

УДК 616.24-002.17-053.2:616-073.173

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-23-31

## ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ С ПНЕВМОФИБРОЗОМ

Е.В.Книжникова, Г.П.Евсеева, В.В.Полубарцева, С.В.Пичугина, С.В.Ануреев, С.В.Супрун, О.А.Лебедько

*Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1*

**РЕЗЮМЕ. Введение.** В основе патогенеза большинства хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) у детей лежит длительно текущий воспалительный процесс, часто приводящий к формированию в структурно измененной ткани пневмофиброза, который требует динамического наблюдения за пациентами, в том числе с исследованием функции внешнего дыхания. **Цель.** Оценить показатели функции внешнего дыхания у детей с хронической бронхолегочной патологией, сопровождающейся пневмофиброзом. **Материалы и методы.** Проведено обследование 84 детей с ХНЗЛ. Основную группу составили 45 детей с ХНЗЛ, сопровождаемыми явлениями пневмофиброза (бронхолегочная дисплазия, врожденные пороки развития легких, хронический бронхит, постпневмонический фиброз). Группу сравнения составили 39 детей с ХНЗЛ без пневмофиброза. Средний возраст детей составил  $9,3 \pm 0,48$  лет. Пациентам выполнена мультиспиральная компьютерная томография легких с программой виртуальной бронхоскопии и внутривенным болюсным контрастированием. Оценка функции внешнего дыхания производилась методом спирометрии. **Результаты.** У пациентов в период ремиссии средние значения вентиляционной способности легких в обеих группах находились в пределах условно должных величин. Тем не менее, у пациентов с фиброзными изменениями нарушение функции легких выявлялось в 2 раза чаще, чем у детей с ХНЗЛ без пневмофиброза (35,5 и 15,4%, соответственно,  $p < 0,05$ ). Рестриктивные нарушения вентиляции диагностированы только в группе пациентов с пневмофиброзом. У детей с пневмофиброзом риск снижения вентиляционной способности значительно выше, чем у детей с ХНЗЛ без пневмофиброза ( $OR=3,04$ ,  $95\%CI$  1,049–8,78). **Заключение.** Полученные данные могут служить предпосылкой к дальнейшей разработке прогнозирования характера течения заболевания, выделения «групп риска» по развитию фиброзных изменений для персонализированного подхода к лечению и диспансерному наблюдению пациентов с ХНЗЛ.

*Ключевые слова:* дети, функция внешнего дыхания, хронические неспецифические заболевания легких, пневмофиброз.

## INDICATORS OF LUNG FUNCTION IN CHILDREN WITH CHRONIC NONSPECIFIC LUNG DISEASES WITH PULMONARY FIBROSIS

E.V.Knizhnikova, G.P.Evseeva, V.V.Polubartseva, S.V.Pichugina, S.V.Anureev, S.V.Suprun, O.A.Lebed'ko

*Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation*

**SUMMARY. Introduction.** The pathogenesis of most chronic nonspecific lung diseases (CNSLD) in children is based on a long-term inflammatory process, often leading to the formation of pulmonary fibrosis in the structurally altered tissue, which requires dynamic monitoring of patients, including the study of lung function. **Aim.** To assess the indicators of the lung function in children with chronic bronchopulmonary pathology accompanied by pulmonary fibrosis. **Materials and**

### Контактная информация

Елена Владимировна Книжникова, научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: 1904lenok@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Elena V. Knizhnikova, Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnosis Group, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: 1904lenok@mail.ru

### Для цитирования:

Книжникова Е.В., Евсеева Г.П., Полубарцева В.В., Пичугина С.В., Ануреев С.В., Супрун С.В., Лебедько О.А. Показатели функции внешнего дыхания у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких с пневмофиброзом // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.84. С.23–31 DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-23-31

### For citation:

Knizhnikova E.V., Evseeva G.P., Polubartseva V.V., Pichugina S.V., Anureev S.V., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. Indicators of lung function in children with chronic nonspecific lung diseases with pulmonary fibrosis. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (84):23–31 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-84-23-31

**methods.** 84 children with CNSLD were examined. The main group consisted of 45 children with CNSLD with pulmonary fibrosis (bronchopulmonary dysplasia, congenital malformations of the lungs, chronic bronchitis, and post pneumonia fibrosis). The comparison group consisted of 39 children with CNSLD without pulmonary fibrosis. The average age of children in the study groups was  $9,3 \pm 0,48$  years. The patients underwent multispiral computed tomography of the lungs with a virtual bronchoscopy program and intravenous bolus contrast enhancement. Evaluation of lung function was carried out by spirometry. **Results.** In patients in remission, the average values of the ventilation capacity of the lungs in both groups were within the predicted values. However, in patients with fibrotic changes, pulmonary dysfunction was detected 2 times more often than in children with CNSLD without pulmonary fibrosis (35.5% and 15.4%, respectively,  $p < 0.05$ ). Restrictive ventilation disorders were diagnosed only in the group of patients with pulmonary fibrosis. In children with pulmonary fibrosis, the risk of reduced ventilation capacity is significantly higher than in children with CNSLD without pulmonary fibrosis (OR=3.04, 95% CI 1.049–8.78). **Conclusion.** The data obtained can serve as a prerequisite for further development of predicting the nature of the course of the disease, identifying “risk groups” for the development of fibrotic changes for a personalized approach to the treatment and follow-up of patients with CNSLD.

*Key words:* children, chronic nonspecific lung diseases, lung function, pulmonary fibrosis.

Хронические формы патологии легких и бронхов у детей являются актуальной проблемой педиатрии, их частота в последние годы нарастает, а клинические проявления характеризуются тяжестью течения и ранней инвалидизацией пациентов [1–3]. В основе патогенеза большинства хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) у детей лежит длительно текущий воспалительный процесс, часто приводящий к формированию пневмофиброза в структурно измененной ткани легких и бронхов вследствие врожденных дефектов или других причин [1, 4]. 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 [5]. Фиброзирование легочной ткани – процесс необратимый, который можно только предупредить или приостановить на ранних стадиях [6]. Диагностировать пневмофиброз, 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 [7].

Внедрение в клиническую практику мультиспиральной компьютерной томографии и разработка программы 3D реконструкции трахеобронхиальной системы с возможностью просмотра ее внутренней поверхности в режиме реального времени – виртуальной бронхоскопии, расширило клинические перспективы в диагностике и дало возможность детально охарактеризовать морфологию изменений бронхолегочной системы. Исследование способно выявлять одиночные очаги в легочной ткани, имеющие размеры от 2 мм (при рентгенографии или флюорографии эти размеры должны превышать 10 мм) и нередко служит единственным проявлением патологического процесса [8, 9].

Вследствие этого увеличилась частота выявления

локального пневмофиброза у детей с врожденными пороками развития легких (ВПРЛ), при бронхолегочной дисплазии недоношенных новорожденных детей, у которых в исходе пневмофиброза (пневмосклероз) выявлялся в 15-52% случаев, а также у детей, у которых «неожиданно», при поступлении в клинику с диагнозом «Внебольничная пневмония» был диагностирован локальный пневмофиброз [10, 11]. В настоящих условиях исследователи отмечают, что варианты течения повреждения легких при коронавирусной инфекции в дальнейшем могут предопределять неблагоприятный прогноз в отношении развития пневмофиброза [12]. Значимость наличия локального фиброза для легочного здоровья у детей с ХНЗЛ не до конца изучена.

Развитию и прогрессированию легочного фиброза у части детей с ХНЗЛ могут способствовать выраженные нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) и наоборот, пневмофиброз вызывает снижение вентиляционно-энергетических резервов [13]. Знание показателей ФВД важно как для установки диагноза и определения степени тяжести заболевания, так и для выбора персонализированных лечебных программ. Наиболее востребованным и доступным методом для исследования ФВД как у взрослых, так и у детей остается спирометрия – регистрация кривой поток-объем форсированной жизненной емкости легких, однако в педиатрической практике имеются особенности ее проведения и оценки полученных результатов, когда при диагностике нарушений акцент делается не на снижении объема форсированного выдоха за первую секунду, а на анализе всей кривой с учетом всех скоростных показателей [14, 15]. Нами не встречено исследований спирометрических параметров у педиатрических пациентов с ХНЗЛ и пневмофиброзом, что определило цель нашего исследования.

Цель исследования – оценить показатели ФВД у детей с хронической бронхолегочной патологией, сопровождающейся пневмофиброзом.

#### Материалы и методы исследования

В клинике Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ Омид проведено обследование 45 детей с ХНЗЛ

с пневмофиброзом. Основную группу составили дети с ХНЗЛ с пневмофиброзом как исход бронхолегочной дисплазии – 9 детей (20%), с ВПРЛ – 16 детей (35,5%), хроническим бронхитом – 16 детей (35,5%), постпневмоническим фиброзом – 4 ребенка (8,8%). Критерии исключения: дети с бронхиальной астмой, муковисцидозом, специфическими заболеваниями легких, возраст до 5 лет. Группу сравнения составили 39 детей с ХНЗЛ без пневмофиброза: 12 детей (30,7%) с ХНЗЛ как исход бронхолегочной дисплазии, 20 детей (51,2%) с ВПРЛ, 7 детей (17,9%) с хроническим бронхитом без пневмофиброза. Средний возраст у детей исследуемых групп составил  $9,3 \pm 0,5$  лет. Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по полу и возрасту. Исследования проведены с учетом требований Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 года и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом МЗ РФ №200 от 01.04.2016. Дизайн исследования одобрен решением Этического комитета Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД, получено информированное согласие родителей всех детей на участие в исследовании.

Пациентам выполнено динамическое клинико-лабораторное обследование с проведением мультиспиральной компьютерной томографии легких с программой виртуальной бронхоскопии и внутривенным болюсным контрастированием (по показаниям) на томографе Toshiba Aquilion 64 с техпараметрами: 100 кВ и 120 мАс, коллимацией  $64 \times 0,5$  мм, временем оборота трубки 0,35 сек, с обработкой на рабочей станции Vitrea с программным обеспечением для ВБ.

Оценка ФВД производилась методом спирометрии на аппарате MasterScreen (Германия) с соблюдением требованием стандартов Европейского респираторного общества и Американского торакального общества [16]. Критерии исключения: острые проявления заболевания, прием бронхорасширяющих препаратов перед исследованием (с учетом длительности бронхолитического действия препарата).

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  $ОФВ_1$ , при этом второй по величине  $ОФВ_1$  не должен был быть меньше, чем наилучший, 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); объем форсированного выдоха за первую секунду ( $ОФВ_1$ ); 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  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ . Полученные показатели сопоставляли с должными значениями в соответствии с возрастом, ростом и полом ребенка [17].

Изменения ФВД определяли как обструктивные при  $ЖЕЛ > 80\%$ ,  $ОФВ_1 < 70\%$ ; как рестриктивные – при  $ЖЕЛ < 80\%$ ,  $ОФВ_1 > 70\%$ ; рестриктивно-обструктивные – при  $ЖЕЛ < 80\%$ ,  $ОФВ_1 < 70\%$  [18]. Для исследования обратимости обструкции использовалась проба с ингаляционным бронходилататором (беродуал) и оценивалось его влияние на показатели кривой поток-объем [14].

Полученные данные подвергали статистической обработке и анализу с помощью программ Statistica 10.0 и Excel 2007. Проверку на нормальность распределения статистических показателей проводили путем построения гистограмм, а также с использованием критерия Шапиро–Уилка. Результаты параметрических методов обработки представлены как среднее значение и его ошибка ( $M \pm m$ ). Статистическая значимость различий определялась с помощью t-критерия Стьюдента. Для оценки относительного риска использовался показатель отношения шансов. Критический уровень значимости ( $p$ ) в работе принимался менее или равной 0,05.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Сравнение средних значений показателей спирометрии у детей с ХНЗЛ представлено в таблице 1.

Оценка результатов исследования ФВД свидетельствует о том, что средние значения вентилиционной способности легких в обеих группах находились в пределах условно должных величин. Тем не менее, у пациентов с фиброзными изменениями нарушение функции легких выявлялось в 2 раза чаще, чем у детей с ХНЗЛ без пневмофиброза (35,5 и 15,4%, соответственно,  $p < 0,05$ ).

Обструктивных нарушений вентилиции легких у обследованных детей не выявлено. В 15% случаев диагностированы нарушения легочной вентилиции по типу изолированных рестриктивных нарушений ( $ЖЕЛ < 70\%$ ; при нормальных значениях  $ОФВ_1$ ,  $ОФВ_1/ЖЕЛ$ ). Рестриктивные нарушения вентилиции обусловлены процессами, ограничивающими наполнение легких воздухом, в том числе вследствие нарушений, связанных с изменениями эластичности легочной ткани из-за фиброза легких [14, 19].

Таблица 1

Частота и структура осложнений беременности в исследуемых группах

Показатели, % долж.	ХНЗЛ с пневмофиброзом (n=45)	ХНЗЛ без пневмофиброза (n=39)	Должные величины [17]
ЖЕЛ	83,70±2,67	85,67±4,95	79,30-112,60
ФЖЕЛ	85,22±2,98	81,47±5,12	78,10-113,30
ОФВ <sub>1</sub>	92,48±2,77	87,9±5,55	78,10-113,60
ПОС	84,99±3,10	93,70±6,84	72,00-117,00
МОС <sub>25</sub>	84,13±3,50	86,66±7,50	71,70-117,20
МОС <sub>50</sub>	83,7±4,50	79,45±5,50	71,50-117,30
МОС <sub>75</sub>	93,20±6,33	74,95±7,50	61,20-123,60

Деление спирограммы на обструктивный и рестриктивный тип относительно условно, так как при многих заболеваниях отмечаются сочетанные нарушения. Смешанные нарушения легочной вентиляции развиваются при процессах, вызывающих сочетанное снижение легочных объемов и сужение просвета дыхательных путей. Нарушения вентиляции, которые носили умеренно выраженный обструктивно-рестриктивный характер и характеризовались снижением ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, диагностированы у 17,7% детей с пневмофиброзом и у 15,4% пациентов с ХНЗЛ без пневмофиброза.

Статистический анализ показал, что у детей с пнев-

мофиброзом риск снижения вентиляционной способности значительно выше, чем у детей с ХНЗЛ без пневмофиброза (OR=3,04, 95%CI 1,049–8,78).

Анализ параметров механики дыхания у детей в зависимости от нозологических форм ХНЗЛ не зарегистрировал значимого снижения вентиляционной способности у пациентов с постпневмоническим пневмофиброзом. Чаще всего (24,4% случаев) умеренные нарушения смешанного характера наблюдались у детей с ВПРЛ (p<0,05), для которых было характерно снижение ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ПОС и изменения бронхиальной проходимости на уровне крупных и средних бронхов (рис.).

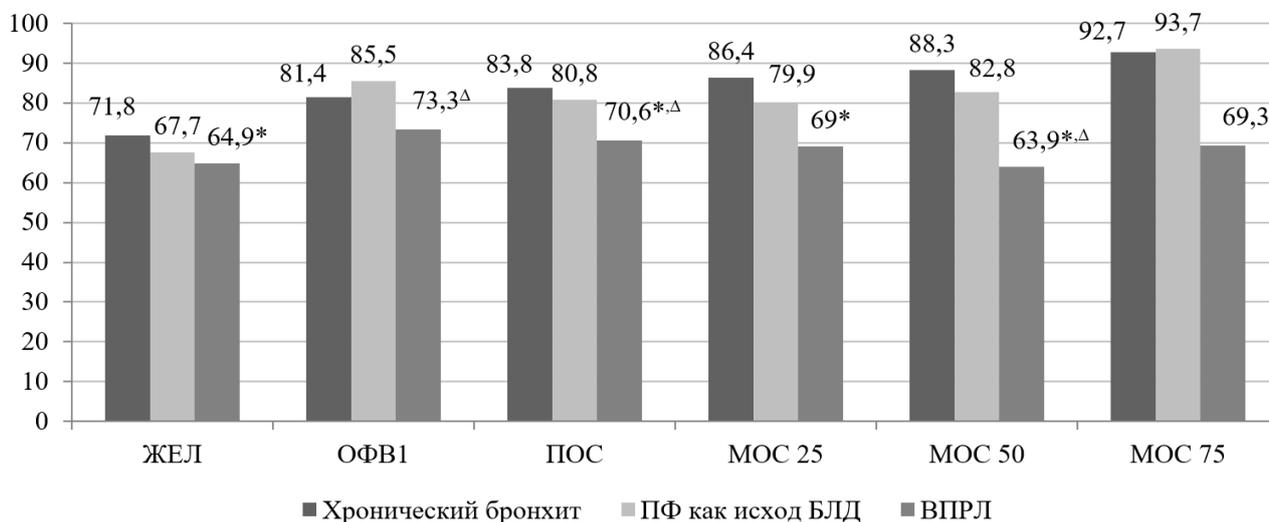


Рис. Средние значения показателей функции внешнего дыхания (в % долж.) у детей с пневмофиброзом в зависимости от нозологической формы ХНЗЛ.

Примечание: \* – p<0,05 между группами «хронический бронхит – ВПРЛ»; <sup>Δ</sup> – p<0,05 между группами «пневмофиброз (ПФ) как исход бронхолегочной дисплазии (БЛД) – ВПРЛ»

При сравнении средних значений показателей спирографии у детей с ВПРЛ с фиброзными изменениями

и без таковых, так же выявлены статистически значимые различия (табл. 2).

Таблица 2

Показатели спирометрии у детей с ВПРЛ с пневмофиброзом и без фиброзных изменений (M±m)

Показатели, % долж.	ВПРЛ с пневмофиброзом (n=16)	ВПРЛ без пневмофиброза (n=20)	p
ЖЕЛ	64,99±3,47	87,54±2,29	<0,001
ОФВ <sub>1</sub>	73,25±5,25	90,73±6,34	<0,05
ПОС	70,57±1,34	95,01±4,97	<0,001
МОС <sub>25</sub>	69,00±7,70	86,42±4,95	>0,05
МОС <sub>50</sub>	63,90±6,87	83,06±5,84	<0,05
МОС <sub>75</sub>	69,33±1,95	75,38±1,54	<0,05

Изменения ФВД у детей с ВПРЛ с локальным характером фиброза легких носили умеренно выраженный обструктивно-рестриктивный характер. Уточнение степени обратимости обструктивного процесса в исследуемых группах выявило у 50% детей с ВПРЛ со смешанным типом нарушения вентиляции частично обратимую обструкцию, где прирост ОФВ<sub>1</sub> составил 6-8% от исходной. Оценка риска снижения вентиляционной способности у детей с ВПРЛ с наличием локального пневмофиброза показала, что риск в этой группе в 2 раза выше, чем у детей других обследованных групп (OR=2,148, 95% CI 1,110–4,157).

Хронические заболевания легких при длительном течении постепенно приводят к вовлечению в патологический процесс паренхимы легких, что безусловно отражается на спирографических показателях с появлением признаков рестрикции на фоне ранее имеющих обструктивных признаков [20]. Известно, что 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 [21, 22].

Существуют существенные доказательства того, что функция легких, измеренная в детстве, является предиктором более поздней функции легких и клинических заболеваний во взрослом возрасте, что ухудшает качество жизни пациентов и требует значительных финансовых затрат для достижения контроля над течением болезни [23, 24].

Таким образом, даже в периоде ремиссии у детей с ХНЗЛ выявляются нарушения ФВД, более значимые для пациентов с наличием пневмофиброза. Наиболее характерными показателями, отражающими нарушение спирометрических показателей у детей с ХНЗЛ старше 5 лет является снижение ЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ПОС и изменения бронхиальной проходимости на уровне

крупных и средних бронхов. При умеренном снижении ЖЕЛ у детей с пневмофиброзом и условно нормальном среднем значении ОФВ<sub>1</sub> зарегистрировано снижение ПОС, МОС<sub>25-75</sub>. Данные изменения свидетельствуют о наличии нарушения проходимости бронхиального дерева за счет фиброзной модификации и реконструкции бронхов. Наличие рестриктивного паттерна нарушений можно использовать как функциональный маркер для более углубленного обследования пациентов с ХНЗЛ для выявления ремоделирования бронхолегочных структур. Полученные данные могут служить предпосылкой к дальнейшей разработке прогнозирования характера течения заболевания, выделения «групп риска» по развитию фиброзных изменений для персонализированного подхода к лечению и диспансерному наблюдению пациентов с ХНЗЛ.

Тот факт, что функциональная возможность легких на всю дальнейшую жизнь определяется в молодом возрасте и способна повлиять на последующие развития заболеваний легких, подчеркивает необходимость своевременно выделять группы риска с формирующимися необратимыми процессами в ткани легкого. Одним из таких подходов является персонализированный подход к оценке ФВД у детей с ХНЗЛ, сопровождаемыми фиброзными изменениями легочной ткани, которые, на наш взгляд, пока остаются без должного внимания.

**Конфликт интересов**

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

**Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest

**Источники финансирования**

Исследование проводилось без участия спонсоров

**Funding Sources**

This study was not sponsored

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Козлов В.К., Лебедько О.А., Пичугина С.В., Сиротина-Карпова М.С., Евсева Г.П., Гандуров С.Г. Актуальные вопросы хронических неспецифических заболеваний легких у детей // Вопросы практической педиатрии. 2019.

Т.14, №3. С.22–31. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-3-22-31>

2. Яковлев Е.И., Евсеева Г.П., Пичугина С.В., Гандуров С.Г., Книжникова Е.В., Козлов В.К., Супрун С.В., Галянт О.И., Ракицкая Е.В., Лебедько О.А. Эпидемиологические аспекты врожденных пороков развития бронхолегочной системы у детей Приамурья // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.74. С.70–77 <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-74-70-77>

3. Богданова А.В., Зандаков Ц.В., Титова О.Н., Бойцова Е.В., Голобородько М.М. Эпидемиологические аспекты хронических болезней мелких бронхов у детей // Вестник современной клинической медицины. 2015. Т.8, Вып. 2. С.43–50.

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

5. Wuys W.A., Agostini C., Antoniou K.M., Bouros D., Chambers R.C., Cottin V., Egan J.J., Lambrecht B.N., Lories R., Parfrey H., Prasse A., Robalo-Cordeiro C., Verbeken E., Verschakelen J.A., Wells A.U., Verleden G.M. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target // Eur. Respir. J. 2013. Vol.41, Iss.5. P.1207–1218. <https://doi.org/10.1183/09031936.00073012>

6. Пустоветова М. Г., Чикинев Ю. В., Пионтковская К. А., Дробязгин Е. А., Самсонова Е. Н. Особенности патогенеза фиброобразования при буллезной болезни легких // Медицина и образование в Сибири. 2014. №5. 35.

7. Мизерницкий Ю.Л., Лев Н.С. Современные проблемы интерстициальных болезней легких у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021. Т.66, №3. С.5–11. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-3-5-11>

8. Котляров П.М., Е.В.Егорова, В.А.Ребрикова. Виртуальная бронхоскопия в уточненной диагностике патологии легких // Трудный пациент. 2018. Т.16, №11. С.50–53. <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10031>

9. Сперанская А.А., Новикова Л.Н., Баранова О.П., Двораковская И.В., Каменева М.Ю., Амосова Н.А. Компьютерная томография в оценке формирования различных типов пневмофиброза у больных интерстициальными заболеваниями легких // Вестник рентгенологии и радиологии. 2015. № 4. С.5–11. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2015-0-4-5-11>

10. Павлинова Е.Б., Сахипова Г.А. Клинико-функциональные исходы бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей // Медицина. 2018. №3. С.107–124. <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2018-6-3-107-124>

11. Козлов В.К., Лебедько О.А., Пичугина С.В., Сиротина-Карпова М.С., Евсеева Г.П., Гандуров С.Г. Актуальные вопросы хронических неспецифических заболеваний легких у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Вып.70. С.15–25. [https://doi.org/10.12737/article\\_5c1261553e3636.04058413](https://doi.org/10.12737/article_5c1261553e3636.04058413)

12. Винокуров А.С., Зюзя Ю.Р., Юдин А.Л. Эволюция изменений в легких по данным КТ при динамическом наблюдении пациентов с COVID-19 в ранние сроки // Лучевая диагностика и терапия. 2020. Т.11, №2. С.76–88. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-2-76-88>

13. Якис О.В., Карзилов А.И., Тетенев Ф.Ф., Бодрова Т.Н., Месько П.Е., Калинина О.В. Интегральные показатели биомеханики дыхания у больных хроническим необструктивным бронхитом в сочетании с пневмофиброзом // Фундаментальные исследования. 2012. №12. С.411–413. URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30919>

14. Спирометрия. Методическое руководство. М.: Российское респираторное общество, 2021. 62 с. URL: <https://www.spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>

15. Лукина О.Ф. Особенности исследования функции внешнего дыхания у детей и подростков // Практическая пульмонология. 2017. №4. С.39–44. EDN: YUSGSG

16. Graham B. L., Steenbruggen I., Miller M. R. Barjaktarevic I.Z., Cooper B.G., Hall G.L., Hallstrand T.S., Kaminsky D.A., McCarthy K., McCormack M.C., Oropez C.E., Rosenfeld M., Stanojevic S., Swanney M.P., Thompson B.R. Standardization of Spirometry 2019 Update An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2019. Vol.200. Iss.8. P.e70–e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>

17. Клемент Р.Ф., Зильбер Н.А. Методологические особенности показателей кривой поток-объем у лиц моложе 18 лет // Пульмонология. 1994. №2. С.17–21.

18. Mannino D.M., Ford E.S., Redd S.C. Obstructive and restrictive lung disease and functional limitation: data from the Third National Health and Nutrition Examination // J. Intern. Med. 2003. Vol.254. P.540-547 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2003.01211.x>

19. Каменева М. Ю. Оценка эффективности различных способов определения нормальных значений параметров механики дыхания при диагностике рестриктивного типа вентиляционных нарушений // Российский семейный врач. 2014. № 2. С. 24–28. <https://doi.org/10.17816/RFD2014224-28>

20. Новик Г.А., Боричев А.В. Спирометрия и пикфлоуметрия при бронхиальной астме у детей (практика оценки и мониторинга): учебное пособие / под ред. И.М.Воронцова. СПб.: СПбГПМА, 2005. 68 с. EDN: SGDOWB

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

<https://doi.org/10.18499/2225-7357-2016-5-3-84-89>

22. Детская пульмонология: национальное руководство / под ред. Б.М.Блохина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 960 с. ISBN: 978-5-9704-5857-0

23. Jordan B.K., McEvoy C.T. Trajectories of Lung Function in Infants and Children: Setting a Course for Lifelong Lung Health // *Pediatrics*. 2020. Vol. 146, Iss.4. e20200417. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0417>

24. Martinez F.D. Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol.375. P.871–878. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1603287>

## REFERENCES

1. Kozlov V.K., Lebedko O.A., Pichugina S.V., Sirotina-Karpova M.S., Evseeva G.P., Gandurov S.G. [Relevant problems of chronic obstructive pulmonary diseases in children]. *Vopr. prakt. pediatri = Clinical Practice in Pediatrics* 2019; 14(3): 22–31 (in Russian). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-3-22-31>

2. Yakovlev E.I., Evseeva G.P., Pichugina S.V., Gandurov S.G., Knizhnikova, E.V., Kozlov V.K., Suprun S.V., Galyant O.I., Rakitskaya E.V., Lebed'ko O.A. [Epidemiological aspects of congenital malformations of the bronchopulmonary system in children of the Amur Region]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; 74:70–77 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2019-74-70-77>

3. Bogdanova A.V., Zandakov T.V., Titova O.N., Bojtsova E.V., Goloborod'ko M.M. [Epidemiological aspects of children bronchial tubes disease]. *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2015; 8(2):43–50 (in Russian).

4. Smirnov I.E., Kustova O.V., Sorokina T.E., Kucherenko A.G. [Markers of fibrosis in chronic bronchopulmonary diseases in children]. *Rosyiskii Pediatricheskii Zhurnal = Russian Pediatric Journal* 2015; 18(1):14–20 (in Russian).

5. Wuyts W.A., Agostini C., Antoniou K.M., Bouros D., Chambers R.C., Cottin V., Egan J.J., Lambrecht B.N., Lories R., Parfrey H., Prasse A., Robalo-Cordeiro C., Verbeken E., Verschakelen J.A., Wells A.U., Verleden G.M. The pathogenesis of pulmonary fibrosis: a moving target. *Eur. Respir. J.* 2013; 41(5):1207–1218. <https://doi.org/10.1183/09031936.00073012>

6. Pustovetova M.G., Chikinev Y.V., Piontkovskaya K.A., Drobyazgin E.A., Samsonova E.N. [Features of pathogenesis of fibrosis at bullous lung disease]. *Meditsina i obrazovaniye v Sibiri = Journal of Siberian Medical Sciences* 2014; (5):36 (in Russian).

7. Mizernitskiy Yu.L., Lev N.S. [Modern problems of interstitial lung diseases in children]. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)* 2021; 66(3):5–11 (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-3-5-11>

8. Kotlyarov P.M., Egorova E.V., Rebrikova V.A. [Virtual Bronchoscopy in the Refined Diagnosis of Lung Pathology]. *Difficult Patient* 2018; 16(11):50–53 (in Russian). <https://doi.org/10.24411/2074-1995-2018-10031>

9. Speranskaya A.A., Novikova L.N., Baranova O.P., Dvorakovskaya I.V., Kameneva M.Yu., Amosova N.A. [Computed tomography in evaluating the development of different types of pulmonary fibrosis in patients with interstitial lung diseases]. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2015; (4):5–11 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2015-0-4-5-11>

10. Pavlinova E.B., Sahipova G.A. [Clinical Functional Outcomes of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants]. *Medicine* 2018; (3):107–124 (in Russian). <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2018-6-3-107-124>

11. Kozlov V.K., Lebedko O.A., Pichugina S.V., Sirotina-Karpova M.S., Evseeva G.P., Gandurov S.G. [Current issues of chronic nonspecific lung diseases in children]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2018; (70):15–25 (in Russian). [https://doi.org/10.12737/article\\_5c1261553e3636.04058413](https://doi.org/10.12737/article_5c1261553e3636.04058413)

12. Vinokurov A.S., Zyuzya Yu.R., Yudin A.L. [Evolution of follow up CT signs in patients with COVID-19 in early stage]. *Diagnostic radiology and radiotherapy* 2020; 11(2):76–88. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-2-76-88>

13. Yakis O.V., Karzilov A.I., Tetenev F.F., Bodrova T.N., Mesko P.E., Kalinina O.V. [Integrated indicators of biomechanics of breath in patients with the chronic not obstructive bronchitis in pneumofibrosis combination]. *Fundamental'nyye issledovaniya = Fundamental research* 2012; (12):411–413 (in Russian). Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=30919>

14. [Spirometry. Methodological guide]. Moscow: Russian Respiratory Society; 2021 (in Russian). URL: <https://www.spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>

15. Lukina O.F. [Pulmonary Function Tests in Children and Adolescents]. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2017; (4):39–44 (in Russian).

16. Graham B.L., Steenbruggen I., Miller M.R., Barjaktarevic I.Z., Cooper B.G., Hall G.L., Hallstrand T.S., Kaminsky D.A., McCarthy K., McCormack M.C., Oropez C.E., Rosenfeld M., Stanojevic S., Swanney M.P., Thompson B.R. Standardization of Spirometry 2019 Update An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019. 200(8):e70–e88. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1590ST>

17. Klement R.F., Zilber N.A. [Methodological features of parameters of the “flow-volume” curve in infants]. *Pulmonologiya* 1994; (2):17–21 (in Russian).

18. Mannino D.M., Ford E.S., Redd S.C. Obstructive and restrictive lung disease and functional limitation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *J. Intern. Med.* 2003; 254:540–547 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2003.01211.x>

19. Kameneva M.Y. [Evaluation of effectiveness of various methods of determining the normal values of lung mechanics parameters in the diagnostics of restrictive ventilation disorders]. *Russian Family Doctor* 2014; (2):24–28 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/RFD2014224-28>

20. Novik G.A., Borichev A.V. [Spirometry and peak flowmetry in children with bronchial asthma (the practice of assessment and monitoring): a textbook]. St. Petersburg: GPMA; 2005 (in Russian).

21. Khorinko A.V., Amarantov D.G., Kosareva P.V. [The Role of the Disorders of Cell Matrix Interactions in the Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis Progression]. *Journal of Anatomy and Histopathology* 2016; 5(3):84–89 (in Russian). <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2016-5-3-84-89>

22. Blokhin B.M., editor. [Pediatric pulmonology: national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. ISBN: 978-5-9704-5857-0

23. Jordan B.K., McEvoy C.T. Trajectories of Lung Function in Infants and Children: Setting a Course for Lifelong Lung Health. *Pediatrics* 2020; 146(4):e20200417. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0417>

24. Martinez F.D. Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375:871–878. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1603287>

---

**Информация об авторах:**

**Author information:**

**Елена Владимировна Книжникова**, научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: 1904lenok@mail.ru

**Elena V. Knizhnikova**, Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnosis Group, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: 1904lenok@mail.ru

**Галина Петровна Евсева**, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: evseeva@yandex.ru

**Galina P. Evseeva**, MD, PhD, DSc (Med.), Deputy Director on Scientific Work, Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: evseeva@yandex.ru

**Валентина Викторовна Полубартцева**, зав. педиатрическим отделением клиники, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: niiomid2017@yandex.ru

**Valentina V. Polubartseva**, MD, Head of Pediatric Department, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: niiomid2017@yandex.ru

**Сабина Вениаминовна Пичугина**, канд. мед. наук, научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии, врач-пульмонолог, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

**Sabina V. Pichugina**, MD, PhD (Med.), Staff Scientist of Clinical Immunology and Endocrinology Group, Pulmonologist, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

**Сергей Владимирович Ануреев**, врач функциональной диагностики клиники Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

**Sergey V. Anureev**, MD, Functional Diagnostics Doctor, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

**Стефания Викторовна Супрун**, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

**Stefania V. Suprun**, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

**Ольга Антоновна Лебедько**, д-р мед. наук, директор Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

**Olga A. Lebed'ko**, MD, PhD, DSc (Med.), Director of the Khabarovsk Branch of Far-Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

---

*Поступила 20.04.2022  
Принята к печати 16.05.2022*

*Received April 20, 2022  
Accepted May 16, 2022*

---