

УДК 616.24-036.12:616-053.2]616.24-002.17:616-037

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-88-94

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОСТВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПНЕВМОФИБРОЗА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Е.В.Книжникова, Г.П.Евсеева, С.В.Пичугина, Е.Б.Наговицына, 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.** Пневмофиброз (ПФ) является морфологическим исходом острых и хронических заболеваний легких, прогрессирование которого ведет к органной недостаточности. **Цель.** Разработка прогностического алгоритма оценки риска прогрессирования поствоспалительного ПФ у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ). **Материалы и методы.** Проведено обследование 52 детей с ХНЗЛ с очаговым поствоспалительным ПФ, из них 26 с прогрессированием ПФ и 26 детей с ПФ без прогрессирования. Дети были подобраны по схеме «случай-контроль». Выполнено динамическое клиничко-лабораторное обследование с проведением мультиспиральной компьютерной томографии легких. Определение «нулевых» генотипов генов детоксикации *GSTM1*, *GSTT1* проводили методом полимеразной цепной реакции. Для оценки относительного риска использовали показатель отношения шансов. **Результаты.** На основе анализа медико-социальных, клинических характеристик и генетического полиморфизма был разработан индивидуальный прогностический алгоритм риска прогрессирования поствоспалительного ПФ у детей с ХНЗЛ. Алгоритм включает расчёт суммарного балла (СБ) 7 медико-социальных показателей (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) и наличие делеций в генах детоксикации *GSTM1* и *GSTT1*. При значении СБ 6,97 и более прогнозируется высокий риск прогрессирования ПФ, при СБ 3,47-6,96 баллов диагностируется умеренный риск прогрессирования ПФ, при СБ 3,46 и менее баллов – минимальный риск прогрессирования ПФ. **Заключение.** Предложенный алгоритм позволяет на этапе ранней диагностики прогнозировать риск прогрессирования поствоспалительного ПФ у детей с ХНЗЛ и может предотвратить распространение процесса в легких при помощи профилактических мероприятий и превентивной терапии, что увеличит продолжительность и улучшит качество жизни пациента.

*Ключевые слова:* дети, хронические неспецифические заболевания легких, пневмофиброз, прогнозирование.

## PROGNOSIS OF THE RISK PROGRESSION OF POST-INFLAMMATORY PNEUMOFIBROSIS IN CHILDREN WITH CHRONIC NONSPECIFIC LUNG DISEASES

E.V.Knizhnikova, G.P.Evseeva, S.V.Pichugina, E.B.Nagovitsyna, 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.** Pneumofibrosis (PF) is a morphological outcome of acute and chronic lung diseases, the progression of which leads to organ deficiency. **Aim.** Development of a prognostic algorithm for assessing the risk of pro-

### Контактная информация

Елена Владимировна Книжникова, очный аспирант, 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, Postgraduate student, 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., Пичугина С.В., Наговицына Е.Б., Супрун С.В., Лебедько О.А. Прогнозирование риска прогрессирования поствоспалительного пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.88–94. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-88-94

### For citation:

Knizhnikova E.V., Evseeva G.P., Pichugina S.V., Nagovitsyna E.B., Suprun S.V., Lebed'ko O.A. Prognosis of the risk progression of post-inflammatory pneumofibrosis in children with chronic nonspecific lung diseases. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):88–94 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-88-94

gression of post-inflammatory PF in children with chronic nonspecific lung diseases (CNSLD). **Materials and methods.** The examination of 52 children with CNSLD with focal post-inflammatory PF was conducted, of which 26 children with progressive PF and 26 children with non-progressive PF. The children were selected according to the "case-control" scheme. The patients had a dynamic clinical and laboratory examination with multispiral computed tomography of the lungs. Determination of the "zero" genotypes of the detoxification genes *GSTM1*, *GSTT1* was carried out by means of polymerase chain reaction. The odds ratio indicator was used to assess the relative risk. **Results.** Based on the analysis of medico-social, clinical characteristics and genetic polymorphism, an individual prognostic algorithm for the risk of progression of post-inflammatory PF in children with CNSLD was developed. The algorithm includes the calculation of the total score (TS) of 7 medical and social indicators (living in an urban area; the presence of passive smoking; the duration of a pulmonological history of 4-9 years; the presence of congenital lung malformation; the number of acute respiratory infections (ARI) 4 or more times/year; the duration of ARI 11 days or more; taking antibiotics for more than 3 once/year) and the presence of deletions in the detoxification genes *GSTM1* and *GSTT1*. With a value of TS 6.97 or more, a high risk of progression of PF is predicted, with TS 3.47-6.96 points, a moderate risk of progression of PF is diagnosed, with TS 3.46 or less points, a minimal risk of progression of PF. **Conclusion.** The proposed algorithm allows predicting the risk of progression of post-inflammatory PF in children with CNSLD at the stage of early diagnosis and will prevent the spread of the process in the lungs with the help of preventive measures and preventive therapy, which will increase the duration and improve the quality of life of the patient.

*Keywords: children, chronic nonspecific lung diseases, pneumofibrosis, prognosis.*

Пневмофиброз является морфологическим исходом острых и хронических заболеваний легких, при которых нарушается нормальная регуляция восстановления тканей [1].

В случае тяжелого, длительного характера повреждающего воздействия или дисрегуляции процесса восстановления ткани возможно усиление фиброзирования и разрастание соединительной ткани в интерстиции органа, что ведет к прогрессированию необратимого фиброзного ответа и, в конечном итоге, приводит к гипоксии тканей, и может являться фоном к тяжелым легочным поражениям в зрелом возрасте [2]. Фиброзирование легочной ткани процесс необратимый, который можно только предупредить или приостановить на ранних стадиях [3].

С внедрением в клиническую практику мультиспиральной компьютерной томографии и разработкой программы 3D реконструкции трахеобронхиальной системы увеличилась частота выявления локального поствоспалительного пневмофиброза у детей с врожденными пороками развития легких, при бронхолегочной дисплазии недоношенных новорожденных детей, у которых в исходе пневмофиброз (пневмосклероз) выявлялся в 15-52% случаев, а также у детей, у которых «неожиданно», при поступлении в клинику с диагнозом «Внебольничная пневмония» диагностировался локальный пневмофиброз, который, нередко, служит единственным проявлением патологического процесса [4, 5].

В настоящих условиях исследователи отмечают, что варианты течения повреждения легких при новой коронавирусной инфекции в дальнейшем могут определять неблагоприятный прогноз в отношении развития пневмофиброза [6, 7]. Значимость наличия поствоспалительного пневмофиброза для легочного здоровья у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) не до конца изучена. От типа пневмофиброза и степени его распространения зависит дальнейшее течение заболевания и прогноз,

поскольку он определяет степень нарушения функции дыхания и газообмена, а также выраженность клинических проявлений. Прогрессирующий пневмофиброз может приводить к опасным осложнениям. По нашим наблюдениям имеется группа детей с ХНЗЛ, у которых в динамике наблюдается нарастание процессов пневмофиброза.

Многочисленные эпидемиологические исследования указывают на то, что практически все широко распространенные заболевания в той или иной степени связаны с действием неблагоприятных внешних факторов. В зависимости от особенностей генома различные индивиды могут сохранять устойчивость или, наоборот, обнаруживать повышенную чувствительность к повреждающим агентам. Гены, кодирующие ферменты детоксикации, обеспечивают эффективное превращение ксенобиотиков. Особенностью генов 2-ой фазы детоксикации глутатион-S-трансферазы  $\mu$ -класса *GSTM1* и  $\theta$ -класса *GSTT1* является наличие «нулевых» генотипов, содержащих протяженные делеции, вследствие которых образуются укороченные белковые продукты без ферментативной активности [8].

Из-за отсутствия эффективных методов лечения пневмофиброза крайне важно сосредоточиться на стратегии снижения риска его развития и прогрессирования. Такой подход направлен на минимизацию влияния, приводящего к длительной воспалительной реакции, стойкому повреждению легких и фиброзу внеклеточного матрикса.

В связи с этим целью данной работы явилась разработка прогностического алгоритма оценки риска прогрессирования поствоспалительного пневмофиброза у детей с ХНЗЛ на основании изучения медико-социальных факторов и генетического полиморфизма.

#### Материалы и методы исследования

В работу включены наблюдения 52 детей с ХНЗЛ с очаговым поствоспалительным пневмофиброзом, находившихся на динамическом наблюдении в Хабаров-

ском филиале ДНЦ ФПД – НИИ ОМид. Из них 26 детей с прогрессированием пневмофиброза и 26 детей с пневмофиброзом без прогрессирования. 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 и/или законных представителей каждого ребенка на включение в изучаемую группу. Дети были подобраны по схеме «случай-контроль». Всем выполнено динамическое клиничко-лабораторное обследование согласно рекомендованным стандартам оказания помощи пациентам с бронхолегочной патологией. Присутствие пневмофиброза верифицировалось с использованием мультиспиральной компьютерной томографии (СКТ) с программой виртуальной бронхоскопии и внутривенным болюсным контрастированием (по показаниям) на томографе Toshiba Aquilion 64 с техпараметрами: 100 кВ и 120 мАс, коллимацией 64\*0,5 мм, временем оборота трубки 0,35 сек, с обработкой на рабочей станции Vitrea с программным обеспечением для виртуальной бронхоскопии. По показаниям проводилось морфологическое исследование, бронхоскопия. Определение «нулевых» генотипов генов детоксикации *GSTM1* и *GSTT1* проводили методом полимеразной цепной реакции с использованием ДНК, выделенной из лейкоцитов венозной крови стандартным методом с использованием коммерческих наборов «ДНК-экспресс крови», проведением амплификации с помощью наборов НПФ «Литех» (г. Москва) и детекцией продуктов амплификации в 3% агарозном геле.

Полученные данные подвергали статистической обработке и анализу с помощью программ Statistica 10.0 и Excel 2007. 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

На первом этапе при расчете относительного риска (odds ratio – OR) прогрессирования пневмофиброза 14 медико-социальных и клинических характеристик, позволяющих отнести их к факторам риска, выделено 7 информативных признаков: проживание в городской местности (ОШ=3,6; 95%ДИ [1,038–12,481];  $p=0,007$ ); наличие пассивного курения (ОШ=4,7; 95%ДИ [1,061–20,534];  $p=0,017$ ); длительность пульмонологического анамнеза 4–9 лет (ОШ=3,6; 95%ДИ [1,138–11,186];  $p=0,027$ ); наличие врожденного порока развития легких (ОШ=3,8; 95%ДИ [1,0–14,48];  $p=0,042$ ); количество острых респираторных инфекций (ОРИ) 4 и более раз/год (ОШ=8,8; 95%ДИ

[1,816–42,27];  $p=0,003$ ); длительности ОРИ 11 дней и более (ОШ=8,3; 95%ДИ [1,871–36,386];  $p=0,003$ ); прием антибиотиков более 3 раз/год (ОШ=5,0; 95%ДИ [1,26–19,839];  $p=0,018$ ).

Для более объективной 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 (табл. 1).

Определено, что значимыми факторами риска прогрессирования пневмофиброза является проживание пациента в городской среде с высокой техногенной нагрузкой, пассивное курение, прием антибиотиков. То есть факторы, в манифестации которых существенную роль играет генетическая компонента и, в частности, гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков семейства глутатион-S-трансфераз (GSTS). В условиях повышенной нагрузки лица со сниженной активностью глутатион-S-трансфераз более подвержены влиянию ксенобиотиков и возникает ослабление иммунной системы [9]. Поэтому параллельно анкетированию факторов риска проведено исследование полиморфных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* на наличие «нулевых» генотипов, содержащих протяженные делеции, вследствие которых образуются укороченные белковые продукты без ферментативной активности. Нами выявлено, что среди детей с ХНЗЛ с очаговым пневмофиброзом, значительна доля лиц носителей делеционного генотипа генов *GSTM1* и *GSTT1*. Таким образом, генотипирование детей с ХНЗЛ на выявление делеционного генотипа *GSTM1* 0/0 и *GSTT1* 0/0, дает возможность прогнозировать индивидуальный риск прогрессирования пневмофиброза у детей с ХНЗЛ.

Затем 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 (табл. 2).

В результате при значении СБ 6,97 и более прогнозируют высокий риск прогрессирования пневмофиброза, при СБ 3,47–6,96 диагностируют умеренный риск прогрессирования пневмофиброза, при СБ 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 1;
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

ния 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.

Таблица 1

**Балльная оценка факторов риска прогрессирования очагового пневмофиброза у детей с ХНЗЛ**

Признаки/градация	Наличие/отсутствие признака	Баллы
Проживание в городской местности	Есть признак	1
	Отсутствие признака	0
Пассивное курение	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 врожденного порока развития легких	Есть признак	1
	Отсутствие признака	0
Количество острых респираторных инфекций 4 и более раз/год	Есть признак	1
	Отсутствие признака	0
Длительность острых респираторных инфекций 11 дней и более	Есть признак	1
	Отсутствие признака	0
Прием антибиотиков более 3 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>GSTM1del</i>	1
	делеционный генотип в генах <i>GSTM1+GSTT1</i>	2

Таблица 2

**Медианные значения средних величин баллов риска прогрессирования поствоспалительного пневмофиброза в группах детей с ХНЗЛ**

Признаки/градация	Дети с пневмофиброзом (ухудшение по СКТ) (n=26)	Дети с пневмофиброзом (стабильно по СКТ) (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	0,65	0,34
Количество острых респираторных инфекций 4 и более раз/год	0,92	0,61
Длительность острых респираторных инфекций 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 (сумма баллов, СБ)	6,97	3,46



Приводим клинические примеры использования разработанного алгоритма.

#### **Клинический пример №1**

Пациентка Кристина Р., 12 лет. Наблюдается в клинике НИИ ОМД с диагнозом: Врожденный порок развития легких по типу тканевой дисплазии. При первичном обследовании по СКТ легких: 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 3 раза 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 пневмофиброза. При наблюдении в течение 6 лет была выполнена СКТ органов грудной клетки (ОГК) в динамике, где выявлена отрицательная динамика в виде появления нового очага поствоспалительного плевропневмофиброза средней доли правого легкого. Фиброателектаз верхней доли правого легкого сохраняется.

#### **Клинический пример №2**

Пациентка Мария В., 9 лет. Наблюдается в клинике НИИ ОМД с диагнозом: Хронический бронхит. бронхолегочная дисплазия в анамнезе. 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 раза в год, длительностью в среднем 7 дней. Антибактериальные препараты использовались в лечении 1 раз в год. При исследовании генетического профиля системы детоксикации выявлен делеционный генотип *delM1+T1*.

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

#### **Клинический пример №3**

Пациентка Мария Л., 11 лет. Наблюдается в клинике НИИ ОМД с диагнозом: Хроническое неспецифи-

ческое заболевание легких: поствоспалительный (постпневмонический) 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: делеций в генах *GSTM1+GSTT1* не выявлено.

Расчет СБ = 1,0 балл, что отражает низкий риск прогрессирования пневмофиброза. Была выполнена СКТ ОГК в динамике, где отсутствуют признаки прогрессирования поствоспалительного пневмофиброза.

Прогнозирование течения хронических бронхолегочных заболеваний у детей, в частности пневмофиброза, является актуальной задачей современной педиатрии и пульмонологии, для решения которой могут быть использованы не только клинические, но и лабораторные, например, молекулярно-генетические, критерии [10, 11]. Перспективные исследования показывают, что необратимые изменения в функции легких начинаются еще в младенчестве, приводящие в последствии к нарушению функции легких и клиническим заболеваниям во взрослом возрасте, что ухудшает качество жизни пациентов и требует значительных финансовых затрат для достижения контроля над течением болезни [12–14].

#### **Заключение**

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

#### **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. Wilson M.S., Wynn T.A. Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation // *Mucosal Immunol.* 2009. Vol.2, Iss.2. P.103–121. <https://doi.org/10.1038/mi.2008.85>
2. Kim H.R., Shin D.Y., Chung K.H. A review of current studies on cellular and molecular mechanisms underlying pulmonary fibrosis induced by chemicals // *Environ. Health Toxicol.* 2018. Vol.33, Iss.2. Article number: e2018014.

<https://doi.org/10.5620/ehf.e2018014>

3. Пустоветова М. Г., Чикинев Ю. В., Пионтковская К. А., Дробязгин Е. А., Самсонова Е. Н. Особенности патогенеза фиброзирования при буллезной болезни легких // Медицина и образование в Сибири. 2014. №5. С.36. EDN: TABRXJ.

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

5. 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. EDN: UGCSIP.

6. Lechowicz K., Drozdal S., Machaj F., Rosik, J., Szostak B., Zegan-Barańska M., Biernawska J., Dabrowski W., Rotter I., Kotfis K. COVID-19: The potential treatment of pulmonary fibrosis associated with SARS-CoV-2 infection // J. Clin. Med. 2020. Vol.9, Iss.6. Article number: 1917. <https://doi.org/10.3390/jcm9061917>

7. 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. EDN: POOILQ. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-2-76-88>

8. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С.Баранова. СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. 528 с. ISBN: 978-5-94869-084-1.

9. Board P.G., Menon D. Glutathione transferases, regulators of cellular metabolism and physiology // Biochim. Biophys. Acta. 2013. Vol.1830, Iss.5. P.3267–3288. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.019>

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

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

12. 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. Article number: e20200417. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0417>

13. 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>

14. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Сперанская А.А., Двораковская И.В. Прогрессирующая фиброзирующая болезнь легких. Дискуссионные аспекты проблемы // Терапевтический архив. 2023. Т.95, №3. С.255–259. EDN: RSHGXL. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.03.202075>

## REFERENCES

1. Wilson M.S., Wynn T.A. Pulmonary fibrosis: pathogenesis, etiology and regulation. *Mucosal Immunol.* 2009; 2(2):103–121. <https://doi.org/10.1038/mi.2008.85>

2. Kim H.R., Shin D.Y., Chung K.H. A review of current studies on cellular and molecular mechanisms underlying pulmonary fibrosis induced by chemicals. *Environ. Health Toxicol.* 2018; 33(3):e2018014. <https://doi.org/10.5620/ehf.e2018014>

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

4. 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>

5. 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]. *Vestn. Rentgenol. Radiol.* 2015; (4):5–11 (in Russian). PMID: 26552223.

6. Lechowicz K., Drozdal S., Machaj F., Rosik, J., Szostak B., Zegan-Barańska M., Biernawska J., Dabrowski W., Rotter I., Kotfis K. COVID-19: The potential treatment of pulmonary fibrosis associated with SARS-CoV-2 infection. *J. Clin. Med.* 2020; 9(6):1917. <https://doi.org/10.3390/jcm9061917>

7. 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 (in Russian). <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-2-76-88>

8. Baranov V.S., editor. [The genetic passport – the basis of individual and predictive medicine]. St. Petersburg: N-L; 2009 (in Russian). ISBN: 978-5-94869-084-1.

9. Board P.G., Menon D. Glutathione transferases, regulators of cellular metabolism and physiology. *Biochim. Biophys. Acta.* 2013; 1830(5):3267–3288. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.019>

10. 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>
11. Blokhin B.M., editor. [Pediatric pulmonology: national guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2021 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-5857-0
12. 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>
13. Martinez F.D. Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375:871–878. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1603287>
14. Ilkovich MM, Novikova LN, Speranskaya AA, Dvorakovskaya IV. [Progressive fibrosing lung disease. Discussion aspects of the problem: A review]. *Ter. Arkh.* 2023; 95(3):255–259 (in Russian). PMID: 37167148. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.03.202075>

**Информация об авторах:**

**Елена Владимировна Книжникова**, очный аспирант, 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

**Галина Петровна Евсеева**, д-р мед. наук, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, 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

**Сабина Вениаминовна Пичугина**, канд. мед. наук, научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, 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

**Елена Борисовна Наговицына**, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: nebo59@yandex.ru

**Стефания Викторовна Супрун**, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, 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

**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

**Author information:**

**Elena V. Knizhnikova**, Postgraduate student, 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

**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, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, 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

**Sabina V. Pichugina**, MD, PhD (Med.), Pulmonologist, Staff Scientist of the Group of Clinical Immunology and Endocrinology, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, 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

**Elena B. Nagovitsyna**, MD, PhD (Med.), Leading Staff Scientist of Molecular Genetic Diagnostics Group, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: nebo59@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, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, 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

**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