

ХАБАРОВСКИЙ ФИЛИАЛ
федерального государственного бюджетного научного учреждения
«ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОЛОГИИ
ДЫХАНИЯ» – НАУЧНО- ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ОХРАНЫ
МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА

На правах рукописи

Книжникова Елена Владимировна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ
РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПНЕВМОФИБРОЗА
У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ**

3.1.21. – педиатрия

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук Евсеева Г.П.

Хабаровск – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1. Определение, распространенность и медико-социальная значимость хронических неспецифических заболеваний легких у детей	13
1.2. Пневмофиброз у детей с ХНЗЛ	14
1.2.1. Механизмы формирования пневмофиброза.....	17
1.2.2. Прогрессирование пневмофиброза	22
1.3. Значение генетических полиморфизмов.....	24
1.4. Роль коэнзима Q ₁₀ в патогенетической терапии пневмофиброза у детей с ХНЗЛ.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	29
2.1. Дизайн исследования	29
2.2. Клинические методы исследования	31
2.2.1. Оценка качества жизни (КЖ).....	33
2.3. Инструментальные методы обследования.....	34
2.3.1. Спиральная компьютерная томография	34
2.3.2. Оценка функции внешнего дыхания.....	35
2.4. Иммунологические методы исследования	36
2.5. Генетические методы исследования	37
2.6. Стандартные статистические методы обработки данных.....	38
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	40
3.1. Клиническая характеристика обследованных детей с ХНЗЛ.....	40
3.2. Рентгенологическая картина пневмофиброза у детей с различными клиническими формами ХНЗЛ	42
3.3. Функция внешнего дыхания у детей с ХНЗЛ	44

3.3. Функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов (НГ) у детей с ХНЗЛ с ППФ	48
3.4. Оценка мембранного потенциала митохондрий гранулоцитов у детей с ХНЗЛ	50
3.5. Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов глутатион-S-трансфераз и NAT2 в исследуемых группах пациентов	51
4. ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ПОСТВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПНЕВМОФИБРОЗА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ	55
4.1. Клиническая оценка риска прогрессирования ППФ у детей с ХНЗЛ	55
4.2. Особенности рентгенологической картины прогрессирующего ППФ по данным МСКТ	55
4.3. Оценка функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов у детей с прогрессированием ППФ	56
4.4. Оценка распределения генотипов и делеционных вариантов генов 2 фазы детоксикации ксенобиотиков <i>GST</i> и <i>NAT2</i> у детей с прогрессированием ПФ	58
4.5. Прогнозирование риска прогрессирования ППФ у детей с ХНЗЛ	60
5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КУДЕСАНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ХНЗЛ С ПНЕВМОФИБРОЗОМ	66
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	72
ВЫВОДЫ	78
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	79
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	80
ПРИЛОЖЕНИЯ	99
ПРИЛОЖЕНИЕ А	100

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ) занимают одно из ведущих мест в структуре бронхолегочной патологии детского возраста, определяя высокий уровень заболеваемости и инвалидизации [19, 69, 2]. Формирование пневмофиброза (ПФ) как исхода ХНЗЛ приводит к необратимым изменениям легочной паренхимы, прогрессирующему нарушению функции внешнего дыхания, снижению качества жизни пациентов и формированию легочно-сердечной недостаточности [49].

Современные диагностические возможности, включая мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и 3D-реконструкцию трахеобронхиальной системы, позволили выявить высокую частоту локального поствоспалительного пневмофиброза (ППФ) у детей с врожденными пороками развития легких (ВПРЛ), бронхолегочной дисплазией (БЛД) недоношенных новорожденных [35 38]. Особую актуальность приобрела проблема постковидного пневмофиброза [12, 102, 75, 72], а также нередко обнаруживаются как случайная находка при обследовании пациентов, госпитализированных с диагнозом внебольничной пневмонии [3, 79]. Аналогичные структурные изменения легочной ткани выявляются не только в детском возрасте, но и сохраняются у взрослых пациентов, что может быть связано с персистирующим воспалительным процессом и определяющим долгосрочные респираторные последствия [89, 148].

Степень проработанности темы

Диагностировать ППФ, особенно на ранних этапах его формирования достаточно трудно, так как нередко наблюдается отсутствие клинической симптоматики, вследствие чего от начала заболевания до установления окончательного диагноза проходят месяцы и даже годы, что грозит клинически значимым ремоделированием легких ещё до установления диагноза [38]. Исследования раннего фиброза показали, что фибропластические процессы могут

развиваться уже в острую фазу инфекционного процесса параллельно с воспалительно-деструктивными изменениями, что представляет большой интерес как важная проблема его профилактики и лечения, а так же с позиций общей патологии [23].

При длительном повреждающем воздействии или дисрегуляции восстановительных процессов происходит усиление фиброобразования и разрастание соединительной ткани, что приводит к прогрессированию необратимых изменений, гипоксии и может служить фоном для тяжелых легочных поражений в будущем [19, 60, 118, 143]. Патогенез фиброобразования легочной ткани при ХНЗЛ является многофакторным процессом, в основе которого лежит персистирующее воспаление, которое приводит к прогрессирующему течению процесса, и развитию стойких патологических изменений в органах-мишенях [71].

Известно, что формирование здоровья человека происходит при воздействии природных, антропогенных и бытовых факторов, составляющих его. Особенно важно это для дыхательной системы, выполняющей барьерные функции на границе раздела двух сред – внешней и внутренней и, тем самым, сохраняют чистоту внутренней среды организма. Важную роль в защите организма от вредных веществ играют гены, кодирующие ферменты детоксикации, которые обеспечивают эффективное обезвреживание ксенобиотиков [36, 58, 65, 83, 94].

В связи с ограниченным применением современных методов лечения ППФ у детей особую значимость приобретает разработка стратегий профилактики его развития и прогрессирования. Такой подход направлен на минимизацию влияния, приводящего к длительной воспалительной реакции, стойкому повреждению легких и фиброзу внеклеточного матрикса.

Однако клинико-иммунологические и генетические предикторы развития ПФ у детей изучены недостаточно, что затрудняет раннюю стратификацию пациентов по группам риска, своевременное начало профилактических мероприятий и персонализацию терапевтических подходов.

Цель исследования:

Изучение клинического и прогностического значения генетических и иммунологических биомаркеров формирования и прогрессирования пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких

Задачи исследования

1. Изучить медико-социальные, клинико-anamнестические факторы риска развития и прогрессирования пневмофиброза у детей с ХНЗЛ.
2. Проанализировать роль полиморфных вариантов в генах предрасположенности системы II фазы системы детоксикации в прогрессировании ППФ у детей с ХНЗЛ.
3. Оценить функциональное состояние иммунокомпетентных клеток крови (ИКК) у детей с ППФ.
4. На основе полученных данных представить прогностическую модель вероятности прогрессирования ППФ у детей с ХНЗЛ.
5. Научно обосновать и оценить клиническую эффективность применения в комплексном лечении детей с прогрессированием ППФ дополнительного средства патогенетической терапии – препарата Кудесан.

Научная новизна исследования

Установлена взаимосвязь медико-социальных, генетических и иммунологических факторов с риском развития и прогрессирования пневмофиброза у детей с ХНЗЛ.

Выявлена ассоциация функционально ослабленных генотипов *GSTM1*- и *GSTT1*-, *Leu161Leu* и *Arg2681Lys* гена *NAT2* с риском развития и прогрессирования пневмофиброза у детей с ХНЗЛ.

Предложен способ прогнозирования риска прогрессирования очагового пневмофиброза у детей с ХНЗЛ. Разработана технология для ЭВМ «Прогнозирование риска прогрессирования очагового пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких» и проведена оценка её

эффективности у детей с ХНЗЛ.

Анализ функционального состояния иммунокомпетентных клеток крови (ИКК) у детей с ППФ выявил дисбаланс окислительно-восстановительных процессов в нейтрофильных гранулоцитах периферической крови, коррелирующий с увеличением доли гранулоцитов с пониженным мембранным потенциалом митохондрий (МПМ).

Показана эффективность применения препарата «Кудесан» в комплексной терапии детей с риском прогрессирования ПФ.

Теоретическая и практическая значимость

Получены данные о частоте встречаемости поствоспалительного пневмофиброза в структуре болезней органов дыхания у детей. Определен средний возраст его формирования и установлены основные нозологические формы, ассоциированные с риском прогрессирования ПФ.

Результаты исследования позволили существенно расширить представления о клинико-anamnestических факторах риска формирования и прогрессирования ПФ у детей.

Определение частоты полиморфных маркеров генов *GST* и *NAT2* имеет значение для формирования современных представлений о молекулярно-генетических основах развития ППФ у детей с ХНЗЛ и является базой для прогнозирования риска прогрессирования ППФ.

Выявленные в ходе исследования признаки дисбаланса иммунного гомеостаза у детей с ХНЗЛ с прогрессирующим ППФ позволили научно обосновать применение методов метаболической коррекции с целью замедления прогрессирования фиброзных изменений в лёгочной ткани, снижения частоты обострений и повышения качества жизни пациентов.

В результате проведенных исследований разработан и внедрён в практику «Способ прогнозирования риска прогрессирования очагового пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких», реализованный в программе для ЭВМ «Прогнозирование риска прогрессирования очагового

пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких». Готовое решение доступно по адресу www.pneumofibrosis.ru.

Разработан и апробирован в клинической практике метод патогенетической коррекции нарушений энергетического обмена иммунокомпетентных клеток крови у детей с прогрессированием пневмофиброза с использованием препарата Кудесан.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено на базе Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – НИИ охраны материнства и детства и КГБУЗ Детский клинический центр медицинской реабилитации «Амурский» в рамках выполняющейся темы НИР «Клинико-иммунологические и молекулярно-генетические основы оптимизации персонализированного подхода к диагностическим, лечебно-профилактическим стратегиям при бронхолегочных заболеваниях у детей».

Дизайн исследования одобрен решением заседания Локального комитета по биомедицинской этике Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД от 17.11.2022 (протокол № 8). Родители всех пациентов были проинформированы о цели и задачах исследования, получено их добровольное информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

В 3 этапа проведено одноцентровое, проспективное, наблюдательное, когортное исследование 188 детей в возрасте от 5 мес. до 17 лет с ХНЗЛ, принадлежность нозологической единицы к разделам Q Q32-Q34.3 (ВПРЛ), J41-43 (ХБ), R27.1 или J70.8 (БЛД), J47 (БЭБ), СКТ подтвержденный ППФ – (J84.1) МКБ 10.

На первом этапе для оценки частоты встречаемости ППФ у детей с болезнями органов дыхания (БОД) произведен ретроспективный анализ медицинских карт 668 детей с ХНЗЛ.

На втором этапе исследования для решения поставленных задач в период с 2022 по 2024 г было проведено обследование 188 детей в возрасте от 5 мес. до 17 лет с ХНЗЛ, соответствовавших критериям включения/невключения. Клинически выделены 2 группы: 1-я группа – дети с наличием ППФ по данным СКТ (n=140) и 2-я группа – дети с ХНЗЛ без ППФ (n=48).

На третьем этапе исследования первая группа затем была разделена на 2 подгруппы: с прогрессированием ППФ (n=26) и без прогрессирования ППФ (n=114). Группу контроля составили 30 условно здоровых детей соответствующего пола и возраста.

Применены клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования, разработана индивидуальная анкета, создана компьютерная база данных по результатам обследования в отношении каждого ребенка. Статистическая обработка материала проведена с использованием общепризнанных современных методов медицинской статистики и программного обеспечения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Установлена частота выявления поствоспалительного пневмофиброза у детей болезнями органов дыхания. Наиболее часто фиброзирование наблюдается у пациентов с врожденными пороками развития легких, хроническим бронхитом, бронхолегочной дисплазией.

2. У детей с пневмофиброзом установлено нарушение функционирования и апоптотической активности нейтрофильных гранулоцитов, что может являться центральным патогенетическим фактором в инициации и(или) персистенции воспаления, приводящей к стойкому повреждению тканей.

3. Гены II фазы детоксикации ксенобиотиков *GSTM1*, *GSTT1* и *NAT2* являются важной компонентой генетической предрасположенности к развитию и прогрессированию поствоспалительного пневмофиброза.

4. Прогностическая модель прогрессирования пневмофиброза включает комбинацию информативных признаков: проживание в городской местности;

наличие пассивного курения; длительность пульмонологического анамнеза 4-9 лет; наличие врожденного порока развития легких; количество острых респираторных инфекций (ОРИ) 4 и более раз/год; длительности ОРИ 11 дней и более; прием антибиотиков более 3 раз/год.

5. Показана эффективность метаболической коррекции выявленных нарушений у детей с прогрессированием пневмофиброза.

Внедрение результатов в практическую деятельность

Основные положения диссертации внедрены в работу клиники Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД, КГБУЗ «ГКБ» им. профессора А.М. Войно-Ясенецкого, ООО Медицинский центр МиРиТ г. Хабаровска, также используются в образовательном процессе на практических занятиях с аспирантами. Разработана и внедрена в клиническую практику программа для ЭВМ «Прогнозирование риска прогрессирования очагового пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких» (онлайн калькулятор расчета индивидуального риска прогрессирования ППФ).

Степень достоверности и апробация результатов

Данное исследование представляет собой самостоятельный фрагмент научно-исследовательской работы Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД (Медико-социальные и молекулярно-генетические основы оптимизации персонализированного подхода к диагностическим, терапевтическим и профилактическим стратегиям при бронхолегочных заболеваниях у детей. Рег. №АААА-А20-120122990075-4). Достоверность результатов исследования обеспечивается достаточным количеством клинических наблюдений, использованием современных диагностических методик, строгостью используемых методов статистической обработки и соблюдением требований надлежащей клинической практики.

Результаты исследования были доложены на Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным

участием (Москва, 2022, 2023), Национальном конгрессе по болезням органов дыхания с международным участием (Москва, 2023, 2024), на Дальневосточном международном медицинском конгрессе (Хабаровск, 2022, 2023), на Дальневосточном медицинском молодежном форуме (Хабаровск, 2021), Краевом конкурсе молодых ученых в 2020, 2023 г., на Международном конкурсе научно-исследовательских работ «Новые подходы и решения» (Москва, 2024), на Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Междисциплинарные аспекты здоровья детей и подростков» (Хабаровск, 2024), Объединённом иммунологическом форуме в Пушкинских Горах (2024), III дальневосточной конференция ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР) (Хабаровск, 2024), Межвузовском международном конгрессе «Высшая школа: научные исследования» (Москва, 2024), II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье Дальнего Востока и Азии: вопросы, вызовы, решения» (Владивосток, 2024), Международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда» (Минск, Республика Беларусь, 2024), съездах врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием (Благовещенск, 2021, 2023, 2025).

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 21 печатная работа, в том числе 11 статей в ведущих рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных научных результатов диссертационных исследований на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, автор и соавтор 3 патентов на изобретение РФ, 1 свидетельства на регистрацию программы для ЭВМ, 5 свидетельств о регистрации базы данных.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно произведен анализ имеющейся литературы по теме исследования, осуществлен набор больных с выполнением клинического,

функционального, рентгенологического, лабораторного обследования, создана электронная базы данных, проведен статистический анализ результатов исследования, подготовлены к публикации статьи. Автор участвовал в ведении пациентов в качестве лечащего врача, врача функциональной диагностики. При непосредственном участии автора оформлен патент на изобретение, проведена разработка компьютерной диагностической программы.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует направлению 3.1.21 Педиатрия – область науки, изучающая здоровье ребенка в процессе его развития, физиологию и патологию детского возраста, а также разрабатывающей методы диагностики, профилактики и лечения детских болезней, п. 3 области исследования – оптимизация научно-исследовательских подходов и практических принципов ведения – диагностики, профилактики, лечения, абилитации и реабилитации, а также сопровождения детей с хроническими рецидивирующими болезнями, острой патологией, подвергшихся воздействию внешних факторов, в том числе экологических и социальных. Формирование моделей и параметров оценки ведения пациента и подходов к аудиту осуществленного объема вмешательств и качества оказываемой медицинской деятельности.

Объем и структура диссертации

Работа состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация изложена на 106 листах компьютерного текста, иллюстрирована 12 таблицами, 8 рисунками. Список литературы включает 158 источников, из которых 86 отечественных и 72 зарубежных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение, распространенность и медико-социальная значимость хронических неспецифических заболеваний легких у детей

Хронические формы патологии легких и бронхов в детском возрасте на сегодняшний день считается одной из наиболее сложных разделов современной медицины. Их частота в последние годы неуклонно возрастает, что сопровождается увеличением показателей заболеваемости и инвалидизации детского населения. Для данной патологии характерно рецидивирующее течение с прогрессирующим ухудшением функции дыхательной системы и снижением качества жизни пациентов [2, 19, 69, 84, 112].

Хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ) — это гетерогенная группа хронических заболеваний респираторного тракта и легочной паренхимы с различной этиологией и патогенезом, характеризующаяся многообразием клинико-морфологических проявлений и включающая широкий спектр нозологических форм бронхолегочной патологии [62]. Частота ХНЗЛ без учета бронхиальной астмы, по официальным данным, составляет 0,6-1,2 на 1000 детского населения [85].

Согласно статистике Росстата, начиная с 2010 года, болезни органов дыхания стали второй по частоте причиной детской смертности, уступая лишь смертности от внешних причин. Более того, по прогнозам ВОЗ, через 30 лет хроническая патология легких выйдет на первое место в мире среди причин смертности, опередив рак и сердечно-сосудистые заболевания [48, 86]. Такую тенденцию можно объяснить многофакторным характером развития заболеваний дыхательной системы. Эти данные подчеркивают важность не только факта перенесенного острого воспалительного процесса, но и его клинической

выраженности в формировании ХНЗЛ и долгосрочных осложнений, что свидетельствует о высокой социальной значимости проблемы у детей [67, 141].

Легкие являются одним из наиболее уязвимых для фибропластических процессов органов в связи с присутствием большого количества клеток-мишеней с ярко выраженными межклеточными взаимодействиями. Фиброзные изменения в легких (пневмофиброз) – патологический процесс замещения ткани легкого плотной волокнистой соединительной тканью. В результате этой замены происходит нарушение эластичности и архитектуры бронхолегочных структур, функции газообмена что, в конечном итоге, приводит к органной недостаточности [49, 73, 137, 156].

Перспективные исследования показывают, что необратимые изменения в функции легких начинаются еще в младенчестве, до достижения школьного возраста, это объясняет необходимость оценки функционального состояния респираторного тракта при различных рецидивирующих и хронических заболеваниях бронхолегочной системы у детей уже с раннего возраста. Также важен дальнейший мониторинг эффективности проводимого лечения для профилактики обострений и предупреждения прогрессирования болезни [47].

Несмотря на актуальность проблемы, вопросы эпидемиологии, оптимальные схемы лечения и долгосрочный прогноз при формировании фиброзных изменений легких в детском возрасте остаются недостаточно исследованными [138].

1.2. Пневмофиброз у детей с ХНЗЛ

Пневмофиброз представляет собой морфологический исход острых и хронических заболеваний легких, сопровождающихся нарушением процессов репарации тканей [44, 93].

Развитие легочного фиброза ассоциировано с различными патологическими состояниями, при этом инфекционный процесс является одной из ведущих причин его формирования, наряду с системными заболеваниями соединительной

ткани (склеродермия, саркоидоз) и воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды [21, 143]. В основе патогенеза большинства ХНЗЛ у детей лежит длительно текущий воспалительный процесс, часто приводящий к формированию пневмофиброза (ПФ) в структурно измененной ткани легких и бронхов вследствие врожденных дефектов или других причин [40, 41, 71]. Легочный фиброз встречается в 6-10% случаев [44]. Внедрение в клиническую практику мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) существенно расширило диагностические возможности в пульмонологии. Данная технология позволяет детально визуализировать морфологические изменения бронхолегочной системы и выявлять очаговые образования в легочной ткани размером от 2 мм, что значительно превосходит разрешающую способность традиционной рентгенографии. Во многих случаях такие минимальные изменения являются единственным проявлением начальной стадии патологического процесса [35, 42, 43]. Широкое применение МСКТ органов грудной клетки, в том числе в период пандемии COVID 19, привело к увеличению частоты выявления пневмофиброза как у взрослых, так и у детей, что вызывает обоснованное беспокойство у родителей и врачей первичного звена. Увеличилась частота выявления пневмофиброза у детей с различной бронхолегочной патологией: при врожденных пороках развития легких (ВПРЛ) и бронхолегочной дисплазии (БЛД) фиброзные изменения регистрируются в 15-52% случаев, а также нередко обнаруживаются как случайная находка при обследовании пациентов, госпитализированных с диагнозом внебольничной пневмонии [3, 79].

Анализ исходов БЛД демонстрирует, что одним из наиболее частых последствий данной патологии является формирование пневмофиброза [14, 27, 91, 114, 149]. Важно отметить, что наличие БЛД в анамнезе может иметь долгосрочные последствия для здоровья пациентов, которые могут проявляться на протяжении всей жизни, включая взрослый возраст. Структурные изменения легочной ткани выявляются не только в детском возрасте, но и сохраняются у взрослых пациентов, что может быть связано с персистирующим воспалительным процессом, инициированным БЛД в неонатальном периоде и определяющим

долгосрочные респираторные последствия [55, 89, 114, 148]. Отдаленные эффекты БЛД на респираторную систему и общее состояние здоровья все еще активно изучаются, и полная картина их влияния пока не установлена. Учитывая это, необходимо подчеркнуть важность длительного наблюдения за пациентами с БЛД в анамнезе, даже при отсутствии явных клинических проявлений в настоящее время. Такой подход позволит своевременно выявлять и предотвращать потенциальные осложнения, связанные с перенесенной БЛД, а также более глубоко изучить взаимосвязь между БЛД и развитием других респираторных патологий, включая пневмофиброз, в более позднем возрасте [29, 63].

Диагностировать ПФ, особенно на ранних этапах его формирования достаточно трудно, так как нередко наблюдается отсутствие клинической симптоматики, вследствие чего от начала заболевания до установления окончательного диагноза проходят месяцы и даже годы, что грозит клинически значимым ремоделированием легких ещё до установления диагноза [38]. Исследования раннего фиброза показали, что фибропластические процессы могут развиваться уже в острую фазу инфекционного процесса параллельно с воспалительно-деструктивными изменениями, что представляет большой интерес как важная проблема его профилактики и лечения, а так же с позиций общей патологии [23].

Прогностические перспективы и продолжительность жизни пациентов с фиброзными изменениями в лёгочной ткани определяются несколькими ключевыми факторами: первичной патологией, послужившей причиной развития фиброза, скоростью прогрессирования процесса, объёмом поражения паренхимы, а также наличием осложнений со стороны бронхов (в частности, бронхоэктатических изменений, существенно ухудшающих клиническую картину).

Ведущим критерием при оценке прогноза является морфологический вариант развития пневмофиброзных изменений. Прогностически благоприятными считаются фиброзные тяжи, локализующиеся в центральных и периферических

отделах интерстициальной ткани, а также ателектатический вариант фиброза. Последний возникает в зонах организовавшегося воспалительного инфильтрата или в участках длительного коллапса лёгочной паренхимы вследствие бронхиальной обструкции. При таких морфологических вариантах сохраняются нормальные показатели газообмена и перфузионно-диффузионных соотношений, что позволяет избежать развития дыхательной недостаточности. Неблагоприятными в прогностическом отношении являются ацинарный тип фиброзной трансформации и формирование картины «сотового лёгкого». Эти варианты неизбежно сопровождаются грубыми нарушениями перфузии лёгких и тяжёлой дыхательной недостаточностью, которая становится основным фактором, ограничивающим продолжительность жизни больных [41].

С учетом рентгенологической картины по локализации процесса выделяют односторонний и двусторонний ПФ, по распространенности – очаговый (локальный) и диффузный фиброз. По степени выраженности морфологических изменений различают пневмофиброз – умеренное разрастание соединительной ткани с сохранением архитектоники лёгкого, и пневмосклероз – грубое замещение лёгочной паренхимы фиброзной тканью с нарушением структуры органа. С учетом этиологического фактора пневмофиброз подразделяется на две основные формы: с установленной этиологией (вторичный) и идиопатический (первичный) [11, 35].

1.2.1. Механизмы формирования пневмофиброза

В процесс формирования пневмофиброза вовлечены многочисленные взаимосвязанные механизмы, что приводит к значительным трудностям в разграничении первичных и вторичных событий в развитии заболевания. Патогенез лёгочного фиброза может быть разделен на 3 основных ступени: иммунный и воспалительный ответ ткани альвеол, альвеолярная регенерация и фиброз [64, 115].

При экспериментальном моделировании процесса хронического воспаления и фиброза в легких в ранние сроки острой воспалительной реакции отмечается высокая клеточная плотность за счет моноцитов/макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток и сегментоядерных нейтрофилов, что указывало на развитие иммунной реакции [39].

Фиброгенез представляет собой патологический вариант репаративного процесса, развивающийся в ответ на повторяющиеся микроповреждения альвеолярного эпителия и эндотелия сосудов. Физиологическим прототипом фиброза являются защитные и регенеративные процессы в ответ на функциональную перегрузку или патологические факторы (инфекции, антигены/аутоантигены, некроз, воспаление). Переключение физиологической репаративной реакции на патологическую возможно в результате различных первичных заболеваний инфекционного, токсического, ишемического, аутоиммунного генеза или наследственных генетических нарушений.

Триггерами патологического фиброгенеза выступают аэрогенные поллютанты и химические агенты, вызывающие альтерацию альвеолоцитов и эндотелия легочных капилляров. Следствием данного повреждения является нарушение целостности базальной мембраны и компенсаторная, но патологическая пролиферация альвеолоцитов II типа и эндотелиальных клеток.

На клеточном уровне для запуска фиброгенеза важное значение имеет взаимодействие эпителиальных клеток, фибробластов, клеток иммунной системы и эндотелия [139].

Альвеолоциты второго типа являются ключевыми клетками, обеспечивающими в норме репарацию и регенерацию легочной ткани [154]. Повторяющиеся эпизоды повреждения легких приводят к нарушению процессов регенерации и активной дифференцировке фибробластов в миофибробласты, которая служит центральным механизмом развития легочного фиброза [10, 135, 158].

Регулярные микроповреждения легочной ткани вызывают дисфункцию альвеолоцитов второго типа, запуская различные иммунные и воспалительные

сигнальные каскады, что усиливает повреждение как эпителиальных, так и эндотелиальных клеток [117]. Это ведет к репрограммированию поврежденных клеток, их аномальной активации и выработке большого количества профибротических цитокинов, что, в конечном итоге, приводит к избыточному образованию миофибробластов и развитию фиброза [60, 61, 116].

Согласно исследованиям, фиброз лёгких – это разрушение лёгочной архитектуры, вызванное аномальной реакцией на заживление ран, которая в конечном счёте приводит к образованию рубцов, нарушению работы органов, газообмена и дыхательной недостаточности. В этом определении смешаны клинические, функциональные и патологические аспекты фиброза лёгких, что подчёркивает неопределённость педиатров в отношении определения фиброза лёгких [137].

При аномальном заживлении фибробласты чрезмерно размножаются в месте повреждения, приобретая профибротический фенотип, устойчивый к апоптозу. Ключевой характеристикой данного процесса является избыточная продукция и накопление компонентов внеклеточного матрикса – гиалуроновой кислоты, фибронектина и интерстициального коллагена. Это приводит к необратимому ремоделированию легочной паренхимы с утолщением альвеолярных перегородок и стенок бронхов, что закономерно сопровождается нарушением газообменной функции легких [60].

Хронические воспалительные заболевания легких характеризуются рецидивирующим и персистирующим воспалением дыхательных путей, общим признаком которых является нейтрофилез. Одной из причин развития хронических форм заболеваний легких и пневмофиброза может быть неполноценность иммунного ответа, детерминированная нарушением функционирования митохондрий иммунокомпетентных клеток (ИКК) [18, 22]. Нейтрофилы, как жизненно важные регуляторы, связывающие врожденную и адаптивную иммунные системы, играют двойственную роль в иммунном ответе легких [53]. Нарушения на различных этапах фагоцитарных реакций приводят к развитию многочисленных патологических состояний. Поэтому от адекватной

реализация физиологических функций нейтрофильных гранулоцитов зависит постоянство иммунного гомеостаза [129].

Физиологически за острым нейтрофильным воспалением следует фаза разрешения, важная для тканевого гомеостаза. Если эти механизмы разрешения не работают, нейтрофилы вызывают хроническое воспаление, характеризующееся высвобождением окислителей и протеаз, приводящее к повреждению тканей [96].

Нейтрофилы содержат в своих гранулах ферменты, имеющие непосредственное отношение к процессу фиброгенеза: матриксные металлопротеиназы, эластазу и катепсины, которые способны специфически расщеплять коллагеновые и неколлагеновые компоненты соединительной ткани, что играет важную роль в тканевом ремоделировании при фиброзе [54, 113, 131].

Парадоксальная роль нейтрофилов заключается в активации других клеток врожденного иммунитета, поддерживающих активность фиброгенеза [105].

Предотвращение воспаления является важной профилактической мерой для борьбы с легочным фиброзом. Учитывая роль нейтрофилов в развитии фиброза, эффективными могут быть стратегии, ориентированные на компоненты нейтрофилов [130]. Нейтрофилы живут недолго и в обычных условиях после выполнения своих функций в очаге воспаления погибают. Естественная гибель происходит благодаря процессу программированной гибели клеток – апоптозу, что позволяет предотвратить выход цитотоксического содержимого нейтрофилов в окружающие ткани и своевременно устранять погибшие клетки тканевыми макрофагами [51]. Поэтому данные, касающиеся апоптотической активности нейтрофилов и их функциональной активности можно рассматривать как один из механизмов, позволяющих контролировать воспалительные реакции. Нарушения механизмов, регулирующих апоптоз иммунных клеток, может являться центральным патогенетическим фактором в инициации и(или) персистенции воспаления [54]. Одним из путей нарушения механизмов апоптоза НГ является нарушение изменения активности и функций митохондрий, проницаемости мембраны митохондрий, что ведет к митохондриальной дисфункции, поэтому считают, что снижению мембранного потенциала митохондрий (МППМ) является

одним из основных показателей инициации митохондриального пути запуска апоптоза [68]. Во время воспаления продолжительность жизни нейтрофила увеличивается, гибель его откладывается для борьбы с инфекцией и воспалением и эти активированные НГ, продуцирующие активные формы кислорода, протеазы выходят из сосудистого русла в ткани, может привести к стойкому повреждению тканей [104, 126, 130].

Дисрегулирование функции митохондрий приводит к биоэнергетической недостаточности, окислительному стрессу, нарушению производства белков, воспалению и гибели клеток, внося свой вклад в патогенез пневмофиброза [125, 133, 140, 145]. Поэтому стратегии, предназначенные для восстановления баланса митохондриальной дисфункции, может уменьшить тяжесть легочного фиброза [111].

Когда воспалительная реакция хорошо организована и контролируется, нормальная архитектура тканей быстро восстанавливаются. Однако, если процесс заживления носит хронический характер, или становится нерегулируемым, это может привести к развитию патологического фиброза, нарушая нормальную функцию тканей и, в конечном итоге, приводя к органной недостаточности [157]. Учитывая важность и возобновившийся интерес к нейтрофилам как к инструментам дерегуляции иммунитета, связанным с заболеванием легких при ХНЗЛ является своевременной проблемой, которую следует решать [113]. Однако данных о вкладе активности фагоцитоза в патогенез воспалительных реакций у детей с ХНЗЛ с поствоспалительным пневмофиброзом известно мало.

Понимание механизмов формирования пневмофиброза создает основу для изучения факторов, определяющих его дальнейшую эволюцию. Особую клиническую значимость представляет выявление условий, при которых первично сформировавшийся фиброз приобретает прогрессирующий характер, поскольку именно прогрессирование фиброзных изменений определяет неблагоприятный прогноз.

1.2.2. Прогрессирование пневмофиброза

Современное понимание патогенеза ППФ базируется на представлении о преимущественно благоприятном течении заболевания. Однако клиническая практика свидетельствует о существовании группы пациентов с прогрессирующим течением процесса, что может приводить к формированию хронического воспаления в бронхолегочной системе и развитию стойких патологических изменений в органах-мишенях [71]. В измененных фиброзных очагах легкого воспаление может не прекращаться, являясь центром пораженного участка и долгое время оставаясь основным преморбидным фоном рецидивирующей бронхолегочной патологии и, в определенных пределах, выраженность воспаления определяет степень ремоделирования и фиброза [76]. При формировании фибротических изменений в легких многие хронические заболевания легких могут приобретать прогрессирующее течение [77]. В случае тяжелого, длительного характера повреждающего воздействия или дисрегуляции процесса восстановления ткани происходит усиление фиброобразования в интерстиции органа, что ведет к прогрессированию необратимого фиброзного ответа, гипоксии тканей и может являться фоном к тяжелым легочным поражениям в зрелом возрасте [118].

В отличие от физиологической репарации, при которой воспалительная реакция разрешается после устранения повреждающего фактора, при прогрессирующем фиброзе формируется порочный круг: хроническое воспаление → повреждение эпителиальных бронхиального дерева и эндотелиальных клеток сосудов → миграция фибробластов к месту повреждения → чрезмерная секреция ЭЦМ активированными фибробластами → повышенная жесткость ткани и потеря функции альвеолярной ткани → увеличение лейкоцитов и активация фибробластов → усиление фиброза и повышение жесткости ткани → дальнейшая активация/ стимуляция фибробластов и поддержание воспаления [136].

Ключевым фактором прогрессирования является неспособность воспалительного процесса к разрешению. Персистирующее воспаление

поддерживает постоянную активацию и пролиферацию фибробластов, их трансформацию в миофибробласты и избыточную продукцию компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Воспалительные медиаторы (ИЛ-1 β , ИЛ-6, TFR- β) не только стимулируют фиброгенез напрямую, но и создают провоспалительное микроокружение, препятствующее нормальной регенерации ткани. Повторяющиеся эпизоды повреждения легких приводят к нарушению процессов регенерации. Регулярные микроповреждения вызывают дисфункцию альвеолоцитов II типа, запуская различные иммунные и воспалительные сигнальные каскады, что усиливает повреждение как эпителиальных, так и эндотелиальных клеток [117]. При длительном течении воспалительного процесса происходит истощение регенераторного потенциала альвеолоцитов II типа, что приводит к нарушению реэпителизации и преобладанию фибропластических процессов. Это ведет к репрограммированию поврежденных клеток, их аномальной активации и выработке профибротических цитокинов [60, 116].

Морфологически прогрессирование пневмофиброза проявляется постепенной архитектурной перестройкой легочной ткани: изменяется структура ацинуса, происходит утолщение альвеолярных перегородок, облитерация капиллярного русла, деформация и расширением терминальных бронхиол с возможным формированием тракционных бронхоэктазов. На месте разрушенной легочной ткани образуются кистовидные расширения и фиброзные поля, что приводит к потере функциональной поверхности легочной ткани. Участки фиброза могут возникать вокруг лимфатических сосудов, в межлобулярных перегородках, по ходу оттока лимфы от очагов бывшего воспаления, в ткани вокруг бронхов и сосудов [20, 78].

Клинически прогрессирование пневмофиброза характеризуется нарастающим снижением легочных объемов, диффузионной способности легких и развитием дыхательной недостаточности [25].

В настоящее время продолжается активное изучение молекулярных путей прогрессирования легочного фиброза с целью поиска мишеней для эффективной антифибротической терапии [60].

1.3. Значение генетических полиморфизмов

Хронические заболевания легких гетерогенны по своим этиологическим факторам и патогенетическим механизмам. В настоящее время, для создания персонализированных лечебных и профилактических программ, проводится активное изучение и поиск новых факторов, определяющих варианты течения ХНЗЛ у детей [1]. Помимо инфекционных причин, важную роль в развитии хронических заболеваний легких играют факторы окружающей среды, такие как загрязнение воздуха, табачный дым, плесень в домах и другие. В зависимости от особенностей генома различные индивиды могут сохранять устойчивость или, наоборот, обнаруживать повышенную чувствительность к повреждающим агентам. Потенциально экогенетические факторы окружающей среды действуют не на всё население, а только на ту его часть, которая генетически предрасположена, т. е. имеет мутации. Наличие в организме человека функционально ослабленных вариантов ферментов повышает восприимчивость организма, поэтому в зависимости особенностей генома различные индивидуумы могут обладать устойчивостью или повышенной чувствительностью к действию повреждающих факторов [16, 118].

Система метаболизма ксенобиотиков представляет собой многоступенчатый процесс, включающий фазу I (активация), фазу II (детоксикация) и элиминацию чужеродных веществ. Ключевую роль во второй фазе биотрансформации играют глутатион-S-трансферазы — ферменты, катализирующие конъюгацию реактивных промежуточных метаболитов с эндогенными лигандами. В результате образуются полярные гидрофильные соединения, которые легко выводятся из организма.

Ферменты второй фазы биотрансформации имеют важное значение, поскольку осуществляют окончательную детоксикацию и способствуют выведению чужеродных веществ. Эффект действия и частота побочных эффектов лекарственных препаратов во многом зависят от активности ферментов данной фазы [56].

Глутатион (GSH) присутствует в высоких концентрациях во всех органах и тканях, в том числе высоко его содержание в слизи, покрывающей эпителий легких, которая является первой линией защиты дыхательных путей от экзогенных токсинов вдыхаемого воздуха. Он относится к водорастворимым антиоксидантам, является ключевым детерминантом окислительно-восстановительной сигнализации, жизненно важным для детоксикации ксенобиотиков и регулирует пролиферацию клеток, апоптоз, иммунную функцию и фиброгенез, защищает от окислительного стресса [121]. У человека выделяют несколько классов глутатион-S-трансфераз: alpha (A), kappa (K), mu (M), omega (O), pi (P), theta (T) и микросомальные [58, 132]. Эти ферменты катализируют реакцию конъюгации окисленного глутатиона, тем самым вовлекаясь в процесс защиты организма и играют ключевую роль в процессах обезвреживания чужеродных веществ в клетках всех живых существ [90, 94, 152].

Полиморфизм генов, кодирующих GST, может существенно влиять на эффективность детоксикации и, следовательно, на предрасположенность к развитию бронхолегочной патологии [9, 15, 36].

Во многих исследованиях наличие мутантных вариантов генов *GSTT1* и *GSTM1* характеризуется наличием протяженных делеций, следствием чего является полное отсутствие соответствующих ферментов, снижающих или блокирующих экспрессию генов, связывают с повышенным риском развития заболеваний, особенно онкологических [6, 109]. В ряде работ установлено участие глутатион-S-трансфераз в синтезе метаболитов арахидоновой кислоты, вызывающих бронхоспазм и приводящих к хроническому воспалению бронхов – одному из важных звеньев патогенеза БА [4, 59]. В ряде исследований показано, что генетический полиморфизм генов ферментов, ответственных за биотрансформацию ксенобиотиков, вносит определенный вклад в развитие хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [8, 57]. Показано, что из всех типов глутатион-S-трансфераз именно *GSTP1* преимущественно экспрессируется в альвеолах, альвеолярных макрофагах и периферических

бронхиолах легких и, следовательно, функциональные полиморфизмы этого гена, изменяющие экспрессию фермента, могут быть задействованы в развитии и прогрессировании пневмофиброза [97, 153]. Однако данные о патогенетической значимости изменения активности ферментов GST при легочной патологии остаются противоречивыми [58].

Одним из генов II фазы биотрансформации является ариламин-N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2), принимающая участие в детоксикации и метаболизме различных ксенобиотиков, к которым относятся используемые лекарственные препараты и экзогенные химические вещества [26]. Интерес к изучению вариативности статуса N-ацетилирования NAT2 возрос из-за важности полиморфизма NAT2 как биомаркера для оценки эффективности терапии и токсичности во время лечения или минимизации побочных реакций на лекарственные препараты [150]. Активность NAT2 зависит от однонуклеотидных замен в структурной области кодирующего фермент гена. В зависимости от комбинаций аллелей гена формируются различные фенотипы ацетилирования препаратов: быстрый (носители одной или двух быстрых аллелей), промежуточный (носители одной медленной аллели) и медленный (носители двух медленных аллелей) тип [151]. Во многих эпидемиологических исследованиях сообщается о связи генетического полиморфизма NAT2 с повышенным риском развития определенных видов рака, таких как рак легких. Zhu et al. заявили, что медленные ацетиляторы, которые имеют аллели NAT2*5, NAT2*6, NAT2*7, связаны с повышенным риском развития рака легких по сравнению с быстрыми аллелями NAT2 [92]. Мурзина Р.Р. и соавт. сообщили, что различные аллельные варианты гена NAT2, приводящие к изменениям активности фермента, могут модулировать риск развития БА [26].

Генотипирование может быть полезно для прогнозирования возникновения побочных реакций во время лечения NAT2, однако из-за противоречивых результатов важно провести дополнительные исследования, чтобы выявить аллели NAT2 с высоким риском и выяснить механизмы, лежащие в основе

заболеваний, вызванного лекарственными препаратами или химическими веществами, у людей, подвергшихся их воздействию.

1.4. Роль коэнзима Q₁₀ в патогенетической терапии пневмофиброза у детей с ХНЗЛ

Фиброзирование легочной ткани – процесс необратимый, который можно только предупредить или приостановить на ранних стадиях [102]. Устранение провоцирующих факторов и воздействие на ключевые патогенетические механизмы дает возможность замедлить или предупредить прогрессирование фиброза.

Понимание взаимосвязи между персистирующим воспалением и прогрессированием фиброза открывает возможности для патогенетически обоснованной терапии, направленной на ключевые звенья патологического процесса. В связи с этим особую актуальность приобретает применение средств метаболической коррекции, направленных на восстановление энергетического обмена, стабилизацию клеточных мембран, снижение уровня оксидативного стресса и модуляцию иммунного ответа. Одним из перспективных препаратов является Кудесан (комбинация убидекаренона и витамина E), обладающий выраженным антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием. Убидекаренон (коэнзим Q₁₀, убихинон) — природное вещество, являющееся витаминоподобным коферментом, что может повысить сопротивляемость организма для снижения риска прогрессирования пневмофиброза.

Благодаря повсеместному распространению, ключевой роли в биоэнергетике митохондрий и антиоксидантным свойствам в биологических мембранах коэнзим Q₁₀ продолжает привлекать внимание исследователей в области клинической медицины. Коэнзим Q₁₀ – это эндогенный липофильный хинон, который повсеместно встречается в биологических мембранах, где он выступает в качестве кофактора митохондриальных дыхательных комплексов, поддерживающих биоэнергетику клеток. Его восстановленная форма (убихинон)

обладает антиоксидантными свойствами, выступая в качестве поглотителя радикалов [144]. В последнее десятилетие в ходе исследований были выявлены новые функции коэнзим Q10, в том числе его роль в модуляции экспрессии генов, функций митохондрий и передачи сигналов, что имеет важное значение для процессов старения и гибели клеток [87, 108]. Эти биохимические аспекты изучались в ходе клинических исследований, которые подчеркнули важнейшую роль коэнзим Q10 для здоровья и развития заболеваний. Выявлено влияние сниженной концентрации коэнзима Q10 в плазме крови на течение заболеваний, в том числе бронхолегочных [13].

Получены новые данные о ведущей патогенетической роли окислительного стресса при таких заболеваниях как ХОБЛ, БА, пневмонии, респираторном дистресс-синдроме, муковисцидозе, первичной легочной гипертензии и др. [99, 100, 106, 127]. Показано, что коэнзим Q10 способен предотвращать окислительное повреждение белков, липидов, ДНК и биологических мембран [103, 120].

Недавно также сообщалось, что коэнзим Q10 обладает противовоспалительным действием благодаря своей способности подавлять экспрессию генов, связанных с воспалением. Он играет важную функцию в лизосомах, органелле, играющей центральную роль в иммунном ответе [95, 123]. Антиоксидантная и другие важные функции коэнзима Q10, снижение уровня которого сопровождает практически все воспалительные заболевания респираторного тракта, позволяют считать его перспективным в качестве лечебных и профилактических средств при воспалительных заболеваниях легких [17, 107]. При этом в экспериментальных исследованиях показано, что Коэнзим Q10 уменьшает воспаление и фиброз, вызываемые радиационной энтеропатией [128]. уменьшает окислительный стресс, воспаление и фиброз у крыс с гипертензией [98]. Предполагаемое наличие антифибротических свойств у коэнзима Q10 требует исследование его применения в комплексной терапии ПФ у детей с ХНЗЛ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Дизайн исследования

Работа выполнена на базе клиники Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – НИИ охраны материнства и детства (директор – доктор медицинских наук О.А. Лебедько) в рамках выполняющейся темы НИР «Клинико-иммунологические и молекулярно-генетические основы оптимизации персонализированного подхода к диагностическим, лечебно-профилактическим стратегиям при бронхолегочных заболеваниях у детей» и КГБУЗ Детский клинический центр медицинской реабилитации «Амурский» (гл. врач – Богомолова Е.В.).

Дизайн исследования одобрен решением заседания Локального комитета по биомедицинской этике Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД от 17.11.2022 (протокол № 8). Родители всех пациентов были проинформированы о цели и задачах исследования, получено их добровольное информированное согласие на проведение диагностических и лечебных мероприятий.

Исследование выполнено в 3 этапа. На первом этапе для оценки распространённости ПФ среди детей с болезнями органов дыхания произведен ретроспективный анализ медицинских карт 668 детей с ХНЗЛ, обратившихся на прием пульмонолога в клинику НИИ ОМИД в период с января по декабрь 2022 г. На втором этапе исследования для решения поставленных задач в период с 2022 по 2024 г было проведено обследование 188 детей в возрасте от 5 мес. до 17 лет с ХНЗЛ, соответствовавших критериям включения/невключения. После верификации клинической формы ХНЗЛ и наличие поствоспалительного пневмофиброза (ППФ) с использованием МСКТ с программой виртуальной бронхоскопии выделены 2 группы: 1-я – дети с наличием ППФ по данным СКТ (n=140). 2-я – дети с ХНЗЛ без ППФ по данным СКТ (n=48).

На третьем этапе исследования первая группа затем была разделена на 2 подгруппы: 1а – с прогрессированием ППФ (n=26) (основная) и 1б – без прогрессирования ППФ (n=114) (сравнения).

Дизайн исследования – на первом этапе ретроспективное, на втором и третьем этапах контролируемое, проспективное, выборочное, когортное.

Критерии включения: возраст до 17 лет независимо от пола; принадлежность нозологической единицы к разделам Q32-Q34.3; J41-43; J47; J70.8; P27.1; СКТ подтвержденный ПФ – J84.1 МКБ 10; уменьшение объема форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) по данным спирометрии на 5–10% по сравнению с данными предшествующего обследования, что сопровождалось нарастанием клинических проявлений основного заболевания и/или усугублением изменений, зафиксированных на мультиспиральной компьютерной томографии легких (МСКТ); понижение показателя ФЖЕЛ менее чем на 5% относительно предыдущей оценки, в сочетании с прогрессирующим увеличением зон поражения легочной ткани, обнаруженным при МСКТ, и усилением симптоматики; наличие значительных фибротических изменений в структуре легочной паренхимы, выявленных с помощью МСКТ, при этом ФЖЕЛ менее 70% от нормы, информированное согласие.

Критерии исключения: несоответствие критериям включения; дети с наследственными заболеваниями; наличие острых заболеваний органов дыхания, неконтролируемая бронхиальная астма.

Выборку больных проводили сплошным методом. За единицу наблюдения принимали ребенка с диагнозом, подтвержденным в ходе проведения диагностической программы для этих пациентов. Исследования проводили в период клинической ремиссии, у 34 пациента (47,2%) также в период обострения. Клиническая диагностика проводилась в соответствии с МКБ10.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

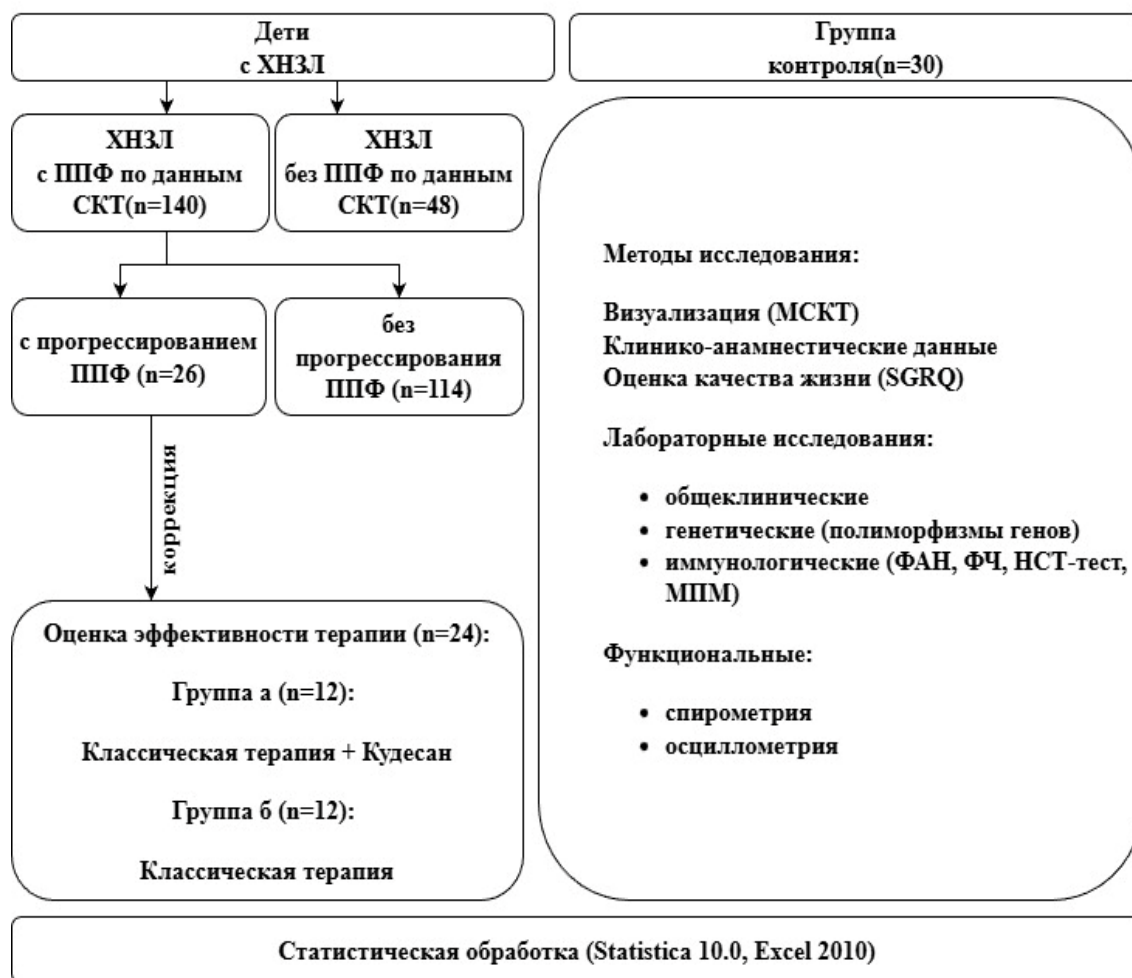


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2. Клинические методы исследования

Проведено анкетирование по разработанной карте-схеме, включающей данные об антенатальном и постнатальном периодах развития с учетом генеалогического, социального, акушерско-биологического анамнеза, соматического статуса ребенка. Выкопировка сведений для изучения заболеваемости по обращаемости проводилась из «Истории развития ребенка» (форма № 112/у), «Медицинской карты стационарного больного» (форма № 003/у), учитывались результаты предыдущих исследований.

При обследовании групп детей использовался дифференциально-диагностический алгоритм оценки рецидивирующей и хронической бронхолегочной патологии [2]. Верификация диагноза осуществлялась на

основании анамнестических данных, современных клинико-лабораторных исследований, данных рентгенобронхологического и морфологического обследований. Динамическое наблюдение и необходимые исследования в группах осуществляли в условиях стационара не менее 2 раз за период наблюдения.

Распределение обследованных детей по полу, возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика лиц, включенных в исследование по полу и возрасту

пол/возраст	Дети с ХНЗЛ (n=188)	Группу контроля (n=30)	p
Возраст (лет), M±SD*	6,41±4,57	5,80±2,86	0,7549
м	103 (55%)	17 (57%)	0,8779
ж	85 (45%)	13 (43%)	0,7361

Распределение обследованных детей по нозологическим формам хронического бронхолегочного процесса представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение больных по нозологической форме

Нозологическая форма	Всего в группе n=188	%
Врожденные пороки развития легких (ВПРЛ)	65	34,6
Хронический бронхит (ХБ)	61	32,4
Бронхолегочная дисплазия (БЛД)	40	21,3
Постпневмонический пневмофиброз	19	10,1
Бронхоэктатическая болезнь (БЭБ)	3	1,6

Для оценки клинической эффективности применения корригирующей терапии на третьем этапе проведено сравнительное клиническое исследование, в котором приняли участие 24 пациента с ХНЗЛ с прогрессированием ППФ. Пациенты были распределены на две равные группы по 12 человек: группа с проведением курса санаторно-курортной реабилитации в условиях соматического отделения КГБУЗ ДКЦМР "Амурский". Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст детей получивших стандартную терапию составил 4,54±0,9 года, стандартную терапию+ Кудесан – 6,45±0,6 лет. В динамике

наблюдения пациентам выполнялось клинико-лабораторное обследование согласно дизайну исследования.

Группу контроля составили 30 детей, у которых в анамнезе отсутствовали какие-либо хронические заболевания, в том числе пассивное курение; частота простудных заболеваний составляла не более 2 раз в год; отсутствовали поражение скелета и нервно-мышечного аппарата грудной клетки.

2.2.1. Оценка качества жизни (КЖ)

КЖ, связанное со здоровьем, рассматривается как интегральная характеристика физического, психического и социального функционирования здорового и больного человека, основанная на его субъективном восприятии [82]. Оценка респираторного здоровья и качества жизни пациентов с заболеваниями органов дыхания проводилась с использованием русскоязычной версии вопросника госпиталя Святого Георгия — SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire), представленного в Приложении 1. Для расчета показателей применялся онлайн-калькулятор SGRQ, доступный на платформе www.calculatorshub.net.

Данный инструмент позволяет оценить влияние респираторного заболевания на повседневную жизнь пациента по трем основным доменам. Домен "Симптомы" отражает частоту и выраженность респираторных симптомов, включая кашель, продукцию мокроты, одышку, хрипы, а также частоту и продолжительность обострений заболевания. Домен "Активность" характеризует степень ограничения физической активности вследствие одышки, включая повседневную деятельность, способность подниматься по лестнице, ходить и выполнять домашние обязанности. Домен "Влияние" оценивает социально-психологические аспекты заболевания: социальные ограничения, психологические проблемы, нарушения сна, эмоциональное состояние, влияние на трудовую деятельность и степень контроля над заболеванием. На основании показателей всех доменов рассчитывается общий показатель, характеризующий

суммарное влияние заболевания на качество жизни пациента. Результаты по каждому домену и общий показатель выражаются в баллах от 0 до 100, где 0 соответствует отсутствию нарушений, а 100 - максимальному нарушению качества жизни. Изменение любого показателя на 4 единицы считается клинически значимым. У здоровых лиц компонент «симптомы» составляет в среднем 7% (от 5 до 9), компонент «активность» - 10% (от 6 до 15) и компонент «влияние» - 3% (от 2 до 4), а общий показатель составляет 6% (от 4 до 8) [81, 88, 101].

2.3. Инструментальные методы обследования

2.3.1. Спиральная компьютерная томография

Одним из основных методов визуализации пневмофиброза является мультиспиральная спиральная компьютерная томография (МСКТ) [45, 66]

Исследования с программой виртуальной бронхоскопии и внутривенным болюсным контрастированием (по показаниям) проводили на компьютерном томографе Toshiba Aquillion 64 (64 среза) с техническими параметрами: 100кВ и 120мАс, коллимацией 64×0,5 мм, временем оборота трубки 0,35 с, с обработкой на рабочей станции Vitrea с программным обеспечением для ВБ с мультипланарной реконструкцией. МСКТ ОГК проводилась при первичном обращении и в динамике при наличии клинических признаков ухудшения состояния или изменении показателей функции внешнего дыхания.

При анализе томограмм оценивалось состояние бронхиального дерева (калибр, толщина стенок, наличие деформаций и сопутствующих изменений – эмфиземы и бронхоэктазии), воздушность легочной ткани, характер легочного рисунка, размеры и структура корней легких, состояние плевры и внутригрудных лимфатических узлов.

У пациентов с выявленным пневмофиброзом дополнительно анализировались характеристики фиброзных изменений: локализация по стороне

поражения, долям и сегментам; область распространения (субплевральное, прикорневое, диффузное); морфологические особенности (форма - тяжистая, линейная, округлая; размер - мелкий до 2 мм, средний 3-5 мм, крупный 6-10 мм; контур - четкий/нечеткий; структура - однородная/неоднородная); топографическое расположение относительно бронхов и сосудов (перибронхиальное, периваскулярное); состояние плевральных листков [37].

2.3.2. Оценка функции внешнего дыхания

Оценка функции внешнего дыхания у детей старше 5 лет производилась методом спирометрии на аппарате MasterScreen (Германия) с соблюдением требованием стандартов Европейского респираторного общества и Американского торакального общества [32, 33, 147]. Перед началом исследования проводили подробный инструктаж пациента с целью правильного выполнения дыхательных маневров. Кривые поток-объем демонстрировались на дисплее прибора, что позволяло улучшить контроль над качеством измерений. Для анализа из трех технически удовлетворительных попыток отбирали попытку с наибольшим объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), при этом второй по величине ОФВ1 не должен был быть меньше, чем наилучшей, более чем на 5% или 0,1 л. Спирометрию проводили сидя, с использованием носового зажима. Оценивали следующие параметры: жизненную емкость легких (ЖЕЛ); форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ); ОФВ1; пиковую скорость выдоха (ПОС); показатель максимальной объемной скорости при выдохе 25% объема ФЖЕЛ (МОС 25); показатель максимальной объемной скорости при выдохе 50% объема ФЖЕЛ (МОС 50); показатель максимальной объемной скорости при выдохе 75% объема ФЖЕЛ (МОС 75) и отношение ОФВ1/ФЖЕЛ. Полученные показатели сопоставляли с должными значениями в соответствии с возрастом, ростом и полом ребенка [34].

Изменения ФВД определяли как обструктивные при ЖЕЛ > 80%, ОФВ1 < 70%, как рестриктивные при ЖЕЛ < 80%, ОФВ > 70%, рестриктивно-

обструктивные при ЖЕЛ < 80%, ОФВ1 < 70% [122]. Для исследования обратимости обструкции использовалась проба с ингаляционным бронходилататором (беродуал) и оценивалось его влияние на показатели кривой поток-объём [70].

Функциональное состояния бронхолегочной системы у детей младшего возраста исследовалось методом импульсной осциллометрии на приборе Master Screen Body, Erich Jaeger GmbH, с приставкой Master IOS (Германия). Анализируемые параметры: Z5Hz – общий респираторный импеданс при частоте осцилляций 5 Гц и его составляющие: резистивный компонент дыхательного импеданса (резистивного сопротивления или резистанса) в диапазоне частот от 5 до 20 Гц (Rrs5 и Rrs20 соответственно), относительной частотной зависимость, которая рассчитывалась по формуле: $D(Rrs5-Rrs20)=(Rrs5-Rrs20)/Rrs5 \times 100\%$ и реактивного компонента дыхательного импеданса (реактивного сопротивления или реактанса) при частоте осцилляций 5 Гц (Xrs5), величина которого оценивалась по абсолютной разнице между его должным и измеренным значениями ($\Delta Xrs5=Xrs5_{\text{долж}} - Xrs5$), резонансная частота (Fres) [80]. Для оценки отклонения параметров от нормальных значений использовали критерии, предложенные Л. Д. Кирюхиной с соавт. [30].

2.4. Иммунологические методы исследования

Показатели функциональной активности нейтрофилов изучали в тестах фагоцитарной активности с определением фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа с частицами латекса (ФАН – спонтанная и стимулированная, ФЧ – спонтанная и стимулированная) и в реакциях восстановления нитросинего тетразолия (НСТ – спонтанный и стимулированный) («Реакомплекс», г. Чита). Для оценки функционального резерва нейтрофилов рассчитывали индекс стимуляции (ИС) как разницу между показателями стимулированного и спонтанного НСТ тестов (ИС = НСТст. - НСТсп.).

Оценка показателей энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови (ИКК) проводилось цитохимическим методом. Определение активности дегидрогеназ – сукцинатдегидрогеназы (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) – проводили количественным методом, основанным на реакции восстановления солей тетразолия и выпадения осадка диформаза в местах активности фермента по Р.П.Нарциссову [52]. Активность дегидрогеназ выражалась средним числом гранул в одной клетке (гр./кл.).

Определение процентного содержания лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов с пониженным мембранным потенциалом митохондрий (МППМ, $\Delta\psi$) проводилось методом проточной цитометрии с использованием красителя JC-1 (5,5',6,6'-тетрахлор-1,1',3,3'-тетраэтилбензи-мидазолкарбоцианин йодид/ хлорид) («BD MitoScreen», США) на цитометре BD FACS Calibur (США) («BD Pharmigen», США) в программе Cell Quest Pro.

2.5. Генетические методы исследования

Выявление генетических полиморфизмов в генах *GSTM1* и *GSTT1* проводили методом ПЦР с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в 3% агарозном геле с использованием наборов реагентов «Амплисенс *GSTM1/GSTT1-EPh*» производство фирмы «Амплисенс» (Москва). Использованы следующие варианты генов *GSTM1* и *GSTT1*: функциональный генотип (*GSTM1+/GSTT1+*), 2 варианта низкофункционального генотипа (*GSTM1-/GSTT1+*, *GSTT1-/GSTM1+*) и сочетанный функционально неполноценный делеционный полиморфизм (генотип *GSTM1-/GSTT1-*), так называемый нулевой аллель [7].

Проведено исследование распределения частот аллелей и генотипов трех полиморфных вариантов гена NAT2: rs1799929 (с.481C>T (p. Leu161Leu)), rs1799930 (с.590G>A (p.Arg197Glu)), rs1799931 (с.857G>A (p.Gly286Glu)), которые соответствуют аллелям NAT2*5, NAT2*6 и NAT2*7 [26]. Для выявления замен Ala114Val (rs1138272) и Ile105Val (rs1695) гена GSTP1, Leu161Leu

(rs1799929), Arg197Glu (rs1799930) и Gly286Glu (rs1799931) гена N-ацетилтрансферазы² использовали метод аллель-специфичной ПЦР с набором реагентов «SNP-экспресс» (Литех, Россия). Разделение продуктов амплификации проводили с помощью горизонтального электрофореза в 2,5% агарозном геле.

2.6. Стандартные статистические методы обработки данных

Статистическая обработка материала проведена с использованием электронных таблиц Microsoft Excel 2010, интернет-ресурса VassarStats: Website for Statistical Computation (<http://vassarstats.net>) и Statistica 10.0 (StatSoftInc., USA) и включали описательную статистику параметрическими и непараметрическими методами.

Для определения валидности выборки учитывались показатели проведенного пилотного исследования частоты ПФ (8,3%). Расчет объема выборки производился по формуле: $n = t^2 * p * q / \Delta^2$, где n – объем выборки, t – критическое значение критерия Стьюдента (при уровне значимости 0,05 $t = 1,96$), p – доля признака в изучаемой совокупности, q – доля случаев, в которых не встречается изучаемый признак (100- p), Δ – предельно допустимая ошибка (5%). Таким образом, минимально необходимый объем выборки составил $n = (1,96^2 * 8,3 * 92,7) / 5^2 = 118$ детей.

Проверка на нормальность распределения статистических показателей проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилки (Колмогорова–Смирнова). При соответствии данных нормальному распределению значения представлены в виде $M \pm SD$ или $M \pm m$, где M – среднее значение количественного признака, SD – стандартное отклонение, m – стандартная ошибка средней. Если распределение исследуемых признаков отличалось от нормального, количественные данные представляя в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q25-Q75]$. Качественные данные представлены в виде абсолютных значений (n) и/или частот (%). Проверку статистической гипотезы равенства групповых средних проводили по t -критерию Стьюдента

(двухвыборочный t-критерий). Кроме того, оценивалась достоверная разница долей в группах. Соответствие равновесию Харди-Вайнберга рассчитывали с помощью программного обеспечения Hardy-Weinberg equilibrium calculator. Статистическую значимость различий в распределении частот аллелей/генотипов устанавливали с помощью χ^2 Пирсона с поправкой Йетса, критерий Фишера Ассоциации оценивались на основе вычисления показателя отношения шансов (OR) и относительного риска (RR) с расчетом 95% доверительного интервала CI. Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05. Общий объем проведенных исследований представлен в таблице 3.

Таблица 3 – Объем выполненных исследований

Исследования	Методы	Объем
Анамнестический	Ретро и проспективный анализ карт 112/у, 025-1/у	876
	Заполнение карты-схемы	188
Клинический	Обследование детей в условиях клиники НИИ ОМиД	188
	Санаторное лечение с дополнительным использованием кудесана	24
Лабораторные	Общий анализ крови	424
	МСКТ ОГК	286
	ФВД	270
	Определение МПМ	215
	Исследование фагоцитарной активности нейтрофилов	420
	Определение цитохимических показателей	215
	Генетические исследования	202
Статистический	Excel 2010, Statistica 10.0	Все цифровые данные

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика обследованных детей с ХНЗЛ

На первом этапе для оценки распространённости ППФ у детей с болезнями органов дыхания, произведен ретроспективный анализ медицинских карт 668 детей с ХНЗЛ, обратившихся на прием пульмонолога в клинику НИИ ОмИД в период с января по декабрь 2022 г., который показал, что ППФ у детей с БОД встречается в 8,3% (n=56).

На втором этапе исследования в группы наблюдения было отобрано 140 детей с ППФ и 48 детей без ППФ.

Чаще процесс развивается у детей с ХБ (35%) и ВПРЛ (30%) случаев. У детей с БЛД пневмофиброз диагностирован в 19,3% случаях, но нужно учесть, что у 82 (58,6%) детей с ХНЗЛ других нозологических групп в пульмонологическом статусе в первые два года жизни фиксировалось наличие БЛД. ППФ как исход перенесенной пневмонии отмечен в 13,6% случаях. У детей с БЭБ пневмофиброз выявлен в 2,1% случаев (Рисунок 2).

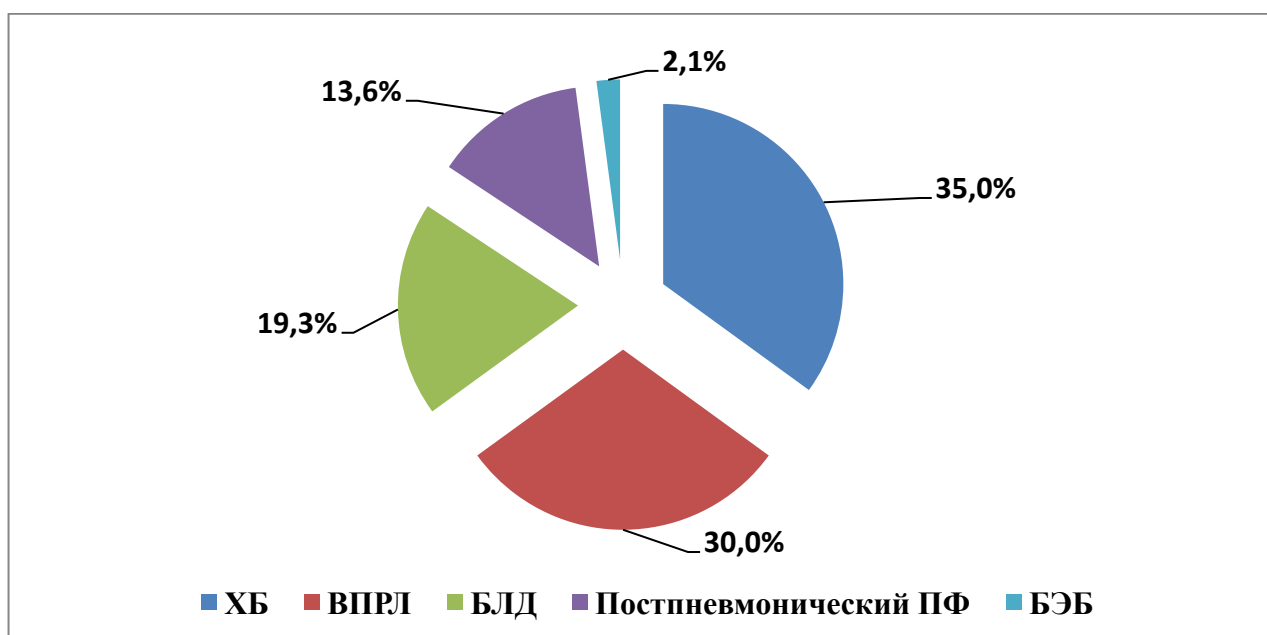


Рисунок 2 – Распределение обследованных детей с ППФ по нозологическим формам

Средний возраст ребенка с ППФ составил $6,16 \pm 2,5$ лет, что указывает на развитие этого состояния уже в раннем и дошкольном возрасте.

Проведенный комплексный анализ клинической картины и особенностей течения заболевания демонстрирует определенные различия между детьми с ППФ и без него. Результаты анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика клинической картины у обследованных детей

Клинический признак	ХНЗЛ с ППФ (n=140)		ХНЗЛ без ППФ (n=48)		p	OR	
	n	%	n	%		знач.	95% CI
Кашель более 4 недель	100	71,4	26	54,2	0,0465	2,115	1,076-4,158
Частые ОРИ	73	52,1	13	27	0,0013	2,933	1,431-6,013
Одышка	38	27,1	6	12,5	0,0196	2,608	1,026-6,629
БОС	37	26,4	13	27	0,4676	0,967	0,462-2,025
Субфебрилитет более 10 дней	3	2,1	1	2,1	0,5000	1,029	0,105-10,14
Слабость	10	7,1	2	4,2	0,2387	1,769	0,374-8,377
Жалоб нет	9	6,4	10	20,8	0,0021	0,261	0,099-0,689

Длительный кашель (4 и более недель) у детей с ППФ встречался в 1,3 раза чаще, чем у детей группы сравнения (OR=2,115 [95% CI: 1,076-4,158], $p=0,046$). У детей с ППФ в 2 раза чаще отмечалась одышка (OR=2,608 [95% CI: 1,026-6,629], $p=0,0196$), что может быть обусловлено комплексом патофизиологических изменений, включающих снижение функциональной поверхности легких, уменьшение эластичности легочной ткани и нарушение вентиляционно-перфузионных отношений вследствие фиброзных изменений бронхолегочных структур [51, 156].

Значимым фактором у детей с ППФ явилась частота острых респираторных инфекций (ОРИ), которую они переносили в 1,9 раза чаще (OR 2,933 (95% CI: 1,431-6,013), $p=0,0013$), что может быть обусловлено нарушением местных защитных механизмов легких при наличии фиброзных изменений [96].

Анализ частоты бронхообструктивного синдрома (БОС), субфебрилитета длительностью более 10 дней и слабости не выявил статистически значимых различий между группами обследованных детей ($p > 0,05$ для всех показателей).

У детей с ППФ даже в период клинического благополучия выявлялись более выраженные изменения при аускультации лёгких, включая постоянную крепитацию (9,2%) и локальное ослабление дыхания (12,1%). Полученные данные свидетельствуют о сохранении патологических изменений в лёгочной ткани у пациентов с ППФ в фазе ремиссии заболевания, что требует повышенного внимания и тщательного мониторинга состояния таких пациентов не только в период обострений, но и во время кажущегося клинического благополучия. Статистически значимых различий в структуре сопутствующих заболеваний у детей в зависимости от наличия пневмофиброза не выявлено.

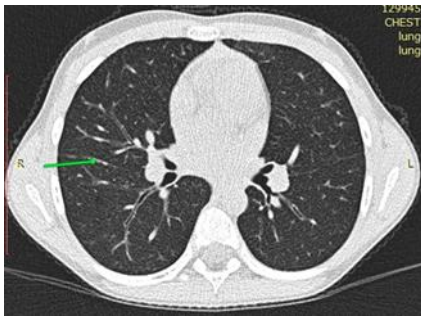
3.2. Рентгенологическая картина пневмофиброза у детей с различными клиническими формами ХНЗЛ

Систематизация и анализ данных протоколов и заключений МСКТ ОГК, проведенной у группы детей с пневмофиброзом, позволили выявить и описать рентгенологические паттерны фиброзных изменений для различных нозологических форм хронического бронхолегочного процесса.

Специфический рентгенологический паттерн ППФ выявлен у детей с БЛД (Рисунок 3), который характеризовался двусторонним поражением (71,4% против 36,4% в других группах ($OR=5,113$ [95% ДИ: 1,955-13,369], $p=0,0049$), диффузным распространением изменений (71,4% против 18,2%, $OR=6,942$ [95% ДИ: 2,874-16,764] $p=0,0000$), преобладанием тяжистой формы фиброза (85,7% против 9,1-18,2%, $OR=16,306$ [95% ДИ: 5,366-49,552]), $p=0,0000$) и наличием эмфизематозных изменений (64,3% против 9,1-30,3%, $OR=4,57$ [95% ДИ: 1,816-11,503], $p=0,006$).



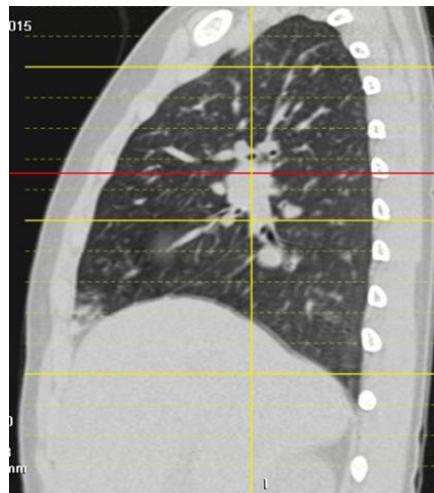
A)



Б)



В)



Д)

А – стрелкой обозначен тяжистый участок пневмофиброза слева. Участки эмфиземы.
 Б– стрелкой обозначено утолщение междолевой плевры на границе S4 и S6 справа.
 В– стрелкой обозначен тяжистый участок пневмофиброза в S5 слева (фронтальный срез)
 Д– стрелкой обозначен справа тяжистого типа с перибронхиальным и субплевральным расположением (фронтальный срез)

Рисунок 3 - МСКТ органов грудной клетки у детей с БЛД Д. и К.

Паттерн ППФ после перенесённой пневмонии характеризовался преимущественно правосторонней локализацией (72,7% против 28,6-58,3% в других группах, $p < 0,05$), округлой формой очагов (63,6% против 0-20,8%, $p < 0,01$) и однородной структурой (100% против 83,3-85,7%, $p < 0,05$).

Статистически значимых различий в рентгенологических паттернах ППФ в группах детей с ХБ и ВПРЛ не выявлено ($p > 0,05$).

3.3. Функция внешнего дыхания у детей с ХНЗЛ

Исследования показывают, что необратимые изменения в функции легких могут начинаться еще в младенчестве, до достижения школьного возраста – это объясняет необходимость оценки функционального состояния респираторного тракта при различных рецидивирующих и хронических заболеваниях бронхолегочной системы у детей с раннего возраста [2].

Оценка результатов исследования функции внешнего дыхания (ФВД) у детей с ХНЗЛ методом спирометрии показала, что средние значения вентиляционных показателей в обеих группах находились в пределах условно должных величин (Таблица 5).

Таблица 5 – Показатели внешнего дыхания при проведении спирометрии у детей с ХНЗЛ (в % от должных величин), $M \pm m$

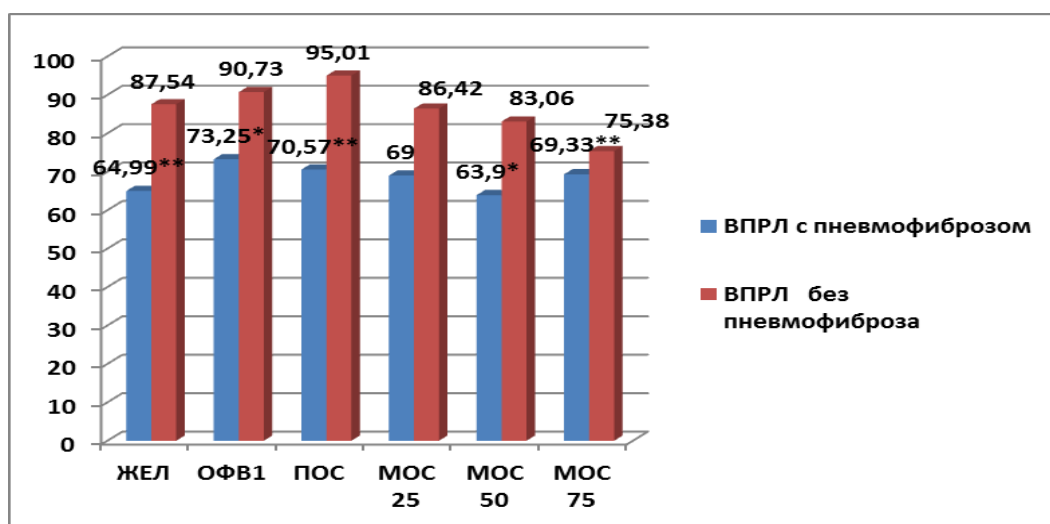
Показатели	ХНЗЛ с ППФ (n=119)	ХНЗЛ без ППФ (n=39)	Должные величины [Клемент Р.Ф., Зильбер Н.А. Методологические особенности показателей кривой поток-объем у лиц моложе 18 лет // Пульмонология. 1994. № 2. С. 17-21.]
ЖЕЛ	83,45±1,63	85,15±2,57	79,30-112,60
ФЖЕЛ	84,89±1,79	81,69±2,65	78,10-113,30
ОФВ1	92,06±1,69	87,9±5,55	78,10-113,60
ПОС	84,67±1,91	95,19±3,90	72,00-117,00
МОС 25	84,19±2,22	80,35±3,84	71,70-117,20
МОС 50	83,8±2,74	83,17±3,68	71,50-117,30
МОС 75	78,28±2,57	81,76±6,24	61,20-123,60

Тем не менее, при индивидуальном анализе показателей ФВД у пациентов с ППФ нарушение функции легких регистрировались в 3 раза чаще, чем у детей с ХНЗЛ без пневмофиброза (47,9% и 15,4% соответственно ($OR=5,05$, 95%CI 1,97–12,96), $p=0,0003$). У 30 детей (25,2%) с ППФ выявлена тенденция к нарушению вентиляции легких, которые носили умеренно выраженный обструктивно-рестриктивный характер, и характеризовались снижением ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, ОФВ1/ЖЕЛ и ОФВ1/ФЖЕЛ. У 22,6% детей с ППФ выявлены изолированные рестриктивные нарушения вентиляционной функции легких, характеризующиеся снижением ЖЕЛ менее 70% от должных значений при сохранении нормальных показателей ОФВ1 и индекса Тиффно (ОФВ1/ЖЕЛ). Данный тип вентиляционных нарушений обусловлен снижением эластичности легочной паренхимы вследствие фиброзных изменений, что приводит к ограничению растяжимости легких и уменьшению их воздухонаполнения. Смешанные нарушения легочной вентиляции развиваются при процессах, вызывающих сочетанное снижение легочных объемов и сужение просвета дыхательных путей [28, 70].

Анализ параметров механики дыхания у детей в зависимости от нозологических форм ХНЗЛ с пневмофиброзом зарегистрировал чаще всего нарушения вентиляции детей с ВПРЛ (56,1%, $p=0,0005$). Сравнение средних показателей спирометрии у детей с ВПРЛ с фиброзными изменениями и без, показало достоверное снижение ЖЕЛ, ОФВ1, ПОС и изменения бронхиальной проходимости на уровне мелких и средних бронхов (Рисунок 4).

Функциональные нарушения у детей с ВПРЛ с ПФ носили умеренно выраженный обструктивно-рестриктивный характер. Проба с бронхолитиком продемонстрировала частичную обратимость бронхиальной обструкции.

Для оценки функционального состояния бронхолегочных структур у детей младше 5 лет проведен метод импульсной осциллометрии (ИОМ). Показатели ИОМ представлены в таблице 6.



Примечание - * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ – уровень статистической значимости различий показателей в группах детей с ВПРЛ

Рисунок 4 - Показатели спирометрии (в % от должных величин) у детей с ВПРЛ с пневмофиброзом и без фиброзных изменений

Таблица 6 - Показатели дыхательного импеданса у обследованных детей, Ме [Q25-Q75]

Показатель	ХНЗЛ с ППФ (n=21)	ХНЗЛ без ППФ, (n=30)	Контрольная группа (n=30)	P
	1	2	3	
Z5Hz, % должного (норма – 144%)	152,98 [127,67–160,07]	100,52 [81,94–106,8]	70,42 [51,14–88,22]	p1-2=0,0000 p1-3=0,0000 p2-3=0,0190
R5Hz, % должного (норма – <137%)	150,03 [125,74–165,80]	96,56 [77,05–104,85]	67,92 [52,21–88,77]	p1-2=0,0000 p1-3=0,0000 p2-3=0,0295
R20Hz, % должного (норма – <136%)	109,75 [91,49–124,25]	85,42 [74,94–95,04]	79,98 [58,34–88,29]	p1-2=0,0011 p1-3=0,0016 p2-3=0,2627
D(Rrs5–Rrs20)/5, % (норма – <35%)	47,65 [40,47–53,69]	41,47 [32,49–47,29]	-0,77 [-2,43– (-0,22)]	p1-2=0,0186 p1-3=0,0000 p2-3=0,0000
X5Hz, кПа/л*с (норма – > -0,15)	-1,16 [-1,35– (-0,79)]	-0,78 [-1,02– (-0,56)]	-0,03 [-0,04–0]	p1-2=0,0038 p1-3=0,0000 p2-3=0,0012
deltaX5Hz, кПа/л*с (норма – <0,15)	0,37 [0,17–0,57]	0,11 [-0,06–0,30]	0,002 [0–0,01]	p1-2=0,0017 p1-3=0,0004 p2-3=0,0006
Fres, Гц (норма – <15 Гц)	24,2 [21,26–25,07]	21,76 [17,53–23,35]	14,49 [9,03–19,04]	p1-2=0,0033 p1-3=0,0002 p2-3=0,0077

Примечание - p1-2 – значимость различий между основной группой и группой сравнения; p1-3 – значимость различий между основной и контрольной группами; p2-3 – значимость различий между группой сравнения и контрольной

Наиболее выраженные изменения ИОМ регистрировались у детей с ППФ. В среднем по группе были увеличены как общий респираторный импеданс, так и его составляющие. Показатель $Z5\text{Hz}$, характеризующий общий респираторный импеданс при частоте осцилляций 5 Гц, превышал нормативные значения у 52,4% ($n=11$) пациентов данной группы и был достоверно выше в 1,5 раза по сравнению с детьми с ХНЛЗ не имеющих ПФ и в 2 раза по сравнению с контрольной группой, соответственно ($p<0,001$). Анализ степени отклонений выявил, что у 47,6% ($n=10$) детей с ПФ изменения $Z5\text{Hz}$ соответствовали значительно выраженным, а у 9,5% ($n=2$) – резко выраженным нарушениям [30]. Аналогичная закономерность наблюдалась при оценке общего резистивного сопротивления $R5\text{Hz}$ при частоте осцилляций 5 Гц: его значения у детей с ПФ достоверно превышали как нормативные показатели, так и данные пациентов без фиброзных изменений и контрольной группы ($p<0,001$). При этом у 33,3% ($n=7$) детей регистрировались значительно выраженные отклонения, а у 9,5% ($n=2$) – резко выраженные изменения [30]. Средний уровень сопротивления в крупных дыхательных путях $R20\text{Hz}$ в целом соответствовал нормативным величинам ($<136\%$), однако был в 1,3 раза выше, чем показатели детей без пневмофиброза и группы контроля. При индивидуальной оценке умеренно выраженная дисфункция на уровне крупных дыхательных путей диагностирована у 14,3% ($n=3$) детей с ПФ.

Относительная частотная зависимость Rrs ($D(Rrs5-Rrs20)$) у детей с ПФ в 85,7% случаях ($n=18$) превышала нормативные величины. Также, отмечалось отклонение от нормы реактивного сопротивления $X5\text{Hz}$ в область более низких значений, что может свидетельствовать об изменении эластических свойств легочной ткани. Это сочеталось с повышением показателя $\Delta X5\text{Hz}$ у 76,2% ($n=16$) детей данной группы, степень выраженности отклонения которого в 23% случаев была умеренной, в 29% – значительной и в 14,3% – резко выраженной. Показатель резонансной частоты F_{res} у всех пациентов с ПФ был в 1,6 раза выше нормы (<15 Гц), достоверно отличаясь от показателей детей без ПФ и группы

контроля. При этом у 90,8% пациентов с ПФ выявленные нарушения соответствовали умеренной степени.

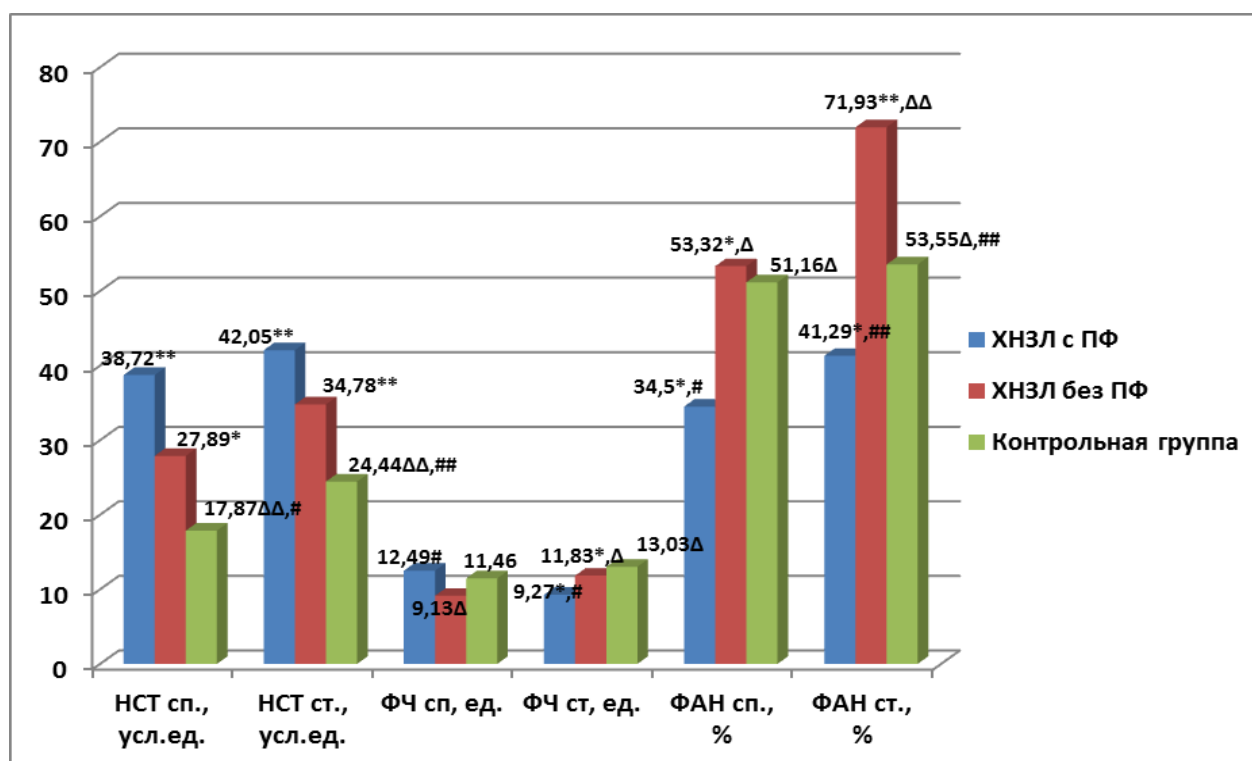
Индивидуальная оценка ИОМ пациентов с ПФ выявила у 14,3% (n=3) сочетание повышенных показателей Z5Hz, R5Hz и R20Hz, deltaX5 и Fres, а также патологически низкие значения X5Hz. В 38,1% случаев (n=8) снижение растяжимости легочной ткани сочеталось с повышением Z5Hz, R5Hz и deltaX5Hz, что характерно для обструктивного типа вентиляционных нарушений [24]. Наибольшую группу составили пациенты (47,6%, n=10), у которых отрицательные значения X5Hz и повышение deltaX5Hz и Fres наблюдались при нормальных показателях Rrs5 и Rrs20. Подобные изменения параметров ИОМ ассоциированы с выраженным снижением общей емкости легких и соответствуют рестриктивному типу вентиляционных нарушений, что подтверждает высокую информативность ИОМ в диагностике функциональных изменений при фиброзе легких.

Таким образом, даже в периоде ремиссии у детей с ХНЗЛ выявляются нарушения ФВД, более значимые для пациентов с наличием ПФ.

3.3. Функциональное состояние нейтрофильных гранулоцитов (НГ) у детей с ХНЗЛ с ППФ

Апоптоз нейтрофилов представляет собой ключевой механизм регуляции и разрешения воспалительного ответа. Дисфункция апоптотических процессов в ИКК может служить центральным патогенетическим звеном, определяющим инициацию, прогрессирование и хронизацию воспалительных процессов [46, 53, 54].

Анализ фагоцитарной активности у детей с ХНЗЛ выявил дисбаланс окислительно-восстановительных процессов в нейтрофильных гранулоцитах (Рисунок 7).



Примечание - * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$ по отношению к группе "контроль";
 Δ - $p < 0,05$, ΔΔ - $p < 0,001$ по отношению к группе "ХНЗЛ с ПФ";
 # - $p < 0,05$, ## - $p < 0,001$ по отношению к группе "ХНЗЛ без ПФ".

Рисунок 7 - Показатели функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов крови у детей с ХНЗЛ

У пациентов с ПФ отмечалось значительное увеличение базальной метаболической активности нейтрофилов по данным спонтанного НСТ-теста, достигая $38,72 \pm 2,83$ усл.ед. против $17,87 \pm 0,92$ усл.ед. в группе контроля ($p < 0,001$). При этом функционального резерв клеток у детей с ПФ был в 2 раза ниже по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). У половины обследованных детей наблюдалось угнетение кислородзависимых механизмов бактерицидности (индекс стимуляции $< 1,0$). Параллельно регистрировалось выраженное снижение фагоцитарной способности нейтрофилов: спонтанная фагоцитарная активность составляла $34,5 \pm 7,3\%$ у детей с ПФ против $51,2 \pm 0,9\%$ в контрольной группе и $53,3 \pm 3,7\%$ у пациентов без ПФ ($p < 0,05$). Стимуляция продигиозаном не приводила к адекватному усилению поглотительной способности фагоцитов, что указывает на истощение функциональных резервов системы фагоцитоза.

У детей с пневмофиброзом установлено достоверное повышение

спонтанной фагоцитарной активности нейтрофилов до $12,5 \pm 1,4$ ед. в сравнении с $9,1 \pm 0,8$ ед. у детей без фиброзных изменений ($p < 0,05$). При этом стимулированное фагоцитарное число демонстрировало противоположную динамику: $9,3 \pm 0,6$ ед. в группе с ПФ и $11,8 \pm 1,0$ ед. в группе без ПФ ($p < 0,05$). Данные изменения указывают на дисбаланс фагоцитарной функции, который может лежать в основе неадекватного иммунного реагирования и прогрессирования клинических проявлений заболевания.

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о достоверных положительных ассоциациях умеренной силы между количеством гранулоцитов с пониженным МПМ и параметрами спонтанного фагоцитоза: коэффициент корреляции с ФАНсп составил $r = 0,361$ ($p < 0,05$), с ФЧсп – $r = 0,397$ ($p < 0,05$).

3.4. Оценка мембранного потенциала митохондрий гранулоцитов у детей с ХНЗЛ

Хроническая патология легких у детей представляет собой группу гетерогенных заболеваний. Их растущая распространенность и сложность делают чрезвычайно важным комплексный, междисциплинарный и индивидуальный подход. Этот подход включает в себя оценку метаболической дисфункции [124].

Показатели мембранного потенциала служат индикатором состояния митохондрий ИКК. Результаты исследования продемонстрировали, что процентное содержание лимфоцитов со сниженным МПМ у детей с ХНЗЛ статистически значимо превосходило контрольные значения в 1,7 раза ($p < 0,001$) (Рисунок 6). Отсутствие достоверных различий по данному показателю между пациентами с наличием и отсутствием ППФ может свидетельствовать о супрессии энергетической функции лимфоцитов при ХНЗЛ независимо от степени фиброзных изменений легочной ткани. В популяции моноцитов у детей с ХНЗЛ с ПФ установлено значительное увеличение доли клеток со сниженным МПМ – в 7,3 раза относительно контрольной группы ($p < 0,001$) и в 2 раза относительно детей с ХНЗЛ без ПФ ($p < 0,05$), что может модифицировать

функциональную активность моноцитарного звена иммунитета [74]. Содержание гранулоцитов с пониженным МПМ у пациентов с ППФ было выше в 1,9 раза, чем у детей без фиброзных изменений ($p < 0,05$), и в 3,4 раза превышало показатели группы контроля ($p < 0,001$).

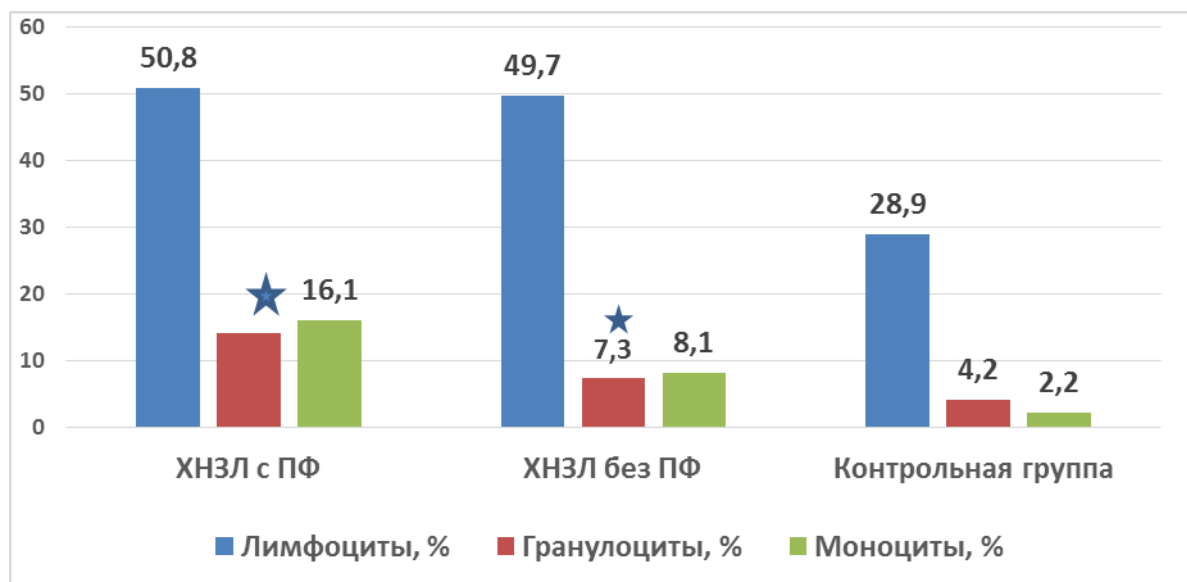


Рисунок 6 - Показатели доли ИКК со сниженным МПМ у обследованных детей

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии достоверных взаимосвязей между долей МПМ с пониженным мембранным потенциалом и функциональными характеристиками нейтрофилов. Определялась отрицательная корреляционная зависимость с активностью СДГ ($r = -0,48$, $p < 0,05$), показателем спонтанного НСТ-теста ($r = -0,31$, $p < 0,05$) и положительная взаимосвязь с показателями ФЧсп ($r = 0,35$, $p < 0,05$) и ФЧст ($r = 0,34$, $p < 0,05$).

Полученные результаты исследования показали наличие митохондриальной дисфункции нейтрофильных гранулоцитов у детей с хроническими заболеваниями легких, более выраженными у детей с ППФ.

3.5. Молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов генов глутатион-S-трансфераз и NAT2 в исследуемых группах пациентов

Изучение распределения частот аллелей и генотипов всех исследованных

генотипов в группах показало отсутствие отличий между наблюдаемыми и ожидаемыми частотами при равновесии Харди–Вайнберга ($p > 0,05$).

Анализ генотипов II фазы биотрансформации ксенобиотиков «Функционально полноценный» генотип *GSTT1+ / GSTM1+* отмечен в 53% случаев в группе контроля, в 39% – у детей с ХНЗЛ без ППФ и в 46% случаев – у детей с ХНЗЛ с ППФ.

Частота генотипов *GST* и *NAT2* в группе обследованных детей представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Частота генотипов *GST* и *NAT2* в группе обследованных детей

Генотип / аллель	Частоты аллелей/генотипов		χ^2	p	OR	
	ХНЗЛ с ППФ	ХНЗЛ без ППФ			знач.	95% CI
<i>GSTM1(del), GSTT1(del) (n=141 / n=31)</i>						
<i>GSTM1+ / GSTT1+</i>	65/0,46	12/0,39	2,03	0,3624	1,354	0,612-2,999
<i>GSTM1- / GSTT1+</i> или <i>GSTT1- / GSTM1+</i>	54/0,39	16/0,52			0,582	0,266-1,272
<i>GSTM1- / GSTT1-</i>	22/0,15	3/0,10			1,725	0,482-6,173
<i>GSTP1 Ile105Val (n=126 / n=33)</i>						
GG	71/0,57	22/0,667	2,68	0,2618	0,645	0,289-1,443
GA	47/0,37	11/0,333			1,190	0,530-2,672
AA	8/0,06	0/0			-	-
G	189/0,75	55/0,833	0,08	0,1542	0,60	0,296-1,217
A	63/0,226	11/0,167			1,667	0,822-3,981
<i>GSTP1 Ala114Val (n=86 / n=30)</i>						
CC	78/0,907	25/0,833	2,048	0,4786	1,950	0,585-6,505
CT	7/0,081	5/0,167			0,443	0,129-1,520
TT	1/0,011	0/0			-	-
C	163/0,95	55/0,833	0,75	0,3851	1,646	0,529-5,123
T	9/0,05	5/0,167			0,607	0,195-1,890
<i>NAT2 Leu161Leu (n=126 / n=33)</i>						
CC	33/0,26	18/0,55	11,75	0,0028	0,296	0,134-0,653
CT	60/0,48	13/0,40			1,399	0,641-3,054
TT	33/0,26	2/0,06			3,726	0,828-16,76
C	126/0,50	49/0,74	12,42	0,0004	0,347	0,347-0,635
T	126/0,50	17/0,26			2,882	1,575-5,275
<i>NAT2 Arg197Glu (n=126 / n=33)</i>						

Генотип / аллель	Частоты аллелей/генотипов		χ^2	p	OR	
	ХНЗЛ с ППФ	ХНЗЛ без ППФ			знач.	95% CI
GG	51/0,41	22/0,67	7,28	0,0263	0,340	0,152-0,762
GA	66/0,52	10/0,30			2,530	1,114-5,748
AA	9/0,07	1/0,03			2,462	0,301-20,16
G	168/ 0,67	54/0,82	5,70	0,0169	0,444	0,226-0,876
A	84/0,33	12/0,18			2,250	1,142-4,433
<i>NAT2 Arg 268Lys (n=126 / n=33)</i>						
GG	81/0,64	17/0,52	2,01	0,366	0,223	0,096-0,520
GA	36/0,29	12/0,36			3,486	1,410-8,615
AA	9/0,07	4/0,12			2,583	0,568-11,75
G	198/0,79	46/0,70	2,31	0,1285	0,444	0,320-0,641
A	54/0,21	20/0,30			3,129	1,561-6,272

Для генетических исследований важным является наличие делеции, в результате чего образуются «нулевые» генотипы генов *GSTM1* и *GSTT1*. Делеционный полиморфизм в гене *GSTM1* был выявлен у 26–42%, а в гене *GSTT1* – у 10-13% обследованных детей и имел незначительные различия по частоте в сравниваемых группах. Комбинации генотипов *GSTM1* (del)+*GSTT1* (del) (OR = 1,725, [95% ДИ = 0,482–6,173]) были связаны с риском развития пневмофиброза, но статистически незначимо.

Однако дальнейшее изучение распределения частот генотипов *GSTM1* (del)+*GSTT1* (del) у детей с ВПРЛ с развившимся ППФ показало более высокую встречаемость доли делеционных полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* (OR=3,846 [(95% ДИ: 1,155-12,812)], p=0,024).

При сравнении частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *Leu161Leu* гена *NAT2* выявлено, что у детей, носителей аллеля Т риск развития пневмофиброза повышен в 2,9 раза (p=0,0004). При этом наличие гомозиготного генотипа СС и аллеля С оказывает протективное действие (OR=0,292 [95%ДИ: 0,113–0,752] и OR=0,344 [95%ДИ: 0,143–0,824], p=0,029 соответственно).

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *Arg197Glu* гена *NAT2* показал, что частота гетерозиготного генотипа GA (52%) достоверно чаще встречалась в группе пациентов с пневмофиброзом (30%,

$p=0,02$). Наличие гомозиготного генотипа GG и аллеля G снижает риск развития пневмофиброза.

Исследование распределения частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *Arg 268Lys* гена *NAT2* не выявил статистически значимых отличий между обследованными группами.

При анализе распределения частот генотипов и аллелей гена *GSTP1 Ile105Val* и *Ala114Val* не выявлено статистически значимых отличий между исследуемыми группами.

Анализ распределения частот аллелей полиморфного варианта *Leu161Leu rs1799929* гена *NAT2*

Таким образом, в результате проведенного исследования можно предположить, что полиморфизмы *Leu161Leu* и *Arg197Glu* гена *NAT2*, которые связаны с пониженной активностью изофермента, вносят свой вклад в формирование фиброза у детей.

4. ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ПОСТВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПНЕВМОФИБРОЗА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

4.1. Клиническая оценка риска прогрессирования ППФ у детей с ХНЗЛ

На третьем этапе исследования в группы наблюдения было отобрано 26 детей с прогрессированием ППФ (основная группа) и 114 детей без ППФ (группа сравнения). Исследование качества жизни больных ХНЗЛ с прогрессированием ППФ с помощью опросника SGRQ подтвердило высокую распространенность у них жалоб дыхательного характера (кашель, отхождение мокроты, одышка, частое обострение основного заболевания (Домен "Симптомы") – $69,8 \pm 6,8$ баллов против $50,6 \pm 6,3$ баллов у детей без прогрессирования ППФ ($p < 0,05$). Выявило существенное снижение переносимости физических нагрузок (Домен "Активность") – $26,2 \pm 2,1$ баллов и $19,43 \pm 1,3$ баллов соответственно ($p < 0,05$) и изменение образа жизни пациентов в связи с влиянием респираторных проявлений (Домен "Влияние") – $32,3 \pm 1,8$ баллов против $25,3 \pm 1,7$ баллов соответственно ($p < 0,05$). Итоговый показатель негативного воздействия дыхательных расстройств на качество жизни составил $35,6 \pm 2,5$ балла против $29,0 \pm 2,1$ баллов соответственно ($p < 0,05$).

4.2. Особенности рентгенологической картины прогрессирующего ППФ по данным МСКТ

В ходе сравнительного анализа результатов МСКТ у детей с ХНЗЛ и различными вариантами течения ППФ были выявлены характерные рентгенологические паттерны прогрессирования фиброзного процесса у детей с ХНЗЛ, которые достоверно ассоциировалось со следующими СКТ-признаками:

1. Тяжистая форма поражения, которая являлась наиболее значимым предиктором прогрессирования ($69,2\%$ против $13,3\%$ в группе со стабильным

течением (OR=14,83, [95% ДИ 5,495–40,135], $p=0,0012$).

2. Диффузное распространение патологического процесса (30,8% против 6,7%; OR=6,625, [95% ДИ: 2,179–20,145], $p=0,0004$).

3. Эмфизема легких, которая диагностировалась в 42,3% случаев против 20% при стабильном течении (OR=2,901 [95%ДИ: 1,177–7,1455], $p = 0,0165$).

4. Бронхоэктазы, выявленные в 23% случаев против 6,7% соответственно (OR = 3,975, [95% ДИ: 1,244–12,697], $p = 0,0114$).

Особого внимания заслуживает округлая форма пневмофиброза, которая статистически значимо ассоциировалась со стабильным течением заболевания (46,7% против 11,5% при прогрессирующем течении; OR = 0,15, 95% ДИ [0,043–0,528], $p = 0,233$). Данный рентгенологический признак может рассматриваться как протективный фактор, что имеет важное прогностическое значение.

Выявленные закономерности позволяют использовать СКТ-семиотику для прогнозирования течения заболевания и формирования групп риска по прогрессированию патологического процесса.

4.3. Оценка функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов у детей с прогрессированием ППФ

Сравнительная характеристика показателей функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов у детей с ХНЗЛ в зависимости от варианта течения ПФ представлена в таблице 8.

У детей с ХНЗЛ при прогрессирующем течении пневмофиброза установлено достоверное снижение ФЧ по сравнению как с пациентами без прогрессирования ПФ ($p<0,05$), так и с группой контроля ($p<0,001$). Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов в обеих группах детей с ХНЗЛ, несмотря на соответствие нормативным значениям, были статистически значимо ниже контрольных величин ($p<0,05$).

Таблица 8 - Показатели функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов крови у детей с ХНЗЛ с прогрессированием ПФ и без (Ме [Q 25-75])

Показатель	Прогрессирование ПФ n=27	Без прогрессирования ПФ n=43	Контрольная группа n=30
НСТ сп., усл.ед.	54 [46-63] ^{Δ,**}	31 [27,3-42]**	18 [16-23]
НСТ ст., усл.ед.	57 [42-71] ^{Δ,**}	36 [20,7-59]**	22 [19-32]
ФЧ сп, ед.	3,3 [3,09-3,8] ^{Δ,**}	5,6 [3,92-6,4]**	9 [7,5-14]
ФЧ ст, ед.	4,7 [4,6-5,4] ^{Δ,**}	4,7 [4,6-5,4]**	13 [14,2-16]
ФАН сп., %	45 [35,7-50]*	45,6 [16,3-63]*	51,2 [46-67]
ФАН ст., %	47 [38-50]*	37,1 [19-50]*	53,6 [44-70]

Примечание - * - $p < 0,05$ по отношению к группе "контроль"

** - $p < 0,001$ по отношению к группе "контроль"

Δ - $p < 0,05$ по отношению к основной группе

ΔΔ - $p < 0,001$ по отношению к основной группе.

Активность спонтанного НСТ-теста у детей с прогрессированием фиброзных изменений была существенно повышена: превышала показатели группы сравнения в 1,7 раза ($p < 0,05$) и контрольной группы – в 3 раза ($p < 0,001$). Стимулированный вариант НСТ-теста также демонстрировал повышенные значения у пациентов с ХНЗЛ, особенно выраженное у детей с прогрессирующим течением пневмофиброза относительно контроля ($p < 0,001$). Вместе с тем, индекс стимуляции, отражающий степень возрастания НСТ-теста при антигенной стимуляции, в основной группе был достоверно снижен (-3 [-7; +3] против 8 [4,2; 9,6], $p < 0,001$) по сравнению с контролем, что указывает на истощение метаболического резерва фагоцитов при ХНЗЛ и диссоциацию между клинической и метаболической ремиссией.

Факторный анализ функционально-метаболической активности нейтрофилов у детей с ХНЗЛ позволил выделить ключевые факторы, определяющие характеристику фагоцитарных процессов у обследованных пациентов: индекс стимуляции НСТ-теста (факторная нагрузка 0,85) и уровень фагоцитарной активности (факторная нагрузка 0,72).

Установлено увеличение доли гранулоцитов со сниженным мембранным потенциалом митохондрий в основной группе по сравнению с контролем ($31,5\% \pm 6,9$ и $2,2\% \pm 0,4$ соответственно, $p < 0,001$), что свидетельствует о значительном возрастании числа нейтрофилов с признаками инициации митохондриального пути апоптоза при воспалительном процессе в легких. Корреляционный анализ выявил статистически значимую обратную связь между содержанием гранулоцитов со сниженным МПМ и фагоцитарным резервом – индексом стимуляции НСТ-теста ($r_s = -0,31$, $p < 0,05$), а также прямые корреляции со спонтанным ФЧ ($r_s = 0,35$, $p < 0,05$) и стимулированным ФЧ ($r_s = 0,34$, $p < 0,05$).

Таким образом, у детей с ХНЗЛ с прогрессирующим течением фиброзных изменений формируются характерные для воспалительного процесса изменения функционально-метаболической активности нейтрофилов периферической крови, проявляющиеся повышением кислородзависимой активности при одновременном снижении фагоцитарной функции клеток.

4.4. Оценка распределения генотипов и делеционных вариантов генов 2 фазы детоксикации ксенобиотиков *GST* и *NAT2* у детей с прогрессированием ПФ

Анализ распределения генотипов и делеционных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* выявил статистически значимое преобладание «функционально неполноценного» генотипа M1-/T1- и делеционных вариантов гена M1- и/или T1- в группе детей с прогрессированием ППФ по сравнению с группой без прогрессирования ($p < 0,05$) (Рисунок 7).

Расчет показал, что наличие делеционного генотипа *GSTM1*-/ *GSTT1*- в соответствующих генах повышает в 3 раза риск прогрессирования ППФ у детей (ОШ=3,008; 95%-ный ДИ [1,109–8,156; $p = 0,0255$]) по сравнению с больными без прогрессирования пневмофиброза.

Известно, что при БОД как мультифакториальном заболевании отдельный генетический вариант имеет слабый индивидуальный эффект в отношении фенотипа, однако в сочетании с другими вариантами этот эффект может значимо увеличиваться. Это подчеркивает важность комплексного анализа генетических

данных, включающего определение межгенных взаимодействий, обусловленных взаимным влиянием генетических вариантов в контексте одного физиологического пути.

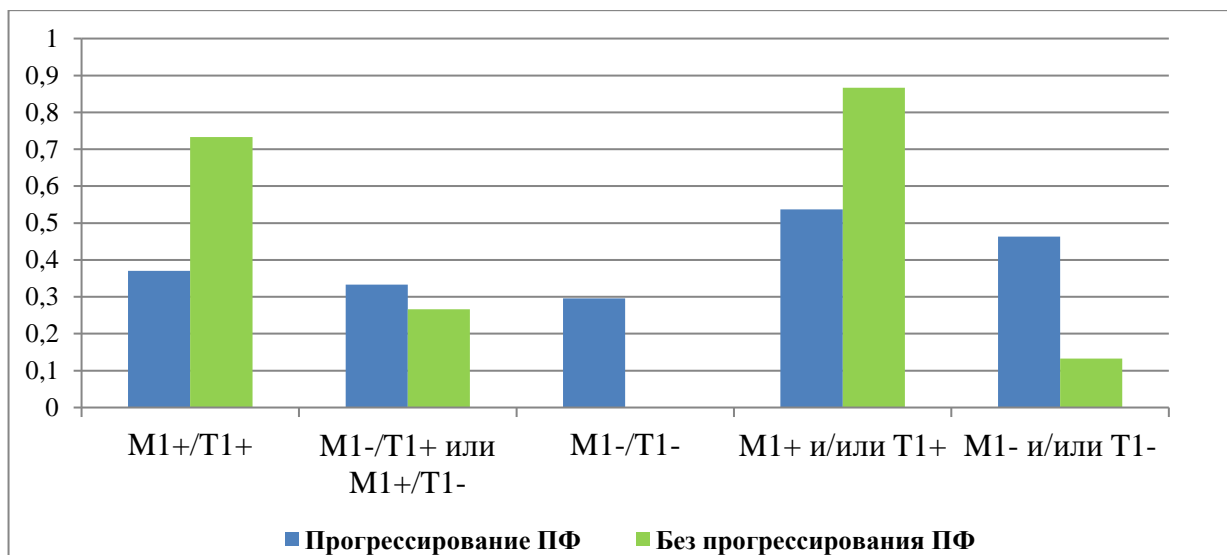


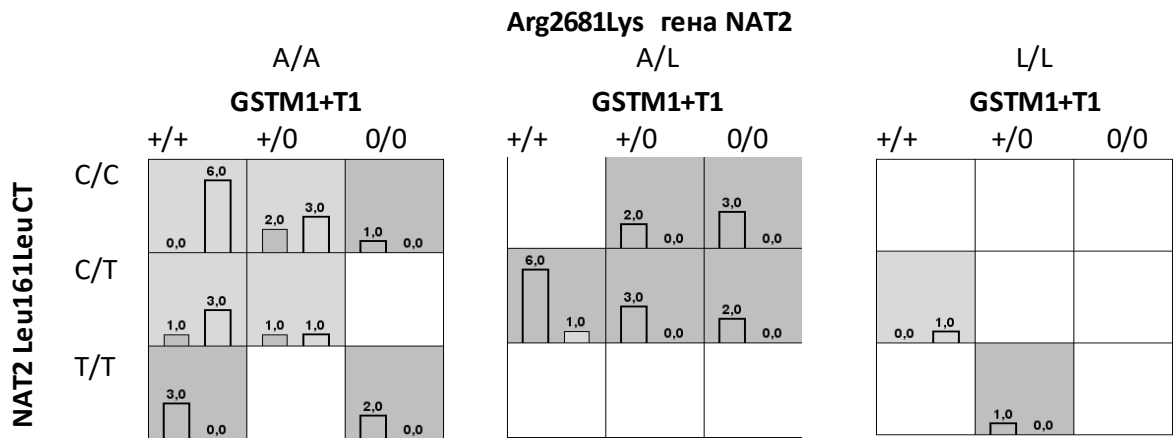
Рисунок 7 - Сравнительная характеристика частот генотипов и делеционных вариантов генов *GSTM1*, *GSTT1* у детей с ХНЗЛ с прогрессированием и без прогрессирования ПФ

Сравнительный анализ частоты встречаемости сочетаний генотипов полиморфных локусов *GSTM1+T1*, *Leu161Leu* и *Arg268Lys* гена *NAT2* у пациентов с прогрессированием и без прогрессирования ППФ позволил выявить ряд рискованных и протективных сочетаний, статистически значимо ассоциированных с предрасположенностью к прогрессированию ППФ.

Результаты проведенного анализа межгенных взаимодействий 6-ти полиморфизмов генов *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1 Ile105Val*, *GSTP1 Ala114Val*, *NAT2 Leu161Leu*, *NAT2 Arg197Glu*, *NAT2 Arg268Lys* с использованием алгоритма снижения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR) у пациентов с прогрессированием и без прогрессирования ППФ позволил выявить статистически значимую трехлокусную модель: *GSTM1+T1*, *Leu161Leu* и *Arg268Lys* гена *NAT2*

На модели межгенных взаимодействий представлен ряд рискованных и

протективных сочетаний, статистически значимо ассоциированных с предрасположенностью к прогрессированию ППФ (Рисунок 8).



Темно-серые квадраты – сочетания генотипов повышенного риска прогрессирования ППФ, серые – пониженного риска, белые – сочетания не найдены.

Рисунок 8 – Модель межгенных взаимодействий при риске прогрессирования ППФ

Точность предсказания в обучающей выборке (Training balanced Accuracy) – 0,8967. Точность предсказания в тестовой выборке (Testing balanced accuracy) – 0,8074. Воспроизводимость тестируемой модели (CV consistency) – 9/10.

Таким образом, результаты исследования могут свидетельствовать о значимости генов ферментов 2 фазы метаболизма ксенобиотиков *GST* и *NAT2* в прогрессировании ППФ у детей с ХНЗЛ.

4.5. Прогнозирование риска прогрессирования ППФ у детей с ХНЗЛ

Разработан и внедрен прогностический алгоритм оценки риска прогрессирования ППФ у детей с ХНЗЛ на основании ранее изученных медико-социальных факторов и наличия делеций в генах *GSTM1* и *GSTT1*.

Анализ клинико-anamnestических данных у детей с ПФ позволил выделить факторы риска его прогрессирования. Методом расчета отношения шансов (OR) медико-социальных и клинических параметров обследованных детей

идентифицированы 7 статистически значимых предикторов прогрессирования пневмофиброза: проживание в городской местности (OR=3,6; 95%ДИ 1,038–12,481; p=0,007), пассивное курение (OR=4,7; 95%ДИ 1,061–20,534; p=0,017), длительность пульмонологического анамнеза 4-9 лет (OR=3,6; 95%ДИ 1,138–11,186; p=0,027), наличие врожденного порока развития легких (OR=3,8; 95%ДИ 1,0–14,48; p=0,042), частые ОРИ (≥ 4 раз/год) (OR=8,8; 95%ДИ 1,816–42,27; p=0,003), длительное течение ОРИ (≥ 11 дней) (OR=8,3; 95%ДИ 1,871–36,386; p=0,003) и применение антибиотиков (>3 раз/год) (OR=5,0; 95%ДИ 1,26–19,839; p=0,018).

Для оценки вклада каждого фактора в патологический процесс мы использовали систему баллов. С этой целью при отсутствии признака присваивали 0 баллов, при наличии – от 1 до 2 баллов (Таблица 9).

Таблица 9 – Балльная оценка факторов риска прогрессирования очагового пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких

Признаки/градация	Наличие/отсутствие признака	Баллы
Проживание в городской местности	Есть признак	1
	Отсутствие признака	0
Курение, в том числе, пассивное	Есть признак	1
	Отсутствие признака	0
Длительность пульмонологического анамнеза 4-9 лет	Есть признак	1
	Пульмонологический анамнез 1-3 года и более 10 лет	0
Наличие ВПРЛ	Есть признак	1
	Отсутствие признака	0
Количество ОРИ 4 и более раз/год	Есть признак	1
	Отсутствие признака	0
Длительность ОРИ 11 дней и более	Есть признак	1
	Отсутствие признака	0
Прием антибиотиков 3 и более раз/год	Есть признак	1
	Отсутствие признака	0
Наличие делеций в генах <i>GSTM1</i> и <i>GSTT1</i>	Отсутствие признака	0
	<i>GSTM1del</i>	1
	<i>GSTT1del</i>	1
	<i>GSTM1del + GSTT1del</i>	2

Для каждого пациента суммировали значения баллов всех исследованных значимых признаков. После этого в каждой группе детей определяли среднюю величину баллов. Получены статистически значимые различия. На основании полученных результатов осуществлен анализ градации показателей и рассчитан суммарный балл (СБ) и диапазоны значений (Таблица 10).

Таблица 10 - Медианные значения среднего балла риска прогрессирования поствоспалительного пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких

Признаки / градация	СБ у детей основной группы (n=26)	СБ у детей группы сравнения (n=26)
Проживание в городской местности	0,61	0,33
Пассивное курение	0,54	0,19
Длительность пульмонологического анамнеза 4-9 лет	0,65	0,34
Наличие врожденного порока развития легких (ВПРЛ)	0,65	0,34
Количество острых респираторных инфекций (ОРИ) 4 и более раз/год	0,92	0,61
Длительность ОРИ 11 дней и более	1,02	0,48
Прием антибиотиков более 3 раз/год	1,62	0,71
Наличие делеций в генах <i>GSTM1</i> и <i>GSTT1</i>	0,96	0,46
Итого	6,97	3,46

При значении $СБ \geq 6,97$ прогнозируют высокий риск прогрессирования пневмофиброза, при СБ в диапазоне 3,47–6,96 диагностируют умеренный риск прогрессирования пневмофиброза, при $СБ \leq 3,46$ и менее баллов – минимальный риск прогрессирования пневмофиброза.

Таким образом, индивидуальный алгоритм прогноза прогрессирующего течения поствоспалительного пневмофиброза у детей с ХНЗЛ осуществляется следующим образом:

1. проводится суммарная оценка медико-социальных и клинических факторов риска по балльной системе в соответствии с таблицей 4.3;

2. одновременно проводится определение «нулевых» генотипов генов детоксикации *GSTM1* и *GSTT1*;

3. вычисляется СБ, и при значении СБ 6,97 и более следует прогнозировать высокий риск прогрессирования поствоспалительного пневмофиброза, при СБ 3,47-6,96 диагностируется умеренный риск прогрессирования поствоспалительного пневмофиброза, при СБ 3,46 и менее баллов – минимальный риск прогрессирования поствоспалительного пневмофиброза.

Клинические примеры:

Пример 1. Пациентка Кристина Р., 12 лет. Наблюдается в клинике НИИОМИД с диагнозом: Врожденный порок развития легких по типу тканевой дисплазии. При первичном обследовании по СКТ легких выявлены признаки эмфиземы легких в виде регионарных участков со снижением плотности легочной паренхимы без образования деструктивных буллезных изменений в альвеолярной ткани. Фиброателектаз справа в верхней доле. Пульмонологический анамнез в течение 8 лет. Ребенок проживает в городской местности, является пассивным курильщиком. Респираторные заболевания беспокоят 6-8 раз в год, длительностью в среднем 18 дней. Антибактериальные препараты использовались в лечении более 3-х раз в год. При исследовании генетического профиля системы детоксикации выявлены делеционные генотипы 0/0 в генах *GSTM1+GSTT1(delM1+T1)*.

Расчет СБ = 9 баллов, что отражает высокий риск прогрессирования ППФ. При наблюдении в течение 6 лет, были выполнены СКТ органов грудной клетки (ОГК) в динамике, где выявлена отрицательная динамика в виде появления нового очага плевропневмофиброза средней доли правого легкого. Фиброателектаз верхней доли правого легкого сохраняется.

Пример 2.

Пациентка Мария В., 9 лет. Наблюдается в клинике НИИОМИД с диагнозом: Хронический бронхит как исход бронхолегочной дисплазии. При первичном обследовании СКТ ОГК выявлен плевропневмофиброз в S3 правого легкого и в S8 левого легкого. Пульмонологический анамнез в течение 9 лет. Ребенок

проживает в городской местности, является пассивным курильщиком. Респираторные заболевания беспокоят 3-4 раза в год, длительностью в среднем 7 дней. Антибактериальные препараты использовались в лечении 1 раз в год. При исследовании генетического профиля системы детоксикации выявлены делеционный генотип *GSTM1del*.

Расчет СБ = 5 баллов, что отражает умеренный риск прогрессирования ПФ. При наблюдении в течение 5 лет, было выполнено СКТ ОГК динамике, где выявлен дополнительно мелкий очаг пневмофиброза в верхней доле справа.

Пример 3.

Пациентка Мария Л., 11 лет. Наблюдается в клинике НИИОМИД в течение с диагнозом: Хроническое неспецифическое заболевание легких: поствоспалительный плевропневмофиброз верхней доли справа. При первичном обследовании СКТ ОГК: плевропневмофиброз локальный, в верхней доле справа в S2. Пульмонологический анамнез в течение 10 лет. Ребенок проживает в сельской местности, пассивным курильщиком не является. Респираторные заболевания беспокоят 1-2 раза в год, длительностью в среднем 8 дней. Антибактериальные препараты использовались в лечении 1 раз в 2 года. Исследование генетического профиля системы детоксикации: выявлена делеция *GSTM1del*.

Расчет СБ = 1,0 балл, что отражает низкий риск прогрессирования ПФ. Было выполнено СКТ ОГК динамике, где отсутствуют признаки прогрессирования пневмофиброза.

Результаты проверки заявленного способа показали его эффективность. Правильный прогноз определялся в 82% случаев.

Возможность раннего прогнозирования данного процесса у детей ХНЗЛ с локальным пневмофиброзом позволит предотвратить распространение процесса в легких при помощи профилактических мероприятий и превентивной терапии, что увеличит продолжительность и улучшит качество жизни пациента.

По данным проведенного исследования получен патент на изобретение 2816053 «Способ прогнозирования риска прогрессирования очагового

пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких» и свидетельство о государственной регистрации Программы для ЭВМ 2024683832 «Прогноз риска прогрессирования пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких»

На основании полученных данных для врачей создан медицинский онлайн калькулятор для расчета риск прогрессирования ППФ и рекомендации по ведению больных с различным уровнем риска. Готовое решение доступно по адресу www.pneumofibrosis.ru

Предложенный алгоритм позволяет на этапе ранней диагностики прогнозировать риск прогрессирования очагового поствоспалительного пневмофиброза у детей с ХНЗЛ и позволит предотвратить распространение процесса в легких при помощи профилактических мероприятий и превентивной терапии, что увеличит продолжительность и улучшит качество жизни пациента.

5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КУДЕСАНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ХНЗЛ С ПНЕВМОФИБРОЗОМ

Несмотря на наличие и широкое применение подходов к лечению и реабилитации детей с ХНЗЛ, включающих базисную медикаментозную терапию, физиотерапевтические методы, дыхательную гимнастику, нутритивную и психосоциальную коррекцию, клиническая практика свидетельствует о том, что у части пациентов сохраняется тенденция к прогрессированию патологического процесса. Это проявляется в формировании персистирующего воспаления, развитии фиброзных изменений в лёгочной ткани и снижении эффективности стандартной терапии. Современные подходы к терапии ППФ у детей остаются ограниченными, а патогенетическая терапия, направленная на замедление фиброобразования и поддержание функциональной активности, требует оптимизации. Выявленные нами иммунные нарушения у детей с прогрессированием ППФ, свидетельствуют об актуальности применения у них средств метаболической коррекции, направленных на восстановление энергетического обмена, стабилизацию клеточных мембран, снижение уровня оксидативного стресса и модуляцию иммунного ответа. Одним из перспективных препаратов является Кудесан (комбинация убидекаренона и витамина Е), обладающий выраженным антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием. Убидекаренон (коэнзим Q10, убихинон) — природное вещество, являющееся витаминоподобным коферментом.

Проведено сравнительное клиническое исследование, в котором приняли участие 24 пациента с ХНЗЛ с прогрессированием ППФ, которые были распределены на две равные группы по 12 человек: группа с проведением курса санаторно-курортной реабилитации в условиях соматического отделения КГБУЗ ДКЦМР "Амурский", включающей спелеотерапию, ЛФК, массаж грудной клетки,

нормоборическую гипокситерапию, электрофорез с реликтом на межлопаточную зону, воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением.

Вторая группа на фоне проведения аналогичного комплекса санаторной реабилитации во время и после реабилитации дополнительно получала препарат Кудесан в виде капель для приема внутрь во время приема пищи в первой половине дня, предварительно растворенный в небольшом количестве воды. Курс составил 60 дней в максимально разрешенных возрастных дозировках:

Дети 1-3 года – по 10 капель в день (15 мг)

Дети 3-7 лет – по 16 капель в день (24 мг)

Дети 7-12 лет – по 20 капель в день (30 мг)

Дети старше 12 лет – по 60 капель в день (90 мг).

Опрос и забор крови проводился до лечения (за день до госпитализации в КГБУЗ ДКЦМР "Амурский") и повторно через 60 дней.

Исследование качества жизни больных ХНЗЛ с прогрессированием ППФ до лечения подтвердило высокую распространенность у них жалоб дыхательного характера, выявило существенное снижение переносимости физических нагрузок и изменение образа жизни пациентов в связи с развитием респираторных проявлений. Через 8 недель с момента начала терапии у детей с ХНЗЛ с ПФ отмечалась положительная динамика клинического состояния (уменьшение или устранение ведущих клинических проявлений заболевания: хронического кашля, одышки, физической утомляемости, снижения толерантности к физической нагрузке), отражённая в снижении показателей по всем шкалам качества жизни опросника SGRQ (Таблица 11).

Таблица 11 - Оценка качества жизни (КЖ) у детей с ХНЗЛ с ППФ

SGRQ, % M±m	Классическая терапия		Классическая терапия + Кудесан		P
	До лечения (n=12)	После лечения (n=12)	До лечения (n=12)	После лечения (n=12)	
Симптомы	58,93±9,31	50,89±7,47	80,72±4,38	35,41±4,85	p1=0,5068 p2=0,0000
Активность	25,89±2,84	21,43±2,34	24,21±1,96	11,45±1,23	p1=0,2368 p2=0,0000
Влияние	31,80±2,50	31,04±2,30	25,26±1,66	12,36±1,51	p1=0,8248 p2=0,0000
Итог	34,02±3,50	31,01±2,30	33,03±1,91	15,45±1,68	p1=0,4789 p2=0,0000

Примечание - p1 – уровень статистической значимости различий показателей в группе классической терапии до и после лечения;

p2 – уровень статистической значимости различий показателей в группе классической терапии+ Кудесан до и после лечения.

В группе детей, получавших комбинированную терапию с включением Кудесана, динамика оказалась более выраженной: зафиксировано достоверное снижение выраженности симптомов ($p < 0,001$). Аналогичная тенденция прослеживалась по шкале «Активность»: в группе с Кудесаном снижение было более значимым по сравнению с группой классической терапии, где изменения были минимальны ($p > 0,05$). По шкале «Влияние заболевания», отражающей влияние патологии на эмоциональное и социальное состояние пациента, также зафиксировано существенное улучшение в группе с Кудесаном ($p < 0,001$), в то время как в группе сравнения изменений практически не произошло ($p > 0,05$). Итоговый показатель качества жизни по шкале SGRQ снизился в группе «классическая терапия+Кудесан» практически в 2 раза ($p < 0,001$), что свидетельствует о выраженном клиническом и функциональном улучшении. В то же время в группе «классическая терапия» итоговый балл снизился незначительно ($p > 0,05$). Динамика показателей энергетической и фагоцитарной активности нейтрофилов у детей с ХНЗЛ с прогрессированием ППФ на фоне классической и метаболической терапии представлена в таблице 12.

Таблица 12 - Динамика иммунологических показателей у детей с ХНЗЛ с прогрессированием ППФ на фоне классической и метаболической терапии

Показатель	До лечения, M±m (n=24)	После лечения Классическая терапия+Кудесан, M±m, (n=12)	Классическая терапия, M±m (n=12)
НСТ сп., усл. ед.	45,9±6,3**	17,77±4,29≈	57,67±10,43
НСТ ст., усл. ед.	51,5±5,1	61,73±3,82	57,67±7,52
ФАН сп., %	53,5±4,9	59,41±4,20	61,0±6,55
ФАН ст., %	57,1±5,6	67,36±4,20	58,0±8,09
ФЧ сп., ед.	4,6±1,1	4,42±0,37	3,86±0,31
ФЧ ст., ед.	3,79 ± 0,34**	5,92±0,49≈	3,93±0,41
СДГ, гр/кл.	19,8±0,83**	22,22±0,18	21,5±0,37
α-ГФДГ, гр/кл.	13,6±0,47	13,31±0,57	14,41±0,23
ЛДГ, гр/кл.	14,2±0,61	14,0±0,62	15,36±0,54
МПМ лимф, %	50,85±3,71**	29,9±2,5≈	49,7±1,8
МПМ гран, %	14,27±3,08**	4,19±0,5	7,95±1,3
МПМ мон, %	16,15±3,02*, ≈	8,9±0,4	8,7±1,9

Примечание - * - $p < 0,05$ по отношению к группе «классическая терапия+кудесан»

** - $p < 0,001$ по отношению к группе «классическая терапия +кудесан»

Δ - $p < 0,05$ по отношению к группе «классическая терапия»

ΔΔ - $p < 0,001$ по отношению к группе «классическая терапия»

≈ - $p < 0,05$ по отношению группы " классическая терапия +кудесан" к группе «классическая терапия»

≈≈ - $p < 0,001$ по отношению группы " классическая терапия +кудесан" к группе «классическая терапия».

Фагоцитоз является одной из важнейших реакций, обеспечивающих естественную резистентность организма. До лечения у пациентов была существенно повышена активность как спонтанного, так и стимулированного НСТ-теста, что свидетельствует о выраженной активации кислородзависимых процессов в клетках. После курса метаболической коррекции отмечено статистически значимое снижение НСТ спонтанного ($p < 0,001$). Это указывает на уменьшение воспалительной активности нейтрофилов, что может играть ключевую роль в замедлении фибротических процессов в лёгочной ткани. Аналогичная положительная динамика выявлена и в отношении показателей качества фагоцитарной активности нейтрофилов. Так, фагоцитарное число стимулированное (ФЧ ст.) достоверно увеличилось в 1,6 раза ($p < 0,001$), что

свидетельствует о восстановлении ключевой защитной функции нейтрофилов - способности захватывать и уничтожать патогены. Это особенно важно для профилактики обострений и вторичных инфекционных осложнений у детей с хронической патологией лёгких. Показатели фагоцитарной активности в покое (ФЧ сп.) и метаболической активности (ФАН сп. и ФАН ст.) также увеличились после терапии, оставаясь в пределах референтных значений. Несмотря на то, что полученные изменения не достигли уровня статистической значимости, они отражают общую тенденцию к восстановлению метаболического и функционального статуса фагоцитов, что может иметь клиническое значение при длительном наблюдении. Таким образом, метаболическая терапия оказывает комплексное влияние на фагоцитарное звено иммунитета, снижая патологическую активацию нейтрофилов, улучшая их функциональный резерв и восстанавливая фагоцитарную активность.

Исследование цитоэнзиматического статуса лимфоцитов периферической крови у детей выявило снижение активности СДГ (сукцинатдегидрогеназа), ключевого фермента цикла Кребса, свидетельствует о нарушении энергетического обмена в ИКК. После коррекции кудесаном, активность СДГ достоверно увеличилась у детей данной группы ($p < 0,05$).

Также до лечения у детей определено увеличение доли клеток с пониженным мембранным потенциалом митохондрий ИКК, в том числе для клеток, непосредственно осуществляющих тканевой фагоцитоз, – макрофагов и гранулоцитов. Именно эти клетки уничтожают поврежденную функциональную ткань, которая в норме регенерирует, а при патологическом исходе воспаления заменяется соединительной, и от характера функционирования именно этих клеток, вероятно, зависит какой из этих исходов реализуется. После реабилитационных мероприятий получено снижение показателей МПМ во всех пулах ИКК, что свидетельствует об улучшении функциональной активности клеток.

Возможно, двухмесячный срок для оценки данных показателей оказался недостаточным для выраженного и статистически достоверного изменения, так

как восстановление метаболических процессов в иммунокомпетентных клетках может требовать более длительного времени. Кроме того, известно, что лабораторные параметры фагоцитарного звена способны запаздывать по сравнению с клиническими проявлениями улучшения, которые, по наблюдениям, стали выражено позитивными уже на момент окончания курса. Это позволяет предположить, что при продолжении терапии или в более отдалённые сроки наблюдения можно ожидать дальнейшее нарастание положительной динамики иммунологических показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фиброзные изменения в легких представляют собой исход многих заболеваний бронхолегочной системы и развиваются вследствие повреждения и воспаления паренхимы легочной ткани с последующим ремоделированием. Прогноз и продолжительность жизни при пневмофиброзе зависит от заболевания, на фоне которого он развился, степени прогрессирования самого фиброза и воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. Современные диагностические возможности, включая мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и 3D-реконструкцию трахеобронхиальной системы, позволили выявить высокую частоту локального поствоспалительного пневмофиброза (ППФ) у детей с ВПРЛ, ХП, БЛД. Особую актуальность приобрела проблема постковидного пневмофиброза, поскольку варианты течения повреждения легких при новой коронавирусной инфекции могут предопределять неблагоприятный прогноз.

С учетом вышеперечисленных обстоятельств целью исследования явилось изучение клинического и прогностического значения генетических и иммунологических биомаркеров формирования и прогрессирования пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких. Для достижения поставленной цели был определен ряд задач, включающих: изучение медико-социальных и клиничко-анамнестических факторов риска развития и прогрессирования пневмофиброза у детей с ХНЗЛ; анализ роли полиморфных вариантов генов II фазы системы детоксикации в формировании и прогрессировании ПФ у детей с ХНЗЛ; оценку функционального состояния иммунокомпетентных клеток крови (ИКК) у детей с пневмофиброзом. Полученные в ходе исследования данные позволили патогенетически обосновать включение в комплексную терапию детей с прогрессирующим течением ППФ препарата метаболической коррекции – Кудесан.

В исследование были включены 188 детей, наблюдающихся в клинике Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ Омид. На первом этапе проведен

ретроспективный анализ медицинских карт 668 детей с ХНЗЛ, обратившихся на прием пульмонолога в клинику НИИ ОМид в период с января по декабрь 2022 г. показавший, что ППФ у детей с БОД в общей структуре обращаемости встречался в 8,3%.

На втором этапе исследования для решения поставленных задач в период с 2022 по 2024 г было проведено клинико-лабораторное обследование 188 детей в возрасте от 5 мес. до 17 лет с ВПРЛ (34,6%), ХБ (32,4%), БЛД (21,3), постпневмоническим ПФ (10,1%), БЭБ (1,6%). После верификации клинической формы заболевания и наличия поствоспалительного пневмофиброза (ППФ) по данным МСКТ с программой виртуальной бронхоскопии клинически были выделены 2 группы: дети с наличием ППФ (n=140) и без ППФ (n=48). На третьем этапе исследования первая группа затем была разделена на 2 подгруппы: 1а – с прогрессированием ППФ (n=27) (основная), 1б – без прогрессирования ППФ (n=114) (сравнения).

Сравнительная характеристика клинической картины у детей с ППФ показала, что длительный кашель (4 и более недель) у детей с ППФ встречался в 1,3 раза ($p=0,046$), они в 1,9 раза чаще болели ОРИ ($p=0,0013$), в 2 раза чаще у них отмечалась одышка ($p=0,0196$), по сравнению с пациентами с отсутствием пневмофиброза. Пациенты без ППФ достоверно реже предъявляли жалобы ($p=0,0021$).

У детей с ПФ даже в период клинического благополучия выявлялись более выраженные изменения при аускультации лёгких, включая постоянную крепитацию (9,2%) и локальное ослабление дыхания (12,1%). Полученные данные свидетельствуют о сохранении патологических изменений в лёгочной ткани у пациентов с пневмофиброзом в фазе ремиссии заболевания, что требует повышенного внимания и тщательного мониторинга состояния таких пациентов не только в период обострений, но и во время кажущегося клинического благополучия.

Анализ данных МСКТ выявил специфический рентгенологический паттерн ПФ у детей с БЛД, который характеризовался двусторонним поражением

(диффузным распространением изменений (71,4%, $p < 0,01$), преобладанием тяжистой формы фиброза (85,7%, $p < 0,001$) и наличие эмфизематозных изменений (64,3%, $p < 0,01$).

Нарушения функции внешнего дыхания у детей с ППФ регистрировались в 2 раза чаще, чем без него ($p = 0,0366$). Нарушения вентиляции по обструктивно-рестриктивному (смешанному) типу чаще регистрировались у группы детей с ВПРЛ (24,4%, $p < 0,05$), проявляясь снижением ЖЕЛ, ОФВ₁, ПОС и нарушением проходимости мелких и средних бронхов. Наличие рестриктивного паттерна нарушений можно использовать как функциональный маркер для более углубленного обследования пациентов с ХНЗЛ для выявления ремоделирования бронхолегочных структур.

Практический интерес представляют гомозиготные носители нулевого аллеля, т. к. только в этом случае следует ожидать отсутствие в организме соответствующей активной глутатион-S-трансферазы. Изучение распределения частот генотипов *GSTM1* (del) и *GSTT1* (del) у детей с ВПРЛ и ППФ выявлена более высокая встречаемость доли делеционных полиморфизмов генов *GSTM1* и *GSTT1* (OR 3,846 (95% CI: 1,155-12,812), $p = 0,024$), чем в группе детей с ВПРЛ без пневмофиброза.

Анализ фагоцитарной активности у детей с ППФ выявил дисбаланс окислительно-восстановительных процессов в нейтрофильных гранулоцитах: отмечалось значительное увеличение базальной метаболической активности нейтрофилов по данным спонтанного НСТ-теста ($p < 0,001$), снижение фагоцитарной способности нейтрофилов ($p < 0,05$). Стимуляция продигозаном не приводила к адекватному усилению поглотительной способности фагоцитов, что указывает на истощение функциональных резервов системы фагоцитоза. При этом стимулированное фагоцитарное число демонстрировало противоположную динамику: $9,3 \pm 0,6$ ед. в группе с ППФ и $11,8 \pm 1,0$ ед. в группе без ПФ ($p < 0,05$). Данные изменения указывают на дисбаланс фагоцитарной функции, который может лежать в основе неадекватного иммунного реагирования и прогрессирования клинических проявлений заболевания. Содержание

гранулоцитов с пониженным МПМ у пациентов с ПФ было выше в 1,9 раза, чем у детей без фиброзных изменений ($p < 0,05$), и в 3,4 раза превышало показатели группы контроля ($p < 0,001$). Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о достоверных положительных ассоциациях умеренной силы между количеством гранулоцитов с пониженным МПМ и параметрами спонтанного фагоцитоза: коэффициент корреляции с ФАНсп составил $r = 0,361$ ($p < 0,05$), с ФЧсп – $r = 0,397$ ($p < 0,05$).

Прогрессирующее течение фиброза лёгких представляет собой серьёзное осложнение, которое неуклонно развивается и приводит к нарушению функции дыхания. На третьем этапе исследования были изучены клиничко-лабораторные показатели у детей с прогрессированием ППФ. Исследование качества жизни детей ХНЗЛ с прогрессированием ПФ с помощью опросника SGRQ подтвердило высокую распространенность у них жалоб дыхательного характера, выявило существенное снижение переносимости физических нагрузок и изменение образа жизни пациентов в связи с развитием респираторных проявлений.

Изучение клиничко-anamнестического анамнеза у детей с ПФ, позволили выделить медико-социальные факторы риска прогрессирования ППФ: проживание в городской местности; наличие пассивного курения; длительность пульмонологического анамнеза 4-9 лет; наличие врожденного порока развития легких; количество острых респираторных инфекций (ОРИ) 4 и более раз/год; длительность ОРИ 11 дней и более; прием антибиотиков более 3 раз/год. По данным проведенного исследования получен патент «Способ прогнозирования риска прогрессирования очагового пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких» и свидетельство о государственной регистрации Программы для ЭВМ «Прогноз риска прогрессирования пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких» и для врачей создан медицинский онлайн калькулятор. Готовое решение доступно по адресу www.pneumofibrosis.ru

Выявлены характерные рентгенологические паттерны, позволяющие прогнозировать прогрессирование фиброзирующего процесса: тяжистая форма

поражения, диффузное распространение патологического процесса, эмфизема легких, бронхоэктазы.

У детей с прогрессированием пневмофиброза, установлена значимость иммунной дисрегуляции и недостаточности иммунного ответа, отраженная в повышении доли иммунокомпетентных клеток крови (ИКК) со сниженным мембранным потенциалом митохондрий (МПМ), снижение активности окислительно-восстановительных ферментов ИКК, неэффективностью фагоцитоза, что может вести к неадекватному иммунному ответу и являться одним из механизмов, поддерживающих воспалительный процесс в легких.

Несмотря на наличие и широкое применение стандартизированных подходов к лечению и реабилитации детей с ХНЗЛ современные подходы к терапии ППФ у детей остаются ограниченными, а патогенетическая терапия, направленная на замедление фиброобразования, требует оптимизации. В связи с выявленными нарушениями функциональной активности ИКК, особую актуальность приобретает применение средств метаболической коррекции, направленных на восстановление энергетического обмена, стабилизацию клеточных мембран, снижение уровня оксидативного стресса и модуляцию иммунного ответа. Одним из перспективных препаратов является Кудесан. Сопоставление результатов лечения больных позволяет утверждать, что использование предложенных комбинированных методов реабилитации эффективнее традиционного. Через 8 недель с момента начала терапии у детей с ППФ отмечалась положительная динамика клинического состояния (уменьшение или устранение ведущих клинических проявлений заболевания: хронического кашля, одышки, физической утомляемости, снижения толерантности к физической нагрузке) ($p < 0,001$).

После курса метаболической коррекции положительная динамика показателей фагоцитарной активности нейтрофилов, что свидетельствует о восстановлении ключевой защитной функции нейтрофилов — способности захватывать и уничтожать патогены. Это указывает на уменьшение воспалительной активности нейтрофилов, что может играть ключевую роль в

профилактике обострений и вторичных инфекционных осложнений у детей с хронической патологией лёгких и важно для замедления фибротических процессов в лёгочной ткани.

ВЫВОДЫ

1. Частота выявления поствоспалительного ПФ у детей с БОД составляет 8,3%. Чаще процесс развивается у детей с ХБ (35%) и ВПРЛ (30%) случаев. Клинически проявляется длительным кашлем, одышкой, частыми ОРИ, нарушением ФВД по смешанному типу даже в периоде ремиссии.

2. Фактором риска прогрессирования пневмофиброза у детей является проживание в городской местности (OR=3,6); наличие пассивного курения (OR=4,7); длительность пульмонологического анамнеза 4-9 лет (OR=3,6); наличие ВПРЛ (OR=3,8); количество ОРИ 4 и более раз/год (OR=8,8); длительность ОРИ 11 дней и более (OR=8,3); прием антибиотиков более 3 раз/год (OR =5,0).

3. Достоверный паттерн прогрессирующего течения по СКТ включает: преобладание тяжелой формы (OR=14,83), диффузное распространение (OR=6,625), наличие сопутствующих изменений – эмфиземы (OR =2,901) и бронхоэктазов (OR= 3,975).

4. У детей с прогрессированием ППФ выявлена патогенетическая взаимосвязь доли клеток с пониженным МПМ с высоким уровнем напряженности фагоцитоза НСТ ($r=-0,31$, $p<0,05$), ФЧсп. ($r=0,35$, $p<0,05$), ФЧст. ($r=0,34$, $p<0,05$) снижением СДГ ($r=-0,48$, $p<0,05$).

5. Установлена ассоциация делеционных вариантов генов *GSTM1*, *GSTT1* и полиморфных генотипов гена NAT с повышенным риском развития и прогрессирования пневмофиброза.

6. Применение препарата Кудесан в сочетании с классической терапией детей с ХНЗЛ способствует более быстрому регрессу основных клинических симптомов, снижению заболеваемости ОРИ, улучшению качества жизни, восстановлению активности окислительно-восстановительных ферментов лимфоцитов, уменьшению процента клеток со сниженным мембранным потенциалом митохондрий ИКК, тем самым купируя нарушения энергетического метаболизма.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработана и внедрена в клиническую практику программа для ЭВМ «Прогнозирование риска прогрессирования очагового пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (онлайн калькулятор расчета индивидуального риска прогрессирования ППФ), основанный на анализе медико-социальных данных и генетических маркеров.

2. Разработан и апробирован в клинической практике метод патогенетической коррекции нарушений энергетического обмена иммунокомпетентных клеток крови у детей с ХНЗЛ и пневмофиброзом с использованием препарата Кудесан. Обоснована целесообразность включения метаболической терапии в стандартные схемы лечения детей с ХНЗЛ и пневмофиброзом, что позволяет повысить эффективность терапии и улучшить прогноз заболевания.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БОС — бронхообструктивный синдром
- БЛД — бронхолёгочная дисплазия
- БЭБ — бронхоэктатическая болезнь
- ВПРЛ — врождённые пороки развития лёгких
- ДИ — доверительный интервал
- ЖЕЛ — жизненная ёмкость лёгких
- ИКК — иммунокомпетентные клетки крови
- ИОМ — импульсная осциллометрия
- МПМ — мембранный потенциал митохондрий
- МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
- НСТ — тест восстановления нитросинего тетразолия
- ОРИ — острые респираторные инфекции
- ОФВ1 — объём форсированного выдоха за 1 секунду
- ПФ — пневмофиброз
- ППФ — поствоспалительный пневмофиброз
- ПОС — пиковая объёмная скорость выдоха
- СДГ — сукцинатдегидрогеназа
- ФАН — функциональная активность нейтрофилов
- ФВД — функция внешнего дыхания
- ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких
- ФЧ — фагоцитарное число
- ХБ — хронический бронхит
- ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких
- ХНЗЛ — хронические неспецифические заболевания лёгких
- GSTM1* – глутатион-S-трансфераза μ -класса
- GSTP1*– глутатион-S-трансфераза ρ i-класса
- GSTT1*– глутатион-S-трансфераза theta-класса
- SGRQ – респираторный опросник Святого Георгия
- OR (Odds Ratio) — отношение шансов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверина, И. А. Генетические аспекты хронических заболеваний легких у детей / И. А. Аверина, Д. Ф. Сергиенко // Фарматека. – 2021. - № 9. - С. 34-38.
2. Актуальные вопросы хронических неспецифических заболеваний легких у детей / В. К. Козлов, О. А. Лебедько, С. В. Пичугина и др. // Вопросы практической педиатрии. – 2019. - № 14 (3). – С. 22–31.
3. Актуальные вопросы хронических неспецифических заболеваний легких у детей / В. К. Козлов, О. А. Лебедько, С. В. Пичугина и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2018. - Вып. 70. - С. 15–25.
4. Амромина, А. М. Взаимосвязь полиморфных вариантов генов GSTM1, GSTT1, GSTP1 с риском развития заболеваний (обзор литературы) / А. М. Амромина, И. А. Ситников, Д. Р. Шаихова // Гигиена и санитария. – 2021. - № 100 (12). – С. 1385-1390.
5. Анаев, Э. Х. Современные представления об идиопатическом легочном фиброзе: в фокусе – биомаркеры / Э. Х. Анаев // Пульмонология. – 2017. - № 27 (1). – С. 56–64.
6. Анализ полиморфизма генов II фазы биотрансформации ксенобиотиков (GSTM1 и GSTT1) у шорского и пришлого населения Кемеровской области: к проблеме различий в показателях смертности от злокачественных новообразований / Ф. А. Лузина, А. В. Дорошилова, В. Ю. Смирнов и др. // Медицина в Кузбассе. - 2017. - Т. 16, № 4. - С. 18–23.
7. Анализ распространенности генов системы детоксикации (GSTM1, GSTT1) с учетом этнической принадлежности и экологических особенностей региона проживания / С. В. Супрун, О. С. Кудряшова, Е. Н. Супрун и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2024. - Вып. 92. - С. 117–133.
8. Ассоциация полиморфных локусов генов метаболизма токсических соединений и свободных радикалов с развитием и прогрессированием хронической обструктивной болезни легких / Г. Ф. Корытина, Л. З.

Ахмадишина, О. В. Кочетова и др. // Медицинская генетика. - 2013. - Т. 12, № 8. - С. 32–42.

9. Беляева, Е. В. Полиморфизм гена глутатион-S-трансферазы класса Пи у подростков из этнической группы бурят, проживающих в Иркутской области / Е. В. Беляева, О. А. Ершова // Acta Biomedica Scientifica. - 2016. - Т. 1, № 5. - С. 165–169.

10. Бисемалиева, Х. Ф. Фиброз легких после перенесенных воспалительных заболеваний легких / Х. Ф. Бисемалиева, О. О. Ступина, А. И. Киселев // Национальная ассоциация ученых (НАУ). – 2022. - № 82. - С. 20-22.

11. Богачев, Р. С. Профилактика и лечение фиброзного поражения легких : метод рекомендации / Р. С. Богачев. - Калининград, 2021. - 20 с.

12. Винокуров, А. С. Эволюция изменений в легких по данным КТ при динамическом наблюдении пациентов с COVID-19 в ранние сроки / А. С. Винокуров, Ю. Р. Зюзя, А. Л. Юдин // Лучевая диагностика и терапия. - 2020. - Т. 11, № 2. - С. 76–88.

13. Влияние сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний на концентрацию коэнзима Q 10 в плазме крови / В. И. Зозина, Е. С. Мельников, Л. М. Красных и др. // Сеченовский вестник. – 2019. - № 10 (1). – С. 16–2.

14. Возможности компьютерной томографии легких в диагностике исходов бронхолегочной дисплазии у детей, рожденных недоношенными / Е. Б. Павлинова, И. А. Киршина, Г. А. Сахипова и др. // Медицинский совет. – 2019. - № 11. – С. 28-32.

15. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины ; под ред. В. С. Баранова. - СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. - 528 с.

16. Генетический полиморфизм. Значение. Методы исследования / Д. В. Леонов, Е. М. Устинов, В. О. Деревянная и др. // Амурский медицинский журнал. - 2017. - № 2 (18). – С. 62-67.

17. Громова, О. А. Возможности применения коэнзима Q10 для лечения заболеваний, сопряженных с дисфункцией митохондрий и хроническим воспалением / О. А. Громова, И. Ю. Торшин, А. Н. Громов // Фармакоэкономика.

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2023. - № 16 (3). – С. 466–480.

18. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Виткина Т.И., Антонюк М.В., Жукова Н.В. К вопросу о митохондриальной дисфункции при хронической обструктивной болезни легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания, 2016. Вып. 60. С. 28-33.

19. Детская пульмонология : национальное руководство ; под ред. Б. М. Блохина. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 960 с.

20. Дифференцировка мезенхимальных мультипотентных стромальных клеток легких при пневмофиброзе / Е. Г. Скурихин, Е. С. Хмелевская, О. В. Першина и др. // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2012. - № 4. - С. 192-199.

21. Дыгай, А. М. Фиброз легких и стволовые клетки: новые подходы лечения / А. М. Дыгай, Е. Г. Скурихин, В. А. Крупин. - Москва: Издательство РАН, 2018. - 200 с.

22. Игнатович, Т. В. Иммунопатогенез фиброза / Т. В. Игнатович, М. М. Зафранская // Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2019. - № 1. - С. 6-17.

23. Иммуноморфологические особенности постинфекционного пневмофиброза у человека при гриппе А/Н1N1 / А. Г. Аникина, О. В. Потапова, А. В. Ковнер и др. // Фундаментальные исследования. – 2014. - № 10. - С. 18-23.

24. Импульсная осциллометрия в диагностике обструкции дыхательных путей среднетяжелой степени выраженности / О. И. Савушкина, А. В. Черняк., Е. В. Крюков и др. // Клиническая практика. - 2018. - Т. 9, № 4. - С. 33–39.

25. Интерстициальная пневмония с аутоиммунными признаками (ИПАП): мультидисциплинарный диагноз в пульмонологии и ревматологии / Л. А. Акулкина, А. А. Щепалина, А. С. Моисеев и др. // Терапевтический архив. – 2023. - № 95 (3). – С. 224–9.

26. Исследование ассоциации полиморфных вариантов гена ариламин-N-ацетилтрансферазы 2 с развитием бронхиальной астмы у детей / Р. Р. Мурзина, А.

С. Карунас, Р. Ф. Гатиятуллин и др. // Практическая медицина. - 2016. - Т. 95, № 3. - С. 33-38.

27. Итоги бронхолегочной дисплазии у детей / С. В. Пичугина, Г. П. Евсеева, С. В. Супрун и др. // Амурский медицинский журнал. - 2018. - № 4 (24). - С. 14-17.

28. Каменева, М. Ю. Оценка эффективности различных способов определения нормальных значений параметров механики дыхания при диагностике рестриктивного типа вентиляционных нарушений / М. Ю. Каменева // Российский семейный врач. - 2014. - № 2. - С. 24–28.

29. 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 // Современные технологии в медицине. – 2017. - № 9 (1). – С. 129–134.

30. Кирюхина, Л. Д. Использование импульсной осциллометрии для оценки функции дыхания при респираторной патологии у детей и взрослых : Методические рекомендации / Л. Д. Кирюхина, Е. А. Антонова, Л. А. Желенина. - СПб, 2003. – 17 с.

31. Кирюхина, Л. Д. Осциллометрия: клиническая значимость и применение / Л. Д. Кирюхина, А. В. Черняк // Пульмонология. - 2023. - Т. 33, № 6. - С. 798–808.

32. Кирюхина, Л. Д. Стандартизация спирометрии: что нового в обновлениях 2019 года. Часть 1 / Л. Д. Кирюхина, П. В. Стручков // Медицинский алфавит. Современная функциональная диагностика. – 2020. - № 1. – С. 9–14.

33. Кирюхина, Л. Д., Стручков П.В. Стандартизация спирометрии: что нового в обновлениях 2019 года. Часть 2 / Л. Д. Кирюхина, П. В. Стручков // Медицинский алфавит. Современная функциональная диагностика. – 2020. - № 2. – С. 10–18.

34. Клемент, Р. Ф. Методологические особенности показателей кривой поток-объем у лиц моложе 18 лет / Р. Ф. Клемент, Н. А. Зильбер //

Пульмонология. - 1994. - № 2. - С. 17-21.

35. Компьютерная томография в оценке формирования различных типов пневмофиброза у больных интерстициальными заболеваниями легких / А. А. Сперанская, Л. Н. Новикова, О. П. Баранова и др. // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015. - № 4. - С. 5-11.

36. Костюк, С. А. Система биотрансформации ксенобиотиков: гены детоксикации / С. А. Костюк // Медицинские новости. – 2020. – № 11. – С. 12–16.

37. Котляров, П. М. Виртуальная бронхоскопия в дифференциальной диагностике рака легкого с воспалительными, фиброзными изменениями / П. М. Котляров // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 6. – С. 748–753.

38. Котляров, П. М. Виртуальная бронхоскопия в уточненной диагностике патологии легких / П. М. Котляров, Е. В. Егорова, В. А. Ребрикова // Трудный пациент. - 2018. - Т. 16, № 11. - С. 50–53.

39. Лебедева, А. И. Экспериментальное моделирование процесса хронического воспаления и фиброза / А. И. Лебедева, С. А. Муслимов, Л. А. Мусина // Биомедицина. – 2013. - № 4. - С. 114–123.

40. Легочный фиброз как проявление системной патологии соединительной ткани / И. А. Чернов, Е. М. Малышева, С. Е. Тимофеев и др. // Медицинская наука и образование Урала. - 2019. - № 2. - С. 66-69.

41. Лутан, В. Патофизиология фиброзных болезней человека / В. Лутан. - Кишинев, 2022. – С. 54-70.

42. Лучевая и морфологическая картина фиброзирующих болезней легких: от ранних признаков до исхода / А. А. Сперанская, Л. Н. Новикова, И. В. Двораковская и др. // Лучевая диагностика и терапия. - 2020. - Т. 11, № 2. - С. 89–98.

43. Макроструктура легких в отдаленный период после COVID-19-ассоциированной пневмонии по данным мультиспиральной компьютерной томографии / П. М. Котляров, Д. Г. Солдатов, И. Д. Лагкуева и др. // Пульмонология. – 2023. - № 33 (6). – С. 772–780.

44. Маркеры фиброзирования при хронической бронхолегочной патологии у детей / И. Е. Смирнов, О. В. Кустова, Т. Е. Сорокина, А. Г. Кучеренко // Российский педиатрический журнал. – 2015. - № 18 (1). – С. 14–20.

45. Марченков, Я. В. Многослойная спиральная компьютерная томография в диагностике заболеваний органов дыхания на догоспитальном этапе / Я. В. Марченков // Вестник современной клинической медицины. - 2012. - Т. 5, Вып. 1. - С. 26-36.

46. Маянский, Н. А. Митохондрии нейтрофилов: особенности физиологии и значение в апоптозе / Н. А. Маянский // Иммунология. - 2004. - Т. 5, № 5. - С. 307-311.

47. Мизерницкий, Ю. Л. Интерстициальные болезни легких у детей: состояние проблемы. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / Ю. Л. Мизерницкий, Н. С. Лев ; под ред. Ю. Л. Мизерницкого. - М. : ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2021. - Вып. 21. - С. 9-20.

48. Мизерницкий, Ю. Л. Клинические аспекты эволюции хронической бронхолегочной патологии: реалии и перспективы / Ю. Л. Мизерницкий // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2018. - Т. 63, № 4. - С. 248–250.

49. Мизерницкий, Ю. Л. Современные проблемы интерстициальных болезней легких у детей / Ю. Л. Мизерницкий, Н. С. Лев // Рос вестн перинатол и педиатр. – 2021. - № 66 (3). – С. 5–11.

50. Нарушение апоптоза нейтрофилов при сепсисе / С.-Ф. Шен, В.-С. Гуан, Дж.-Ф. Ду, Л. В. Пузырева // Инфекция и иммунитет. - 2018. - Т. 8, № 2. - С. 119–126.

51. Нарушения функции внешнего дыхания при различных формах легочной патологии / С. Б. Шустов, И. Г. Куренкова, М. А. Харитонов, К. В. Асямов // Пульмонология. – 2017. - № 27 (3). – С. 410–418.

52. Нарциссов, Р. П. Применение паранитротетразолия фиолетового для количественного цитохимического определения дегидрогеназ лимфоцитов человека / Р. П. Нарциссов // Архив анатомии. – 1969. – № 5. – С. 85-91.

53. Нейтрофил как «многофункциональное устройство» иммунной системы / И. И. Долгушин, Е. А. Мезенцева, А. Ю. Савочкина, Е. К. Кузнецова // Инфекция и иммунитет. - 2019. - Т. 9, № 1. - С. 9–38.

54. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм. Часть 1 / И. В. Нестерова, Н. В. Колесникова, Г. А. Чудилова и др. // Инфекция и иммунитет. - 2017. - Т. 7, № 3. - С. 219–230.

55. Отдаленные респираторные последствия заболеваний органов дыхания, возникших в неонатальном периоде, у недоношенных детей / Е. Б. Павлинова, Е. И. Курмашева, И. А. Киршина и др. // Вестник СУРГУ. Медицина. - 2020. - № 2 (44). - С. 13–19.

56. Перетолчина, Н. П. Роль полиморфизма гена N-ацетилтрансферазы 2 в патологии человека / Н. П. Перетолчина, И. В. Малов, И. Ж. Семинский // Acta biomedica scientifica. – 2021. - № 6 (5). – С. 30-43.

57. Полиморфизм генов глутатионтрансферазы GSTP1 и микросомальной эпоксидгидролазы EPHX1 у курильщиков и при ранних стадиях хронической обструктивной болезни легких / В. А. Невзорова, С. Е. Вахрушева, Т. В. Тилик, М. П. Исаева // Пульмонология. - 2013. - № 1. - С. 32-37.

58. Полиморфизм генов системы детоксикации / И. Н. Фетисова, С. С. Межинский, Т. В. Чаша и др. // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2014. - Т. 19, № 4. - С. 50–58.

59. Полиморфизм генов системы детоксикации у глубоконедоношенных детей с бронхолегочной дисплазией / С. С. Межинский, Н. А. Шилова, Т. В. Чаша и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. - № 63 (10). – С. 658–60.

60. Прогрессирующий легочный фиброз: современное состояние проблемы / Л. А. Акулкина, А. А. Щепалина, И. С. Зубарев и др. // Клиническая фармакология и терапия. – 2024. - № 33 (4). – С. 13-20.

61. Продукция факторов, участвующих в регуляции фиброза, различными типами макрофагов человека» / А. А. Максимова, Е. Я. Шевела, Л. В. Сахно и др. // Медицинская иммунология. - 2020. - Т. 22, № 4. - С. 625-632.

62. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей / Н. А. Геппе, Н. Н. Розина, И. К. Волков, Ю. Л. Мизерницкий // Трудный пациент. – 2009. - № 1-2, Т. 7. – С. 93-97.

63. Респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и взрослых / Е. В. Бойцова, О. Н. Титова, Д. Ю. Овсянников, А. В. Богданова // Пульмонология. – 2017. - № 27 (1). – С. 87–96.

64. Роль трансформирующего фактора роста β в патогенезе фиброза легкого при COVID-19, постковидном синдроме, онкологических и хронических воспалительных заболеваний легких / А. В. Будневский, С. Н. Авдеев, Е. С. Овсянников и др. // Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. - 2024. - Т. 32, № 2. - С. 499–510.

65. Сетко, Н. П. Современные аспекты поиска маркеров чувствительности при действии факторов среды обитания на организм человека (обзор) / Н. П. Сетко, Е. В. Булычева // Оренбургский медицинский вестник. - 2017. - Т. V, № 4 (20). - С. 4-16.

66. Сиротина-Карпова, М. С. Диагностическое значение мультиспиральной компьютерной томографии в оценке исходов бронхолегочной дисплазии у детей / М. С. Сиротина-Карпова, С. В. Пичугина // Дальневосточный медицинский журнал. - 2016. - № 2. - С. 54-57.

67. Смирнов, И. Е. Биомаркеры хронического воспаления при бронхолегочной патологии у детей / И. Е. Смирнов, М. С. Егоров // Российский педиатрический журнал. – 2018. - № 6. - С. 372-378.

68. Современные методы и подходы к изучению апоптоза в экспериментальной биологии / И. В. Кудрявцев, А. С. Головкин, А. В. Зурочка, С. В. Хайдуков // Медицинская иммунология. – 2012. - Т. 14, № 6. - С. 461-482.

69. Сорока, Н. Д. Современное состояние проблемы хронических неспецифических заболеваний органов дыхания у детей / Н. Д. Сорока, О. В. Михайлова, Н. Н. Смирнова // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. – 2015. - № 15. – С. 24-25.

70. Спирометрия. Методическое руководство. - М.: Российское респираторное общество, 2021. - 62 с.

71. Таточенко, В. К. Болезни органов дыхания у детей. Руководство для врачей / В. К. Таточенко. – Москва: Медиабюро Статус Презенс, 2025. - С. 379-381.

72. Титова, О. Н. Пневмофиброз после COVID-19: накопленные знания и сохраняющиеся вопросы / О. Н. Титова, Н. А. Кузубова, А. Г. Козырев // РМЖ. – 2024. - № 1. – С. 25-29.

73. Факторы риска формирования легочной гипертензии у детей с хронической бронхолегочной патологией / Л. И. Агапитов, И. В. Леонтьева, Ю. М. Белозеров, Ю. Л. Мизерницкий // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2015. - Т. 94, № 2. - С. 55-59.

74. Фенотипический состав и хемилюминесцентная активность моноцитов у больных почечно-клеточным раком / А. А. Савченко, А. Г. Борисов, А. А. Модестов и др. // Медицинская иммунология. - 2015. - Т. 17, № 2. - С. 141-150.

75. Фиброз легких как последствие COVID-19. обзор литературы / Д. А. Харагезов, Ю. Н. Лазутин, Э. А. Мирзоян и др. // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 2. – URL: <https://doi.org/10.17513/spno.31592> (дата обращения ***).

76. Хоринко, А. В. Роль нарушения клеточно-матриксных взаимодействий в патогенезе прогрессирования фиброза легких / А. В. Хоринко, Д. Г. Амарантов, П. В. Косарева // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2016. – Т. 5, № 3 С. 84-89.

77. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фиброзным фенотипом: резолюция Междисциплинарного Совета экспертов / С. Н. Авдеев, С. Ю. Чикина, И. Е. Тюрин и др. // Пульмонология. – 2021. - № 31 (4). – С. 505–510.

78. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фенотипом / Л. П. Ананьева, С. Н. Авдеев, И. Е. Тюрин и др.

// Научно-практическая ревматология. - 2020. - Т. 58, № 6. - С. 631–636.

79. Черешнев, В. А. Механизмы развития фиброза при хронических вирусных инфекциях / В. А. Черешнев, Д. С. Гребенников, Г. А. Бочаров // Клиническая патофизиология. - 2016. - № 2. - С. 25-30.

80. Черная, Н. Л. Диагностика ранних нарушений функции внешнего дыхания у детей с бронхиальной астмой по данным импульсной осциллометрии / Н. Л. Черная, О. В. Фомина, И. В. Иванова // Пульмонология. - 2007. - № 4. - С. 62-68.

81. Чушкин, М. И. Использование анкеты госпиталя Святого Георга (SGRQ) для оценки качества жизни у больных, излеченных от туберкулеза легких / М. И. Чушкин, Л. А. Попова, П. В. Стручков // Туберкулез и болезни легких. – 2016. - № 94 (11). – С. 39-43.

82. Шейыхова, С. Ш. Аспекты качества жизни лиц трудоспособного возраста с хроническими неинфекционными заболеваниями органов дыхания / С. Ш. Шейыхова, Т. В. Поздеева, Н. В. Котова // Менеджер здравоохранения. – 2023. - № 4. – С. 76–84.

83. Шуматова, Т. А. Роль полиморфных вариантов генов глутатион-S-трансфераз в патогенезе заболеваний с мультифакториальной направленностью / Т. А. Шуматова, Д. В. Коваленко, Н. Г. Приходченко // Дальневосточный медицинский журнал. - 2023. - № 1. - С. 86-93.

84. Эпидемиологические аспекты врожденных пороков развития бронхолегочной системы у детей Приамурья / Е. И. Яковлев, Г. П. Евсеева, С. В. Пичугина и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2019. - Вып.74. - С. 70–77.

85. Эпидемиологические аспекты хронических болезней мелких бронхов у детей / А. В. Богданова, Ц. В. Зандаков, О. Н. Титова и др. // Вестник современной клинической медицины. - 2015. - Т. 8, Вып. 2. - С. 43–50.

86. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний детей и подростков Хабаровского края / Г. П. Евсеева, Г. Н. Холодок, Н. В. Морозова и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2016. - Вып. 61. - С.31–35.

87. A new insight into the molecular hydrogen effect on coenzyme Q and mitochondrial function of rats / A. Gvozdjaková, J. Kucharská, B. Kura et al. // *Can J Physiol Pharmacol.* – 2020. – Vol. 98 (1). – P. 29-34.
88. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire / P. W. Jones, F. H. Quirk, C. M. Baveystock, P. Littlejohns // *Am Rev Respir Dis.* – 1992. – Vol. 145 (6). – P. 1321-7.
89. Adult bronchopulmonary dysplasia: computed tomography pulmonary findings / P. Wong, C. Murray, J. Louw et al. // *J Med Imaging Radiat Oncol.* – 2011. – Vol. 55 (4). – P. 373-8.
90. Air pollution associated acute respiratory inflammation and modification by GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms: a panel study of healthy undergraduates / X. Zeng, G. Tian, J. Zhu et al. // *Environ Health.* – 2023. – Vol. 22 (1). – P. 14.
91. 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.
92. Association Between NAT2 Polymorphism and Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis / K. Zhu, A. Xu, W. Xia et al. // *Front Oncol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 567762.
93. Barkas, G. I. The Role of Small Airway Disease in Pulmonary Fibrotic Diseases / G. I. Barkas, Z. Daniil, O. S. Kotsiou // *J Pers Med.* – 2023. – Vol. 13 (11). – P. 1600.
94. Board, P. G. Glutathione transferases, regulators of cellular metabolism and physiology / P.G. Board, D. Menon // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. - Vol. 1830, Iss.5. - P. 3267–3288.
95. Can coenzyme Q10 supplementation effectively reduce human tumor necrosis factor- α and interleukin-6 levels in chronic inflammatory diseases? / F. Farsi, J. Heshmati, A. Keshtkar et al. // *Pharmacol Res.* – 2019. – Vol. 148. – P. 104290.
96. Castanheira, F. V. S. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation / F. V. S. Castanheira, P. Kubes // *Blood.* – 2019. – Vol. 133 (20). – P. 2178-2185.

97. Chronic lung tissue deposition of inhaled polyethylene microplastics may lead to fibrotic lesions / W. Jung, M. J. Yang, M. S. Kang et al. // *Toxicol Rep.* – 2025. – Vol. 15. – P. 102111.

98. Coenzyme Q10 alleviates oxidative stress, inflammation and fibrosis via activation of TGF β 1/TNF- α in FCA-Salt hypertensive rats / N. Hossain, S. Shabnam, T. Emran et al. // *Arch Biochem Biophys.* – 2025. – Vol. 769. – P. 110444.

99. Coenzyme Q10 ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by attenuating oxidative stress and NLRP3 inflammation through regulating mitochondrial dynamics / Y. Chen, H. Yang, X. Hu et al. // *International Immunopharmacology.* - 2024. - Vol. 141. - P. 112941.

100. Comparative Efficacy of Nutritional Supplements in Modulating Lung Function and Exercise Capacity in COPD Patients: A Network Meta-Analysis / Y. Zeng, T. He, X. Ma et al. // *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* – 2025. – Vol. 20. – P. 1525-1541.

101. Comparison of two questionnaires which measure the health-related quality of life of idiopathic pulmonary fibrosis patients / C. S. Zimmermann, C. R. Carvalho, K. R. Silveira et al. // *Braz J Med Biol Res.* – 2007. – Vol. 40 (2). – P. 179-87.

102. COVID-19: The potential treatment of pulmonary fibrosis associated with SARS-CoV-2 infection / K. Lechowicz, S. Drozdal, F. Machaj et al. // *J. Clin. Med.* - 2020. - Vol. 9, Iss.6. - Article number: 1917.

103. Diabetes, age, and duration of supplementation subgroup analysis for the effect of coenzyme Q10 on oxidative stress: a systematic review and metaanalysis / G. Hajiluian, J. Heshmati, S. Jafari Karegar et al. // *Complement Med Res.* – 2021. – Vol. 28 (6). – P. 557–70.

104. Diverse Roles of Mitochondria in Immune Responses: Novel Insights Into Immuno-Metabolism / A. Angajala, S. Lim, J. B. Phillips et al. // *Front. Immunol.* – 2018. -Vol. 9. – P. 1605.

105. Dysfunctions of Neutrophils in the Peripheral Blood of Children with Cystic Fibrosis / G. Bakalović, D. Bokonjić, D. Mihajlović // *Biomedicines.* – 2023. – Vol. 11 (6). – P. 1725.

106. Effects of Coenzyme Q10 Level on Clinical Parameters in e Cystic Fibrosis Patients / H. Mozaffari-Khosravi, M. A. Hojjati Kermani, M. Hassanzad et al. // *Int J Pediatr.* – 2019. – Vol. 7 (4). – P. 9285-94.

107. Effects of Coenzyme Q10 on Markers of Inflammation: A Systematic Review and MetaAnalysis / J. Zhai, Y. Bo, Y. Lu et al. // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 12 (1). – E. 0170172.

108. Effects of Endurance Training on the Coenzyme Q Redox State in Rat Heart, Liver, and Brain at the Tissue and Mitochondrial Levels: Implications for Reactive Oxygen Species Formation and Respiratory Chain Remodeling / K. Dominiak, L. Galganski, A. Budzinska et al. // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23 (2). – P. 896.

109. Feero, W. G. Genomics, Personalized Medicine, and Pediatrics / W. G. Feero, A. E. Guttmacher // *Acad. Pediatr.* – 2014. – Vol. 14 (1). – P. 14–22.

110. Gardiner, S. J. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice / S. J. Gardiner, E. J. Begg // *Pharmacol Rev.* – 2006. – Vol. 58 (3). – P. 521-590.

111. GC N5L1, A Mitochondrial Acyltransferase, Confers Protection Against Lung Fibrosis / M. Bueno, B. Mays, S. Shulkowski et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2020. – Vol. 201. – A. 7866.

112. Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet.* – 2020. – Vol. 396. – P. 1204-1222.

113. Harnessing Neutrophil Survival Mechanisms during Chronic Infection by *Pseudomonas aeruginosa*: Novel Therapeutic Targets to Dampen Inflammation in Cystic Fibrosis / B. S. Marteyn, P. R. Burgel, L. Meijer, V. Witko-Sarsat // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2017. – Vol. 7. – P. 243.

114. Homan, T. D. Short- and Long-Term Complications of Bronchopulmonary Dysplasia / T. D. Homan, R. P. Nayak // *Respir. Care.* - 2021. - Vol. 66, Iss.10. - P.1618–1629.

115. Immune mechanisms of pulmonary fibrosis with bleomycin / Y. Ishida, Y. Kuninaka, N. Mukaida, T. Kondo // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24 (4). – P. 3149.

116. Inflammatory signals induce AT2 cell-derived damage-associated transient progenitors that mediate alveolar regeneration / J. Choi, J. E. Park, G. Tsagkogeorga et al. // *Cell Stem Cell*. – 2020. – Vol. 27 (3). – P. 366-82.

117. Kato, K. NADPH oxidases: pathophysiology and therapeutic potential in age-associated pulmonary fibrosis / K. Kato, L. Hecker // *Redox Biol*. – 2020. – Vol. 33. – P. 101541.

118. Kim, H. R. A review of current studies on cellular and molecular mechanisms underlying pulmonary fibrosis induced by chemicals / H. R. Kim, D. Y. Shin, K. H. Chung // *Environ. Health Toxicol*. - 2018. - Vol. 33, Iss. 2. – E. 2018014.

119. Kiryukhina, L. D. Spirometry standardization: what's new in the 2019 updates. Part 1 / L. D. Kiryukhina, P. V. Struchkov // *Medical alphabet. Modern functional diagnostics*. – 2020. – Vol. 9. - No. 1. – P. 9–14.

120. Li, R. Mitochondrial Coenzyme Q Protects Sepsis-Induced Acute Lung Injury by Activating PI3K/Akt/GSK-3 β /mTOR Pathway in Rats / R. Li, T. Ren, J. Zeng // *BioMed Research International*. – 2019. - Nov 13. - Article ID 5240898.

121. Lu, S. C. Glutathione synthesis / S. C. Lu // *Biochim. Biophys. Acta*. - 2013. - Vol. 1830, Iss. 5. - P. 3143–3153.

122. Mannino, D. M. Obstructive and restrictive lung disease and functional limitation: data from the Third National Health and Nutrition Examination / D. M. Mannino, E. S. Ford, S. C. Redd // *J. Intern. Med*. – 2003. – Vol. 254. – P. 540—547.

123. Mantle, D. Coenzyme Q10 and Immune Function: An Overview / D. Mantle, R. A. Heaton, I. P. Hargreaves // *Antioxidants (Basel)*. – 2021. – Vol. 10 (5). – P. 759.

124. Metabolic Disorders in Chronic Lung Diseases / O. Papaioannou, T. Karampitsakos, I. Barbayianni et al. // *Front. Med*. - 2018. - № 4. - P. 246.

125. Mitochondrial Dysfunction as a Pathogenic Mediator of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Idiopathic Pulmonary Fibrosis / S. W. Ryter, I. O. Rosas, C. A. Owen et al. // *Ann Am Thorac Soc*. - 2018. – Vol. 15, Suppl. 4. – P. S266–S272.

126. Mitochondrial Dysfunction: A Common Hallmark Underlying Comorbidity between sIBM and Other Degenerative and Age-Related Diseases / M. Catalán-García, F. J. García-García, P. J. Moreno-Lozano et al. // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9 (5). – P. 1446
127. Mitochondrial Fission-Mediated Lung Development in Newborn Rats With Hyperoxia-Induced Bronchopulmonary Dysplasia With Pulmonary Hypertension. *Front / Y. Dai, B. Yu, D. Ai et al. // Pediatr.* - 2021. – Vol. 8. – P. 619853.
128. Mohamed, H. A. Coenzyme Q10 attenuates inflammation and fibrosis implicated in radiation enteropathy through suppression of NF- κ B/TGF- β /MMP-9 pathways / H. A. Mohamed, R. S. Said // *Int Immunopharmacol.* – 2021. – Vol. 92. – P. 107347.
129. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity / A. Mantovani, M. C. Cassatella, C. Costantini, S. Jaillon // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. - Vol. 11. - P. 519–531.
130. Neutrophils Modulate Fibrogenesis in Chronic Pulmonary Diseases / L. Ding, J. Yang, Ch. Zhang et al. // *Front. Med.* – 2021. – Vol. 8. – P. 2021.
131. Neutrophils: Between Host Defence, Immune Modulation, and Tissue Injury / Ph. Kruger, M. Saffarzadeh, A. N. R. Weber et al. // *PLoS Pathog.* – 2015. – Vol. 11 (3). – E. 1004651.
132. Nuclear glutathione / J. L. García-Giménez, J. Markovic, F. Dasíb et al. // *Biochim. Biophys. Acta.* - 2013. - Vol. 1830, Iss.5. - P.3304–3316.
133. Oxidative stress and pulmonary fibrosis / P. Cheresh, S. J. Kim, S. Tulasiram, D. W. Kamp // *Boichim. Biophys. Acta.* – 2013. - Vol. 1832, Iss. 7. - P. 1028-1040.
134. Pathobiology of Human Disease / L. Murray, R. J. Homer, M. Gulati, E. Herzog // *Pulmonary Fibrosis* ; ed. : Linda M. McManus, Richard N. Mitchell. - Academic Press, 2014. – P. 2636-2653.
135. Persistence of a regeneration-associated, transitional alveolar epithelial cell state in pulmonary fibrosis / Y. Kobayashi, A. Tata, A. Konkimalla et al. // *Nat Cell Biol.* – 2020. – Vol. 22 (8). – P. 934-46.

136. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases / L. Wollin, J. H. W. Distler, E. F. Redente et al. // *Eur Respir J.* – 2019. – Vol. 54 (3). – P. 1900161.

137. Pulmonary Fibrosis in Children / N. Nathan, C. Sileo, G. Thouvenin et al. // *J Clin Med.* – 2019. – Vol. 8 (9). – P. 1312.

138. Pulmonary fibrosis may begin in infancy: from childhood to adult interstitial lung disease / M. Griese, Geoffrey Kurland, Michal Cidon et al. // *Thorax.* – 2024. – Vol. 79. – P. 1162–1172.

139. Pulmonary fibrosis: pathogenesis and therapeutic strategies / J. Wang, K. Li, D. Hao et al. // *MedComm.* – 2024. – Vol. 5 (10). – E. 744.

140. Rangarajan, S. Mitochondrial Dysfunction in Pulmonary Fibrosis / S. Rangarajan, K. Bernard, V. J. Thannickal // *Ann Am Thorac Soc.* – 2017. – Vol. 14, Suppl. 5. – S. 383-388.

141. Redding, G. J. Chronic Suppurative Lung Disease in Children: Definition and Spectrum of Disease / G. J. Redding, E. R. Carter // *Front. Pediatr.* – 2017. – Vol. 5. – P. 30.

142. Ren, T. Mitochondrial Coenzyme Q Protects Sepsis-Induced Acute Lung Injury by Activating PI3K/Akt/GSK-3 β /mTOR Pathway in Rats / T. Ren, J. Zeng // *BioMed Research International.* – 2019. - Vol. 9. – P. 1-9.

143. Rockey, D. C. Fibrosis – A Common Pathway to Organ Injury and Failure / D. C. Rockey, P. D. Bell, J. A. Hill // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372. – P. 1138-49.

144. Role of Coenzyme Q10 in Health and Disease: An Update on the Last 10 Years (2010–2020) / I. Cirilli, E. Damiani, P. V. Dlundla et al. // *Antioxidants.* – 2021. – Vol. 10. – P. 1325.

145. Role of various imbalances centered on alveolar epithelial cell/fibroblast apoptosis imbalance in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis / Q. Wang, Z. Xie, Q. Wu et al. // *Chinese Medical Journal.* – 2021. – Vol. 134 (3). - P. 261-274.

146. Smith, M. L. Update on Pulmonary Fibrosis: Not All Fibrosis Is Created Equally / M. L. Smith // *Arch Pathol Lab Med.* – 2016. – Vol. 140 (3). – P. 221-9.

147. Standardization of Spirometry 2019 Update An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement / B. L. Graham, I. Steenbruggen, M. R. Miller et al. // *Amer.J. of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2019. - Vol. 200, N 8. – P. 77-88.

148. Structural and Functional Lung Impairment in Adult Survivors of Bronchopulmonary Dysplasia / S. Caskey, A. Gough, S. Rowan et al. // *Ann Am Thorac Soc*. – 2016. – Vol. 13 (8). – P. 1262–1270.

149. Structural Pulmonary Abnormalities Still Evident in Schoolchildren with New Bronchopulmonary Dysplasia / E. Ronkainen, M. Perhomaa, L. Mattila et al. // *Neonatology*. – 2017. – Vol. 113 (2). – P. 122–130.

150. Study on Genotyping Polymorphism and Sequencing of N-Acetyltransferase 2 (NAT2) among Al-Ahsa Population / M. A. Zahra, M. Kandeel, S. A. Aldossary, A. Al-Taher // *Biomed. Res. Int*. – 2020. – Vol. 3. – P. 1-9.

151. The association between NAT2 acetylator status and adverse drug reactions of sulfasalazine: a systematic review and meta-analysis / J. Yee, S. M. Kim, J. M. Han et al. // *Sci Rep*. – 2020. – Vol. 10 (1). – P. 3658.

152. The role of glutathione S-transferase P in signaling pathways and S-glutathionylation in cancer / K. D. Tew, Y. Manevich, C. Grek et al. // *Free Radic. Biol. Med*. - 2011. - Vol. 51, № 2. - P. 299–313.

153. Tobacco smoke reduces viability in human lung fibroblasts: protective effect of glutathione S-transferase P1 / T. Ishii, T. Matsuse, H. Igarashi et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol*. - 2001. - Vol. 280, № 6. - P. 1189–1195.

154. Tracing the origin of alveolar stem cells in lung repair and regeneration / K. Liu, X. Meng, Z. Liu et al. // *Cell*. – 2024. – Vol. 187 (10). – P. 2428-45.

155. Understanding the Short- and Long-Term Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmon / J. Y. Islam, R. L. Keller, J. L. Aschner et al. // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2015. – Vol. 192 (2). – P. 134-56.

156. Wilson, M. S. Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation / M. S. Wilson, T. A. Wynn // *Mucosal Immunol*. - 2009. - Vol. 2, Iss. 2. - P. 103–121.

157. Wynn, T. A. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis / T. A. Wynn, K. M. Vannella // *Immunity*. – 2016. – Vol. 44 (3). – P. 450-462.
158. Zhang, Y. Cellular and molecular mechanisms in idiopathic pulmonary fibrosis / Y. Zhang, J. Wang // *Adv Respir Med*. – 2023. – Vol. 91 (1). – P. 26-48.

ПРИЛОЖЕНИЯ

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Оценка качества жизни с использованием респираторного опросника Святого Георгия.

Опроснику для больных с респираторными заболеваниями
госпиталя Святого Георгия (v 2.2)

Вам нужно выбрать один ответ на каждое предложение:

1. В течение прошлого года у меня был кашель:

Часто

Иногда

Редко

Однократно

Нет

2. В течение прошлого года у меня отделялась мокрота:

Часто

Иногда

Редко

Однократно

Нет

3. В течение прошлого года у меня была одышка:

Часто

Иногда

Редко

Однократно

Нет

4. В течение прошлого года у меня бывали приступы хриплого дыхания:

Часто

Иногда

Редко

Однократно

Нет

5. Сколько тяжелых или очень неприятных приступов или обострений заболевания дыхательной системы у Вас было в течение прошлого года? Если тяжелых приступов не было, сразу переходите к вопросу 7.

Более 3 приступов

3 приступа

2 приступа

1 приступ

Ни одного приступа

6. Сколько длился самый тяжелый приступ?

Неделю или больше

3 дня и более

1-2 дня

Менее суток

7. Сколько, в среднем, в неделю у Вас было дней, когда Вас не беспокоили органы дыхания (когда заболевание дыхательной системы проявлялось мало) в течение прошлого года?

Благоприятных дней не было

1-2 благоприятных дня

3-4 благоприятных дня

Почти все дни были благоприятными

Все дни были благоприятными

8. Если у Вас бывает выделение мокроты, больше ли оно по утрам?

Нет / Да

9. Как бы Вы описали состояние Вашей дыхательной системы?

Это главная моя проблема

Создает мне довольно много проблем

Создает мне немного проблем

Не создает проблем

10. Когда Вы работали, пришлось ли вам уйти с работы (на пенсию) раньше из-за заболевания органов дыхания?

Проблемы с легкими заставили меня прекратить работать

Проблемы с легкими мешают моей работе или заставили меня поменять работу

Проблемы с легкими не влияют на мою работу

11. Вопросы о видах деятельности, которые в настоящее время обычно вызывают у Вас одышку

В покое сидя или лежа

При умывании или одевании

При ходьбе по дому

При ходьбе по ровной местности

При подъеме на один лестничный пролет

При подъеме в гору, на возвышенность, холм

При занятиях спортом или подвижными играми

12. Дополнительные вопросы о кашле и одышке, беспокоящих Вас в последнее время:

Кашель причиняет мне боль

Я устаю от кашля

Я задыхаюсь, когда разговариваю

Я задыхаюсь, когда наклоняюсь

Кашель или одышка мешают мне спать

Я быстро утомляюсь, теряю силы

13. Вопросы о других проблемах, доставляемых Вам заболеванием дыхательной системы в последнее время:

Мой кашель или проблемы с дыханием смущают меня на людях

Мое заболевание дыхательной системы причиняет неудобства моей семье, друзьям или соседям

Я пугаюсь или даже паникую, когда не могу продышаться, перевести дыхание

Я чувствую, что не могу контролировать мое заболевание дыхательной системы

Я не ожидаю улучшения течения своего заболевания дыхательной системы

Я стал обессиленным или инвалидом из-за этого заболевания

Физические нагрузки небезопасны для меня

Мне кажется, что все действия требуют слишком много усилий

14. Вопросы о Вашем лечении.

Если Вы не получаете лечения по заболеванию органов дыхания, то переходите сразу к вопросу 15.

Мое лечение не особенно мне помогает

Я стесняюсь принимать лекарства, пользоваться ингаляторами в присутствии других людей

Лечение вызывает у меня неприятные побочные эффекты (дополнительные проблемы со здоровьем)

Мое лечение нарушает мой привычный образ жизни

15. Вопросы о том, как Ваше дыхание может мешать Вашей повседневной деятельности.

Мне требуется много времени, чтобы вымыться или одеться

Я не могу принимать ванну или душ, либо на это уходит много времени

Я хожу медленнее других людей или периодически останавливаюсь, чтобы отдохнуть

Работа, такая как работа по дому, занимает у меня много времени, или мне приходится останавливаться, чтобы отдохнуть

сли я поднимаюсь на один пролет лестницы, то мне приходится идти медленно или

останавливаться

Если я тороплюсь, или иду быстро, то мне приходится останавливаться или идти медленнее

Из-за проблем с дыханием мне тяжело идти в гору, нести что-либо вверх по лестнице, заниматься легкой работой в саду или огороде (например, прополкой), танцевать

Из-за проблем с дыханием мне трудно носить тяжести, вскапывать грядки или сгребать снег, бегать трусцой или быстро ходить (8 км/час), играть в теннис или плавать

Из-за проблем с дыханием мне трудно выполнять очень тяжелую ручную работу, бегать, ездить на велосипеде, быстро плавать или заниматься соревновательными видами спорта

16. Мы хотели бы узнать, как заболевание дыхательной системы обычно влияет на Вашу повседневную жизнь:

Поставьте напротив каждого предложения да или нет:

Из-за заболевания органов дыхания Я не могу заниматься спортом или подвижными играми

Из-за заболевания органов дыхания Я не могу ходить куда-либо для развлечений и отдыха

Из-за заболевания органов дыхания Я не могу выходить из дома за покупками

Из-за заболевания органов дыхания Я не могу делать работу по дому

Из-за заболевания органов дыхания Я не могу отойти далеко от кровати или стула

17. Выберите предложение, которое лучше всего описывает влияние легочного заболевания на Вашу жизнь:

Я могу делать все, что мне нравится

Я вынужден прекратить одно-два дела, которыми мне хотелось заниматься

Не позволяет большинство дел, которыми мне бы хотелось заниматься

Я вынужден прекратить заниматься всем, чем бы мне хотелось заниматься

Алгоритм подсчета результатов

Итог.

Вычислены три компонентных оценки: симптомы, активность, влияние. Можно вычислить единую оценку итога.

Принцип вычисления.

Каждый ответ вопросника имеет уникальное эмпирически вычисленное значение.

Минимально низкое

возможное значение является нулем, а максимально высокое равно 100.

Каждый компонент Вопросника подсчитывается отдельно в три приема.

1. Суммируется значение всех пунктов с положительными ответами.
2. Значение пропущенных пунктов вычитается из максимально возможного значения для каждого компонента. Значение всех пропущенных пунктов вычитается из максимально возможного значения оценки общего итога.
3. Оценка вычисляется делением суммированного значения на максимально возможное значение для этого компонента, результат выражается в процентах:

$$\text{Оценка} = \frac{\text{Суммированное значение положительных пунктов в этом компоненте}}{\text{Сумма значений всех пунктов в этом компоненте}} \times 100$$

Оценка итога вычислена аналогичным способом:

$$\text{Оценка} = \frac{\text{Суммированное значение положительных пунктов в Вопроснике}}{\text{Сумма значений всех пунктов в Вопроснике}} \times 100$$

Сумма максимально возможного значения для каждого компонента и итога:

Симптомы	662,5;
Активность	1209,1;
Влияние	2117,8;
Итог	3989,4.

(Примечание: приведенные данные - это максимально возможные значения, которые могли быть получены для возможного наихудшего состояния пациента).

Следует отметить, что Вопросник запрашивает единственный ответ на вопросы 1-7, 9 - 10 и 17. Если по одному из этих вопросов дан многокомпонентный ответ, то затем вычисляется среднее значение, приемлемое для положительных ответов на этот вопрос.

Компонент симптомов.

Он вычисляется из суммированных значений положительных ответов на 1 - 8 вопросы.

Компонент активности.

Он вычисляется из суммированных значений положительных ответов на вопросы 11 и 15.

Компонент влияния.

Он вычисляется из суммированных значений положительных ответов на вопросы 9-10, 12-14, 16-17.

оценка ИТОГА.

Оценка итога вычислена суммированием всех положительных ответов в Вопроснике и выражает результат как процент общего значения для Вопросника (как показано выше).

Обработка пропущенных пунктов.

Лучше чтобы не было пропущенных пунктов и любая потеря пунктов - это дефект экспериментатора, а не пациента.

Симптомы.

Компонент симптомов допускает максимум 2 пропущенных пункта. Значение пропущенного пункта вычитается из общего возможного значения компонента симптомов (662,5) и из значения итога (3989,4).

Активность.

Компонент активности допускает не более 4-х пропущенных пунктов. Значение пропущенных пунктов вычитается из общего возможного значения для компонента активности (1209,1) и из значения итога (3989,4).

Влияние.

Компонент влияния допускает не более 6 пропущенных пунктов. Значение пропущенных пунктов вычитается из общего возможного значения для компонента влияния (2117,8) и из значения итога (3989,4).