018. – Vol. 6, № 18. – P. 373-388.
172. Readmission of preterm infants less than 32 weeks gestation into early childhood: does gender difference still play a role? / R. Elisabeth, G. Elke, N. Vera [et al.] // *Glob. Pediatr. Health.* – 2014. – Vol. 1. – P. 2333794X14549621. – DOI: 10.1177/2333794X14549621.
173. Reducing tobacco smoking and smoke exposure to prevent preterm birth and its complications / M. A. Wagijo, A. Sheikh, L. Duijts, J. V. Been // *Paediatric Respir. Rev.* – 2017. – Vol. 22. – P. 3–10.
174. Reduction in MnSOD promotes the migration and invasion of squamous carcinoma cells / J. J. Fan, W. H. Hsu, H. H. Hung [et al.] // *Int. J. Oncol.* – 2019. – Vol. 54, № 5. – P. 1639-1650.
175. Respiratory consequences of prematurity: evolution of a diagnosis and development of a comprehensive approach / N. L. Maitre, R. A. Ballard, J. H. Ellenberg [et al.] // *J. Perinatol.* – 2015. – Vol. 35, № 5. – P. 313-321.
176. Revisiting the definition of bronchopulmonary dysplasia: effect of changing panoply of respiratory support for preterm neonates / T. Isayama, S. K. Lee, J. Yang [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2017. – Vol. 171, № 3. – P. 271-279.
177. Risk assessment and management to prevent preterm birth / B. Koullali, M. A. Oudijk, T. A. Nijman [et al.] // *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* – 2016. – Vol. 21, № 2. – P. 80-88.

178. Risk factors for chronic lung disease and asthma differ among children born extremely preterm / W. M. Jackson, T. M. O'Shea, E. N. Allred [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2018. – Vol. 53, № 11. – P. 1533-1540. – DOI: 10.1002/ppul.24148.
179. ROS generation and antioxidant defense systems in normal and malignant cells / A. V. Snezhkina, A. V. Kudryavtseva, O. L. Kardymon [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 6175804. – DOI: 10.1155/2019/6175804.
180. Savani, R. C. Modulators of inflammation in bronchopulmonary dysplasia / R. C. Savani // *Semin. Perinatol.* – 2018. – Vol. 42, № 7. – P. 459-470.
181. Secondhand smoke exposure in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia / J. M. Collaco, A. D. Aherrera, T. Ryan, S. A. McGrath-Morrow // *Pediatr. Pulmonol.* – 2014. – Vol. 49, № 2. – P. 173-178.
182. Sies, H. Oxidative stress / H. Sies, C. Berndt, D. P. Jones // *Annu. Rev. Biochem.* – 2017. – Vol. 86. – P. 715-748.
183. Small for gestational age very preterm infants present a higher risk of developing bronchopulmonary dysplasia / G. Rocha, F. F. de Lima, A. P. Machado [et al.] // *J. Neonatal. Perinatal. Med.* – 2019. – Vol. 12, № 4. – P. 419-427.
184. Sorensen, G. L. Surfactant protein D in respiratory and non-respiratory diseases / G. L. Sorensen // *Front. Med. (Lausanne).* – 2018. – Vol. 5. – P. 18. – DOI: 10.3389/fmed.2018.00018.
185. Structural and functional ventilatory impairment in infants with severe bronchopulmonary dysplasia / E. van Mastrigt, E. Kakar, P. Ciet [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2017. – Vol. 52, № 8. – P. 1029-1037.
186. Structure, function, and post-translational regulation of the catalytic and modifier subunits of glutamate cysteine ligase / C. C. Franklin, D. S. Backos, I. Mohar [et al.] // *Mol. Aspects. Med.* – 2009. – Vol. 30, № 1-2. – P. 86-98.
187. Surfactant protein B gene polymorphisms is associated with risk of bronchopulmonary dysplasia in Chinese Han population / S. Zhang, X. Zhang, Q. Li [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2015. – Vol. 8, № 3. – P. 2971-2978.

188. Taglauer, E. Recent advances in antenatal factors predisposing to bronchopulmonary dysplasia / E. Taglauer, S. H. Abman, R. L. Keller // *Semin. Perinatol.* – 2018. – Vol. 42, № 7. – P. 413-424.
189. The economic impact of prematurity and bronchopulmonary dysplasia / M. Álvarez-Fuente, L. Arruza, M. Muro [et al.] // *Eur. J. Pediatr.* – 2017. – Vol. 176, № 12. – P. 1587-1593.
190. The effect of GPx-1 rs1050450 and MnSOD rs4880 polymorphisms on PE susceptibility: a case-control study / B. Teimoori, M. Moradi-Shahrehabak, M. Razavi [et al.] // *Mol. Biol. Rep.* – 2019. – Vol. 46, № 6. – P. 6099-6104.
191. The free radical diseases of prematurity: from cellular mechanisms to bedside / S. Perrone, A. Santacroce, M. Longini [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 7483062. – DOI: 10.1155/2018/7483062.
192. The genetic predisposition to bronchopulmonary dysplasia / K. H. Yu, J. Li, M. Snyder [et al.] // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2016. – Vol. 28, № 3. – P. 318-323.
193. The global epidemiology of preterm birth / J. P. Vogel, S. Chawanpaiboon, A. B. Moller [at al.] // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2018. – Vol. 52, № 7. – P. 3-12.
194. The impact of respiratory viruses on lung health after preterm birth / N. Townsi, I. A. Laing, G. L. Hall, S. J. Simpson // *Eur. Clin. Respir. J.* – 2018. – Vol. 5, № 1. – P. 1487214. – DOI: 10.1080/20018525.2018.1487214.
195. The influence of small for gestational age status on outpatient bronchopulmonary dysplasia outcomes / J. Johnson, T. Ryan, A. D. Aherrera [et al.] // *J. Perinatol.* – 2015. – Vol. 35, № 1. – P. 72-76.
196. The level of extracellular superoxide dismutase in the first week of life in very and extremely low birth weight infants and the risk of developing bronchopulmonary dysplasia / P. Kicinski, B. Malachowska, K. Wyka [et al.] // *J. Perinat. Med.* – 2019. – Vol. 47, № 6. – P. 671-676.
197. The MnSOD Ala16Val SNP: relevance to human diseases and interaction with environmental factors / G. Bresciani, I. B. M. Cruz, J. A. de Paz [et al.] // *Free Radic. Res.* – 2013. – Vol. 47, № 10. – P. 781-792.

198. The oxidative stress, antioxidant profile and acid-base status in preterm and term canine neonates / C. I. Vannucchi, D. Kishi, F. M. Regazzi [et al.] // *Reprod. Domest. Anim.* – 2015. – Vol. 50, № 2. – P. 240-246.
199. The relationship between MnSOD Val16Ala gene polymorphism and the level of serum total antioxidant capacity with the risk of chronic kidney disease in type 2 diabetic patients: a nested case-control study in the Tehran lipid glucose study / M. Abbasi, M. S. Daneshpour, M. Hedayati [et al.] // *Nutr. Metab. (Lond.)*. – 2018. – Vol. 15. – P. 25. – DOI: 10.1186/s12986-018-0264-0.
200. The significance of IL-1 β +3953C>T, IL-6 -174G>C and -596G>A, TNF- α -308G>A gene polymorphisms and 86 BP variable number tandem repeat polymorphism of IL-1RN in bronchopulmonary dysplasia in infants born before 32 weeks of gestation / D. Szpecht, J. Gadzinowski, I. Nowak [et al.] // *Cent. Eur. J. Immunol.* – 2017. – Vol. 42, № 3. – P. 287-293.
201. Thekkevedu, R. K. Bronchopulmonary dysplasia: a review of pathogenesis and pathophysiology / R. K. Thekkevedu, M. C. Guaman, B. Shivanna // *Respir. Med.* – 2017. – Vol. 132. – P. 170–177.
202. Thioredoxin reductase-1 inhibition augments endogenous glutathione-dependent antioxidant responses in experimental bronchopulmonary dysplasia / S. B. Wall, R. Wood, K. Dunigan [et al.] // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 7945983. – DOI: 10.1155/2019/7945983.
203. Tipple, T. E. Oxygen toxicity in the neonate: thinking beyond the balance / T. E. Tipple, N. Ambalavanan // *Clin. Perinatol.* – 2019. – Vol. 46, № 3. – P. 435-447. – DOI: 10.1016/j.clp.2019.05.001.
204. Tobacco smoking during pregnancy is associated with increased risk of moderate/severe bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis / G. E. González-Luis, E. van Westering-Kroon, E. Villamor-Martinez [et al.] // *Front. Pediatr.* – 2020. – Vol. 8. – P. 160. – DOI: 10.3389/fped.2020.00160.
205. Torchin, H. Epidemiology and risk factors of preterm birth / H. Torchin, P.Y. Ancel // *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)*. – 2016. – Vol. 45, № 10. – P. 1213-1230.

206. Total antioxidant capacity and total oxidant status after surfactant treatment in preterm infants with respiratory distress syndrome / E. A. Dizdar, N. Uras, S. Oguz [at al.] // *Ann. Clin. Biochem.* – 2011. – Vol. 48. – P. 462–467.
207. Tracy, M. K. Bronchopulmonary Dysplasia and Pulmonary Outcomes of Prematurity / M. K. Tracy, S. K. Berkelhamer // *Pediatr. Ann.* – 2019. – Vol. 48, № 4. – e148-e153. – DOI: 10.3928/19382359-20190325-03.
208. Understanding the short- and long-term respiratory outcomes of prematurity and bronchopulmonary dysplasia / Y. Jessica, R. L. Keller, J. L. Aschner [at al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 192, № 2. – P. 134-156.
209. Urinary lipid peroxidation byproducts: are they relevant for predicting neonatal morbidity in preterm infants? / J. Kuligowski, M. Aguar, D. Rook [at al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2015. – Vol. 23, № 2. – P. 178-184.
210. Utilization trends of respiratory medication in premature infants discharged on home oxygen therapy / H. White, A. Berenson, J. Mannan [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 2020. – Vol. 55, № 6. – P. 1359-1365.
211. Varghese, N. Pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia: a review / N. Varghese, D. Rios // *Pediatr. Allergy. Immunol. Pulmonol.* – 2019. – Vol. 32, № 4. – P. 140-148.
212. Voynow, J. A. "New" bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease / J. A. Voynow // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2017. – Vol. 24. – P. 17-18.
213. Wang, J. Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia / J. Wang, W. Dong // *Gene.* – 2018. – Vol. 678. – P. 177-183.
214. Yüksel, S. Malondialdehyde and nitric oxide levels and catalase, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase levels in maternal blood during different trimesters of pregnancy and in the cord blood of newborns / S. Yüksel, A. A. Yiğit // *Turk. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 45, № 2. – P. 454-459.