

УДК 616.233/.24:616-053.2:616-036.12

DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-18-32

## ХРОНИЧЕСКИЕ БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ: ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ, КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

В.К.Козлов

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

**РЕЗЮМЕ.** В настоящей лекции обобщены результаты многолетних клинических наблюдений детей с различными вариантами хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ), позволившие сформировать собственную концепцию формирования дизонтогенетических нарушений бронхолегочной системы на пренатальном и постнатальном уровнях. Нарушения возникают как результат биохимических, молекулярных, клеточных изменений, вызванных комплексом повреждающих экзогенных и эндогенных факторов (дефицит и дисбаланс нутриентов, эссенциальных микроэлементов, внутриутробная вирусная инфекция, экологические воздействия) и запускающих программирование физиологических и метаболических реакций с ранних этапов органогенеза бронхолегочной системы до взрослой жизни. Такой подход открывает возможности научного обоснования первичной профилактики дизонтогенетически обусловленной патологии легких у детей. Автором представлен дифференциально-диагностический алгоритм анализа рецидивирующей и хронической бронхолегочной патологии.

*Ключевые слова:* хронические бронхолегочные заболевания, патогенез, морфогенез, нозологические варианты, врожденные пороки развития легких, метаболический импринтинг, дети.

## CHRONIC BRONCHOPULMONARY DISEASES IN CHILDREN: DEVELOPMENTAL CHARACTERISTICS AND CLINICAL COURSE

V.K.Kozlov

*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.** This lecture summarises long-term clinical observations of children with various forms of chronic non-specific lung diseases (CNLD), which have enabled the author to formulate a concept of dysontogenetic disorders of the bronchopulmonary system arising at both prenatal and postnatal levels. Such disorders develop through biochemical, molecular and cellular changes triggered by a combination of exogenous and endogenous damaging factors – nutrient and essential-trace-element deficiency or imbalance, intrauterine viral infection and environmental exposures – that programme physiological and metabolic reactions from the earliest stages of bronchopulmonary organogenesis through to adult life. This approach opens up possibilities for a scientifically grounded primary prevention of dysontogenetically determined pulmonary pathology in children. The author presents a differential diagnostic algorithm for analyzing recurrent and chronic bronchopulmonary pathology.

*Key words:* chronic bronchopulmonary diseases, pathogenesis, morphogenesis, nosological variants, congenital malformations of the lungs, metabolic imprinting, children.

### Контактная информация

Владимир Кириллович Козлов, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, 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, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: iomid@yandex.ru

### Correspondence should be addressed to

Vladimir K. Kozlov, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, 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, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: iomid@yandex.ru

### Для цитирования:

Козлов В.К. Хронические бронхолегочные заболевания у детей: особенности формирования, клинического течения // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2025. Вып.96. С.18–32. DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-18-32

### For citation:

Kozlov V.K. Chronic bronchopulmonary diseases in children: developmental characteristics and clinical course. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2025; (96):18–32 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2025-96-18-32

Проблема хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) у детей сохраняет свою актуальность и медико-социальную значимость, характеризуется относительно высоким средним показателем заболеваемости и инвалидизации, имеет региональные особенности, обусловленные микроэкологией, состоянием окружающей среды и иными социальными факторами, присущими для данной местности [1]. ХНЗЛ – это гетерогенная группа хронических заболеваний дыхательных путей и других структур легких, различная по причинам и механизмам развития, но имеющая общие клинические симптомы, морфологические изменения и функциональные показатели. В связи с внедрением в повседневную практику современных методов исследования, совершенствованием клинических подходов к диагностике, обширная группа ранее не дифференцированных хронических заболеваний легких распалась на множество конкретных нозологических форм. Увеличилось число вторичных форм заболеваний, которые формируются на фоне дефектов органогенеза бронхолегочной системы. Использование методов генетического анализа позволило улучшить выявление наследственной патологии легких, выделить ее формы и варианты. Это отразилось в принятии современной классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. К основным формам отнесены инфекционно-воспалительные (хронический бронхит, облитерирующий бронхиолит, бронхоэктатическая болезнь), аллергические (бронхиальная астма, гиперчувствительный пневмонит), болезни легких, развившиеся в периоде новорожденности (бронхолегочная дисплазия), врожденные пороки развития легких, интерстициальные заболевания легких, наследственные (дефицит альфа-1-антитрипсина, синдром цилиарной дискинезии) [2].

Для точного понимания механизмов формирования ХНЗЛ необходимо обратить внимание на особенности органогенеза дыхательной системы, уточнение значения различных экзогенных и эндогенных триггеров, приводящих к порокам развития легких. Правильное формирование легких зависит от перекрестного взаимодействия между эпителиальными и мезенхимальными компартментами, которые контролируют временное и пространственное распределение множества факторов и дифференцирующих сигналов.

### **Преморбидный фон у беременных женщин и детей Приамурья**

Основной особенностью Приамурского региона является повышенное содержание железа, марганца и недостаток йода, селена в окружающей среде. В результате техногенного загрязнения отмечается превышение предельно допустимых концентраций таких микроэлементов как цинк, медь, кадмий, свинец, ртуть, бериллий, никель, хром и др. [3]. Естественно предположить, что вышеуказанное экологическое своеобразие региона сказывается на функциональном

состоянии ряда органов и систем организма, особенно у критических групп населения – беременных женщин, детей раннего возраста. Низкий уровень у беременных женщин и детей ряда эссенциальных микроэлементов, таких как йод, выявлен у 85,6% обследованных, медь – у 92,3%. Повышенное содержание в сыворотке крови беременных марганца и лития определено в 63,5% случаев [4]. При ранней постановке на учет в женской консультации у беременных женщин в 63,5% наблюдений выявлен дефицит железа с развитием анемических состояний. Все эти состояния сопровождаются нарушением фактического питания у беременных женщин Приамурья. При анализе показателей нами выявлено снижение основных ингредиентов питания, отмечены нарушения белкового и липидного обмена, в том числе повышение уровней холестерина,  $\beta$ -липопротеидов, снижение содержания общего белка [5].

Биогеохимическое своеобразие среды обитания детей Приамурья обуславливает важность микроэлементозов в формировании ХНЗЛ. Только у 3% детей все исследуемые показатели были в пределах референсных значений. Наиболее этиопатогенетически значимыми являются изменения в концентрации микроэлементов, участвующих в развитии воспалительных реакций: йодидов, меди, марганца, селена, лития. Следует упомянуть и о том, что достоверно низкое содержание железа, меди, селена, цинка ассоциировано с врожденными пороками развития легких (ВПРЛ) [6, 7].

### **Экспериментальные подтверждения влияния тяжелых металлов на изменения в легких**

Данные клинические наблюдения о содержании микроэлементов и их возможной роли в формировании хронической патологии легких подтверждены экспериментальными исследованиями на модели свинцовой интоксикации. Установлены особенности патоморфологических изменений в легких крыс, подвергнувшихся антенатальному воздействию нитрата свинца. Выявлена гиперплазия лимфоидной ткани в стенках бронхов и перибронхиальной соединительной ткани. Обнаружено снижение относительного объема компартмента респираторного отдела легкого, а именно, уменьшение отношения удельного объема просветов альвеол к удельному объему межальвеолярных перегородок [8]. Подобные изменения на ранних стадиях онтогенеза могут являться основой для дальнейшего формирования хронического патологического процесса в легких.

### **Механизмы индукции воспаления при хронических неспецифических заболеваниях легких**

Морфологические изменения в бронхолегочной системе происходят на фоне декомпенсированной активации свободнорадикального окисления и угнетения антиоксидантной антирадикальной защиты легких, оксидативного стресса, нарушающих баланс редокс-сен-

ситивной регуляции апоптоза, а также пролиферации, дифференцировки, миграции мезенхимальных и эпителиальных клеток [9–12]. В частности, нарушение оксидативного метаболизма гранулоцитов, снижение их функционального резерва при гиперпродукции активных форм кислорода у детей с ХНЗЛ выявлено не только при обострении заболевания, но и на стадии ре-

миссии [13].

Полученные нами клинические и экспериментальные данные о формировании и течении бронхолегочных заболеваний соответствуют теории Д.С. Саркисова [14] о соотношении структурных изменений и клинических проявлений болезни (рис.).



Рис. Соотношение структурных изменений и клинических проявлений болезни по С.Д. Саркисову [14] с дополнениями автора.

На первых этапах в легочной ткани под воздействием комплекса повреждающих факторов экзогенного и эндогенного характера, на фоне поливалентных дефицитных состояний [15], формируются биохимические молекулярные изменения, в последующем дополняющиеся ультраструктурной патоморфологической перестройкой, ведущей к нарушениям роста и развития легких у детей пренатального (ацилярная дисплазия, альвеолярно-капиллярная дисплазия) и постнатального периодов альвеоляризации (бронхолегочная дисплазия, гипоплазия). Это бессимптомный, доклинический этап, трудно поддающийся верификации в клинической практике. В дальнейшем происходит развитие тканевых (органных) изменений, формирование пороков верхних и нижних дыхательных путей у детей. Верификация этого этапа патологического процесса возможна только путем морфологического исследования биоптата легочной ткани в сопоставлении с клиническими данными.

Своеобразие клинических проявлений болезни, ее исход зависит от соотношения деструктивных процессов (повреждение) и процессов восстановления (репарация, приспособление, компенсация), отражая либо преобладание вторых над первыми (выздоровление), либо недостаточность вторых (прогрессирование болезни), её хронизацию. Под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды, прежде всего респираторных, а также других вирусных и бактериальных инфекций, происходит дальнейшее прогрессирование болезни. Хронизация воспалительного

процесса приводит к усилению патоморфологических изменений в респираторном тракте, вплоть до появления бронхоэктазов, развития пневмосклероза, что подтверждается анализом прижизненного биопсийного материала [16].

#### Генетический полиморфизм – основа патогенеза нарушений роста и развития легких

В основе патогенеза нарушений роста и развития легких может лежать генетический полиморфизм. Он определяет такие состояния как дефицит сурфактанта, ремоделирование внеклеточного матрикса легочной ткани, нарушения в ферментных системах антиоксидантной защиты, экспрессию факторов роста фибробластов, компонентов цитокинового каскада и др. Участие эндопептидаз, разрушающих все типы белков соединительной ткани – матриксных металлопротеиназ, а также дисбаланс в системе фермент-тканевые ингибиторы металлопротеиназ-1, -2, -9 вызывают нерегулируемое протеолитическое расщепление функционально важных компонентов внеклеточного матрикса. Это приводит к повреждению коллагенов бронхолегочной ткани, ее структурным изменениям и формированию пневмофиброза. Незрелость легочных структур «сурфактантной защиты», нарушение ангиогенеза и иммунологических механизмов, приводит к воспалительному ответу, апоптозу и фиброзу. Наличие полиморфизмов генов антиоксидантных ферментов и ферментов системы детоксикации, способствуют прогрессированию нарушений, заложенных при росте и

развитии легких, формированию хронических бронхолегочных заболеваний [15, 17]. Эпигенетические процессы контролируют функции и регуляцию импринтированных генов с формированием предрасположенности к заболеваниям [18].

При изучении генетической предрасположенности женщин к рождению больного ребенка нами изучен полиморфизм гена ключевого фермента фолатного цикла – метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR). Нормальный гомозиготный генотип выявляется только у 42,8% беременных пришлого и у 29,1% коренного населения Приамурского региона. Женщины с генетически детерминированным видом реагирования функции MTHFR, имеют в анамнезе более высокие уровни экстрагенитальной (заболевания бронхолегочной, эндокринной систем), гинекологической (пролиферативные заболевания органов малого таза) патологии и являются группой риска по развитию акушерских осложнений и репродуктивных потерь, рождению больных детей с дизонтогенетическими отклонениями [19–21].

Изучение полиморфизма генов цитокинов показало, что их можно считать фактором риска преждевременных родов, рождения недоношенных детей с низкой и экстремально низкой массой тела с нарушением роста и развития легких [22].

У детей с ХНЗЛ, протекающими с синдромом бронхиальной обструкции, была проведена оценка полиморфизма генов фермента – микросомальной эпоксид-гидролазы 1 (mEPOX1), часто выбираемых многими исследователями в качестве кандидатных генов осложненного бронхообструктивным синдромом течения внебольничной пневмонии [23]. Наши исследования показали, что генотип Туг/Туг гена *mEPOX1* выявляется в 2,2 раза чаще по сравнению с детьми без бронхообструктивного синдрома. Кроме того, был проведен анализ частоты встречаемости генетического полиморфизма Туг113His гена *mEPOX1* у детей в зависимости от повторности бронхолегочных заболеваний. Данные литературы позволяют предположить, что именно аллель Туг, обеспечивающий исходно высокий уровень фермента микросомальной эпоксидгидролазы, способствует интенсификации процессов перекисидации, более глубокому повреждению тканей легких и бронхов, что повышает восприимчивость к развитию бронхиальной обструкции [24]. Представленные результаты, по нашему мнению, свидетельствуют о генетически обусловленных основах формирования нарушений роста и развития легких [25].

#### **Пренатальные и интранатальные факторы риска формирования дизонтогенетических нарушений бронхолегочной системы/хронических неспецифических заболеваний легких у детей**

Совокупность процессов, оказывающих неблагоприятное влияние на организм на ранних этапах развития человека, может программировать

функционирование ряда органов и систем и существенно влиять на развитие хронических заболеваний, способствуя формированию отдаленных последствий и во взрослом состоянии [26]. Предполагается, что плод осуществляет физиологическую адаптацию в ответ на изменения эндо- и экзо- факторов, которые могут включать эпигенетическую модификацию экспрессии генов [27].

Метаболический импринтинг рассматривается как адаптивный феномен, возникающий в отдаленные периоды жизни в результате воздействия на плод гипоксии, стресса, экотоксикантов, дисбаланса нутриентов [28], различных дефицитных состояний (эссенциальных микроэлементов и других компонентов). Дефекты питания плода приводит к рождению детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), рассогласованию темпов роста и развития органов и их структур, что впоследствии ослабляет устойчивость организма к заболеваниям [29, 30].

При изучении факторов риска формирования дизонтогенетических нарушений бронхолегочной системы у обследованных детей с ХНЗЛ было установлено, что отягощенный акушерский, гинекологический и соматический анамнезы во время беременности имели 82% их матерей. Выявленные неблагоприятные факторы пренатального периода многообразны, но наиболее значимыми из них являлись гестоз и угроза прерывания беременности, перенесенные вирусные инфекции, наличие анемии, курение матери.

Среди интранатальных факторов в небольшом проценте случаев отмечались ЗВУР, наличие синдрома дыхательных расстройств новорожденного и потребность в искусственной вентиляции легких. Клиническую реализацию порока развития легких провоцировали искусственное вскармливание и наличие респираторной патологии у детей в ранние сроки. Установлено, что для детей с легочной дисплазией был характерен ранний пульмонологический анамнез.

Внутриутробная инфекция является одним из основных факторов риска нарушения органогенеза бронхолегочной системы у детей. Сравнительный анализ показал, что у детей и плодов, у которых в последующем была диагностирована врожденная патология легких достоверно значимо чаще отмечался факт внутриутробного инфицирования. Были определены структурные нарушения, свойственные для инфекционных процессов: задержка созревания паренхимы легких в сочетании с сосудисто-фиброзной дисплазией, избыточное разрастание фиброзной ткани в нескольких органах, экстрамедуллярные очаговые разрастания миелоидной ткани (миелоз), а также реакция со стороны иммунной системы организма в виде некроза тимических телец и эозинофильной инфильтрации долек вилочковой железы, расширение коркового слоя долек тимуса. Выявленные при этом в пробах органов погибших плодов фрагменты ДНК или РНК

вируса простого герпеса, аденовируса, энтеровирусов можно оценить как этиологический фактор, приведший к формированию врожденных пороков развития и гибели плода и новорожденного [31, 32].

### Бронхолегочная дисплазия

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — хроническое заболевание легких детей первых двух лет жизни, возникающее в перинатальном периоде преимущественно у глубоко недоношенных детей, получающих респираторную терапию в неонатальном периоде, протекающее с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и/или нарушением репликации альвеол. БЛД проявляется кислородозависимостью в возрасте 28 суток жизни и старше, дыхательной недостаточностью, бронхообструктивным синдромом, рентгенографическими изменениями и характеризуется регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка [17].

На примере бронхолегочной дисплазии отмечено, что факторы риска формирования данной патологии подразделяются на эндогенные и экзогенные, модифицируемые и немодифицируемые [17, 33]. Наиболее управляемыми из них, по нашему мнению, являются экзогенные модифицируемые факторы: нарушение питания; дефицит витамина А, меди, цинка, селена, магния; внутриутробная и постнатальная инфекция. Именно эти факторы необходимо корректировать, прежде всего, для предупреждения возникновения пренатальных и постнатальных нарушений онтогенеза легочной ткани.

Нарушения импринтинга зачастую не диагностируются вследствие широкого спектра клинических признаков, смягчения фенотипа с возрастом, а также из-за ограниченной доступности в клинической практике молекулярных методов диагностики. Однако знание патогенетических механизмов развития синдромальных расстройств, вызванных нарушением импринтинга под влиянием комплекса неблагоприятных факторов на пренатальный и постнатальный органогенез, определяет научный подход к обоснованию возможной первичной профилактики заболеваний у ребенка.

Дальнейшее течение БЛД (после неонатального периода) зависит от выраженности морфологических и функциональных нарушений. У большинства больных отмечается медленное, но четкое улучшение и нормализация состояния через 6–12 месяцев, но у части пациентов нарушения сохраняются длительно. Полученные нами варианты исходов у детей с БЛД, показали, что, хотя у 15% детей процесс закончился клиническим выздоровлением, динамическое наблюдение выявило высокую частоту хронического и рецидивирующего бронхита (55%) у детей, перенесших БЛД в анамнезе. Данные спиральной компьютерной томографии свидетельствуют о наличии структурных нарушений легочной ткани в виде повышенной воздушности

и эмфиземы в сочетании с буллами и пневмосклерозом. Выявлена большая частота встречаемости локального пневмосклероза (52%) и бронхоэктазов (17,5%) [34].

Полученные данные свидетельствуют о необходимости динамического амбулаторного наблюдения за детьми с БЛД в анамнезе с целью оценки состояния респираторного здоровья и структурных в дыхательных путях и легких.

### Врожденные пороки развития легких

Для педиатрической пульмонологической практики чрезвычайно важен вопрос о ВПРЛ [35]. Эта группа заболеваний включает в себя пороки развития, связанные с недоразвитием бронхолегочных структур: агенезия, аплазия, гипоплазия легких; пороки развития стенки трахеи и бронхов, как распространенные, так и ограниченные; кисты легких; секвестрации легких; пороки развития легочных вен, артерий и лимфатических сосудов [2].

Сведения о распространенности ВПРЛ среди детей крайне разноречивы, что можно объяснить сложностью диагностики. Если в структуре причин хронических заболеваний легких доля ВПРЛ, по данным клиницистов, составляет 1,4–14,5% случаев, то по данным морфологов – 48–78% случаев [36]. Тем не менее, до настоящего времени истинное место ВПРЛ в структуре всех хронических заболеваний легких не определено, достоверная информация о популяционной частоте ВПРЛ в различных регионах отсутствует. По некоторым данным [37], распространенность ВПРЛ составляет от 0,87 до 1,02 на 10 000 живорожденных.

Благодаря современным методам, таким как компьютерная томография, пренатальное ультразвуковое исследование, компьютерная томографическая ангиография, диагностика различных вариантов ХНЗЛ, в том числе пороков развития легких, на ранних стадиях увеличилась [38, 39].

Время возникновения нарушения определяет тип ВПРЛ, который включает пять подтипов врожденной аномалии развития лёгочных дыхательных путей: бронхолёгочный секвестр, который может быть внутридолевым или внедолевым; врожденная гипертрофия доли лёгкого; бронхогенная киста; врожденная атрезия бронхов. На всех пяти морфологических стадиях роста (эмбриональная, псевдожелезистая, канальцевая, мешковидная, альвеолярная) обозначены ключевые регуляторные, а также молекулярные детерминанты наиболее распространенных пороков легких [40]. Существует несколько гипотез о механизмах развития ВПРЛ. Согласно одной из них, морфогенез лёгких прерывается в результате генетических дефектов, которые вызывают постоянную экспрессию маркёров роста лёгких, таких как SOX2, фактор транскрипции щитовидной железы 1 (TTF1), а также снижение экспрессии фермента ретинальдегидрогеназы (RALDH)1. По другой гипотезе предполагается, что локальная обструкция дыхательных путей, например, стеноз бронхов или

аномальная перистальтика дыхательных путей, может привести к локальному увеличению количества медиаторов, которые могут вызывать иммунные реакции (например, фактор роста фибробластов 10 (FGF10) и другие интерлейкины и хемокины), что приводит к формированию порока [9, 41]. Ранее были установлены изменения в экспрессии белков SHH (англ. Sonic Hedgehog), а также регуляции Wnt-пути. Члены семейства SHH играют важную роль в морфогенезе ветвления бронхиального дерева, в структурировании мезенхимы, необходимой для формирования хрящевых колец трахеи и бронхов, а также в дифференцировке периферической мезенхимы, требуемой для формирования мышц сосудов и бронхов. Дефекты в SHH-сигналинге имеют прямое отношение к развитию ряда ВПРЛ. Wnt-путь – один из важнейших молекулярных сигнальных путей, регулирующих эмбриональное развитие и дифференцировку клеток, нарушение этих процессов может способствовать развитию патологии из-за клеточно-автономного дефекта эпителия [42]. Не исключено участие легочной нейроэндокринной системы (апудоцитов и нейроэпителиальных телец) в патогенезе и патофизиологии врожденных заболеваний легких у детей [37].

Нарушения развития и роста легких, нарушение этапов эмбриогенеза с формированием врожденных пороков развития верхних и нижних дыхательных путей являются проявлениями дизонтогенетических нарушений: дисплазии (аномальное развитие тканей), гипоплазии (недоразвитие хрящевой структуры дыхательных путей), дисхронии (нарушение темпов развития). Являясь результатом нарушения этапов эмбриогенеза, ВПРЛ представлены большим разнообразием форм и имеют широчайший спектр клинических проявлений. Так, некоторые варианты ВПРЛ могут иметь бессимптомное течение или манифестировать лишь во взрослом возрасте и становиться причиной развития тяжелой прогрессирующей дыхательной и сердечной недостаточности. Патогенез ВПРЛ изучен недостаточно и, соответственно, нет научного обоснования их возможной первичной профилактики. Многие врожденные дефекты бронхолегочной системы, которые на ранних стадиях не имеют специфической симптоматики и представляют трудности для диагностики, нередко составляют основу для вторичного формирования хронического воспалительного процесса и являются основным преморбидным фоном рецидивирующей бронхолегочной патологии. Чем больше выражены вторичные воспалительные изменения, тем труднее установить первичный или вторичный характер патологических изменений [36].

Наиболее часто ВПРЛ выявлены нами у детей в возрасте 3–6 лет, за исключением кистозных пороков развития легких, которые диагностируются ранее (до 3 лет, включая антенатальный период). Лишь 2,4% всех ВПРЛ обнаруживаются пренатально, тем не менее, ан-

тенатальная диагностика ВПРЛ играет решающую роль в их раннем выявлении и прогнозировании развития заболевания после рождения [43]. Существующие проблемы с диагностикой приводят к отсутствию или позднему началу профилактических и лечебных мероприятий.

### Интерстициальные заболевания легких у детей

Включение нарушений роста и развития легких у детей в группу интерстициальных заболеваний [44, 45] очень важно, так как предполагает их более активное и целенаправленное выявление, профилактику и лечение. Недооценка этого постулата приводит к формированию прогностически неблагоприятного интерстициального заболевания легких (ИЗЛ). ИЗЛ имеют сложный и гетерогенный спектр, включающий большое количество иммуопосредованных и неиммуопосредованных заболеваний [46], с различными механизмами формирования [44, 47]. Большинство из них относится к категории «редких болезней», имеющих прогрессирующее течение и неблагоприятный исход [48].

Заболевание может развиваться в любые возрастные периоды, даже у детей грудного возраста. Несмотря на большое разнообразие клинических форм ИЗЛ, для них характерны общие клинические симптомы, при появлении которых у врача должно возникнуть подозрение на эту патологию. По общему мнению, одышка – главный симптом практически всех ИЗЛ, который имеет место у большинства пациентов, особенно у детей младшего возраста, и является наиболее ранним клиническим признаком. Также часто наблюдается кашель. Однако изолированное поражение альвеол не сопровождается данным симптомом из-за отсутствия в них соответствующих нервных окончаний, и поэтому кашель в большинстве случаев является признаком раздражения воздухоносных путей. При ИЗЛ кашель обычно сухой, непродуктивный или со скудной слизистой мокротой, не связан со временем суток. Частым и прогностически неблагоприятным признаком, как у взрослых больных, так и у детей является утолщение концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», изменение формы ногтей по типу «часовых стекол». Аускультативная картина в легких при ИЗЛ достаточно специфична. У больных на вдохе прослушиваются нежные крепитирующие хрипы [48].

Диагноз ИЗЛ уточняется проведением биопсии легкого [49–52]. Клинические проявления конкретного варианта ИЗЛ зависят от возраста [53] и генетической предрасположенности [51, 54, 55]. Генетические аномалии, которые следует оценивать при диагностике ИЗЛ, включают делеции или мутации в генах, участвующих в выработке и/или функционировании сурфактанта (SFTPB (surfactant, pulmonary associated protein B), SFTPC (surfactant, pulmonary associated protein C), ABCA3 (ATP-binding cassette sub-family A member 3) и NKX2.1 (NK2 homeobox 1)), катаболизме

сурфактанта (рецепторы гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора CSF2RA и CSD2RB), легочных аномалиях (транскрипционные факторы FoxF1 и TBX4, рецептора фактора роста фибробластов 2 (FGFR2), белка филамина А (FLNA)). Без генетического тестирования и уточнения генетической основы конкретного варианта ИЗЛ невозможно назначение эффективной индивидуальной терапии, а также оценка прогноза заболевания. Окончательный диагноз ИЗЛ ставится на основе фенотипического паттерна, состоящего из анамнеза пациента, физикального осмотра, результатов комплексного обследования, включая рентгенографию, биопсию легких для уточнения патологических механизмов, генетического тестирования [56].

### Обструктивные бронхолегочные заболевания у детей

Среди детей с ХНЗЛ значительный удельный вес составляют заболевания, протекающие с синдромом бронхиальной обструкции [35]. Развитию нарушений бронхиальной проходимости способствуют возрастные анатомо-физиологические особенности респираторных органов [57], среди которых наиболее важными являются узость дыхательных путей, мягкость и податливость их хрящевой основы, склонность слизистой оболочки к генерализованным отекам и набуханию. Слабость дыхательных мышц, небольшая амплитуда движения ребер и диафрагмы определяют слабость и неэффективность кашлевого толчка. Возбудимость дыхательного центра снижена, а просвет узких дыхательных путей с податливыми стенками еще больше уменьшается, даже при незначительном набухании под влиянием внешних факторов, например, вирусной инфекции.

Хроническая обструктивная патология бронхолегочной системы начинается в раннем детском возрасте и продолжается у взрослых с дальнейшим формированием хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [58]. Изучение ХОБЛ с использованием в качестве меток метилированной ДНК достоверно показало молекулярные нарушения в раннем возрасте, связанные с патогенезом ХОБЛ, что подтверждает её внутриутробное происхождение [59]. Дальнейшее прогрессирование ХОБЛ у детей происходит под влиянием комплекса эндогенных и экзогенных факторов, в том числе респираторных инфекций. Зачастую бронхообструктивный синдром (БОС) формируется у детей на основе ВПРЛ. Обследование нами дети с ХНЗЛ, протекающими с выраженным синдромом бронхиальной обструкции, показало, что 49,3% из них имели пороки развития бронхолегочной системы с недостаточностью мышечно-эластического и хрящевого каркаса трахеи и бронхов и локальными типами изменений, вызывающими обструкцию – трахеобронхиальными стенозами, кистами, трахеопищеводными свищами, кардиоваскулярными аномалиями с компрессией трахеи. К этой группе мы также отнесли пациен-

тов с нарушением роста и развития легких в виде легочной гипоплазии, у которых, наряду с дефектами развития анатомических структур, формированием интерстициальных процессов в легких, наблюдали клинические проявления бронхиальной обструкции за счет сопутствующего выраженного эндобронхита. Эти дети болели с раннего детства в виде повторных бронхитов, пневмоний, протекающих с синдромом бронхиальной обструкции.

Бронхообструктивный синдром у детей с БЛД отмечен нами в 11,5% случаев. Его наличие обусловлено морфологическими изменениями в виде уменьшения диаметра бронхов, плоскоклеточной метаплазии бронхиального эпителия, облитерирующего бронхоолита, гипертрофии и гиперплазии гладкой мускулатуры бронхоиол и бронхов, перибронхиальной гиперпластической инфильтрации, интерстициального фиброза. При обострении заболевания бронхиальная обструкция усиливается за счет отека слизистой оболочки и гиперсекреции. Нарушается процесс формирования и роста альвеол. Происходит повреждение всех структурных компонентов легкого [17, 60]. Наличие этих патоморфологических проявлений является основой для дальнейшего формирования хронического бронхообструктивного синдрома и объясняет стойкость клинических проявлений заболевания и недостаточную эффективность проводимой терапии у детей с БЛД.

К распространенным типам патологических изменений, вызывающих обструкцию, относится наследственный дефект строения цилиарного эпителия слизистой оболочки дыхательных путей – первичная цилиарная дискинезия, синдром неподвижных ресничек, синдром Картагенера [61–63]. Наследственные заболевания легких, в том числе первичная цилиарная дискинезия, отмечены нами у 2,7% детей с БОС. Редкая встречаемость данной патологии обуславливает позднюю диагностику заболевания: длительное время эти дети могут ошибочно наблюдаться с другими диагнозами, включая бронхиальную астму, получая неадекватное лечение.

Ведущий при ХНЗЛ симптомокомплекс БОС не должен быть основанием для постановки диагноза бронхиальной астмы, так как, несмотря на сходство симптомов, это разные заболевания. Для бронхиальной астмы характерно хроническое эозинофильное воспаление дыхательных путей, частично обратимое. При ХНЗЛ с БОС имеет место нейтрофильный тип воспаления с необратимым ограничением воздушного потока и прогрессирующим течением.

### Дифференциально-диагностический алгоритм диагностики хронической бронхолегочной патологии

На основе комплексной оценки полученных данных нами разработан (табл.) дифференциально-диагностический алгоритм оценки рецидивирующей и хронической бронхолегочной патологии.

Таблица

**Дифференциально-диагностический алгоритм анализа рецидивирующей и хронической бронхолегочной патологии**

- ▶ Анализ антенатального, перинатального, и постнатального периодов жизни ребёнка;
- ▶ Рентгенологическое обследование;
- ▶ Ретроспективный анализ результатов предшествующего рентгенологического обследования;
- ▶ Анализ крови на атипичные возбудители, респираторные вирусы;
- ▶ Выявление и исключение атопии (аллергологический анамнез, аллергические пробы, иммунологическое обследование, в том числе иммуноглобулин Е);
- ▶ Выявление и исключение мукоцилиарной недостаточности;
- ▶ Выявление и исключение лекарственного поражения легкого;
- ▶ Фиброгастроуденоскопия с целью выявления и исключения рефлюкс-индуцированной бронхолегочной патологии;
- ▶ Комплексное исследование функции внешнего дыхания, в том числе с использованием методов бронхофонографии, импульсной осциллометрии;
- ▶ Бактериологическое исследование мокроты, лаважной жидкости;
- ▶ Электрокардиограмма, эхокардиография;
- ▶ Потовый тест для исключения муковисцидоза;
- ▶ Бронхологические методы исследования (бронхоскопия с морфологическим исследованием биоптата слизистой оболочки бронхов, бронхография)
- ▶ Мультиспиральная компьютерная томография легких с виртуальной бронхоскопией и внутривенным болюсным контрастированием;
- ▶ Ангиография (по показаниям) сосудов легких;
- ▶ Трансторакальная биопсия легких с морфологическим и иммуногистохимическим исследованием биоптата (по показаниям);
- ▶ Генетические исследования.

Данный дифференциально-диагностический алгоритм, уже ранее нами публиковавшийся [7], необходимо своевременно дополнять по мере внедрения в повседневную практику новых методологических решений, исследованиями гиперчувствительности бронхов, врожденной и приобретенной мукоцилиарной недостаточности. Следует подчеркнуть, что помимо первичной наследственной формы нарушений мукоцилиарного клиренса развивается его недостаточность. В детской практике встречаются и вторичные формы, формирующиеся на фоне действия повреждающих экзогенных агентов, таких как инфекции, ингаляции газов, вдыхания холодного морозного воздуха, лекарственных препаратов (антибиотиков) и других [64]. Именно для детей, имеющих клинические маркеры цилиарной дискинезии в виде длительных, не поддающихся лечению синуситов, гайморитов, евстахиитов, характерны повторные острые респираторные инфекции с применением массивной неконтролируемой антибактериальной и другой терапии. Вдыхание морозного воздуха, влияет на функциональное состояние мукоцилиарного клиренса и способствует прогрессированию хронического бронхообструктивного процесса [64].

Вторичные формы мукоцилиарной недостаточности, как правило, обратимы, но при наличии несостоятельности различных звеньев иммунитета, его фагоцитарного звена, интралейкоцитарной микробцидной системы, нейтрофильных гранулоцитов [65]

возможно более длительное её течение, присоединение вторичной бактериальной инфекции и развитие ХОБЛ.

**Заключение**

Анализируя этиопатогенетические особенности формирования и клинического течения ХНЗЛ у детей, необходимо подчеркнуть собирательный, групповой характер данной патологии, имеющий различную этиологию, патогенез и формирующийся как результат нарушения органогенеза бронхолегочной системы на пренатальном и постнатальном уровнях, обусловленный генетической предрасположенностью и совокупностью неблагоприятных факторов в периоды «критического развития органов и систем», что влияет на развитие хронических заболеваний после рождения ребенка и в дальнейшей жизни (фетальное программирование).

Эффективность лечения детей с ХНЗЛ зависит от своевременной диагностики клинического варианта заболевания и этиологии возбудителя вторичного воспалительного процесса, осуществленных с использованием комплекса клинико-инструментальных методов, включая компьютерную томографию органов грудной клетки, проведение (по показаниям) морфологической верификации диагноза, иммуногистохимических исследований биоптата лёгкого, генетических тестов. Это является одной из возможных основ научно-обоснованной первичной профилактики дизонтогенетических нарушений бронхолегочной си-

стемы, особенно тканевых пороков легких у детей.

#### **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. Евсеева Г.П., Холодок Г.Н., Морозова Н.В. Супрун Е.Н., Козлов В.К., Лазарь К.Г. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний детей и подростков Хабаровского края // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып. 61. С.31–35. <https://doi.org/10.12737/21436>
2. Чучалин А.Г. Современная классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2010. Т.89, №4. С.6–15. EDN: MRXUUN.
3. Государственный доклад о состоянии и об охране окружающей среды Хабаровского края в 2023 году. Хабаровск: Министерство природных ресурсов Хабаровского края. 2024. 259 с.
4. Супрун С.В., Евсеева Г.П., Кудряшова О.С., Кудерова Н.И., Лебедев О.А. Эколого-этнические особенности микроэлементного статуса крови у беременных женщин Приамурья // Микроэлементы в медицине. 2021. Т.22, №S1. С.65–66. <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2021-S1-32>
5. Супрун С.В., Кудерова Н.И., Евсеева Г.П., Лебедев О.А. Комплексная оценка фактического питания беременных женщин Приамурья // Вопросы питания. 2018. Т.87, №S5. С.43–44. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10127>.
6. Евсеева Г.П. Микроэлементный статус и взаимосвязь его дисбаланса с развитием заболеваний у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Хабаровск, 2009. 44 с. EDN: NKZMPJ.
7. Козлов В.К., Лебедев О.А., Пичугина С.В., Сиротина-Карпова М.С., Евсеева Г.П., Гандуров С.Г. Актуальные вопросы хронических неспецифических заболеваний у детей // Вопросы практической педиатрии. 2019. Т.14, №3. С.22–31. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-3-22-31>
8. Лебедев О.А., Рыжавский Б.Я. Влияние введения нитрата свинца беременным крысам на легкие их потомства // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005. Т.139, №6. С.621–623. <https://doi.org/10.1007/s10517-005-0369-0>
9. Cheres P., Kim S.J., Tulasiram S., Kamp D.W. Oxidative stress and pulmonary fibrosis // Biochim. Biophys. Acta. 2013. Vol.1832, Iss.7. P.1028–1040. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.11.021>
10. Лебедев О.А., Рыжавский Б.Я., Демидова О.В. Влияние антиоксиданта эхинохрома А на блеомицин-индуцированный пневмофиброз // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Т.159, №3. С.329–332. <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2960-3>
11. Lee I.T., Yang C.M. Role of NADPH oxidase/ROS in proinflammatory mediators-induced airway and pulmonary disease // Biochem. Pharmacol. 2012. Vol.84, Iss.5. P.581–590. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.05.005>
12. Santos-Silva M.A., Pires K.M., Trajano E.T., Martins V., Nesi R.T., Benjamin C.F., Caetano M.S., Sternberg C., Machado M.N., Zin W.A., Valença S.S., Porto L.C. Redox imbalance and pulmonary function in bleomycin-induced fibrosis in C57BL/6, DBA/2, and BALB/c mice // Toxicol. Pathol. 2012. Vol.40, Iss.5. P.731–741. <https://doi.org/10.1177/0192623312441404>
13. Лебедев О.А., Гусева О.Е., Козлов В.К. Нарушение оксидативного метаболизма при хронических бронхообструктивных заболеваниях легких у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2007. Вып.27. С.12–13. EDN: NCKEND.
14. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии. М.: Медпрактика, 1988. 336 с.
15. Козлов В.К., Целых Е.Д., Евсеева Г.П., Супрун С.В. Фактическое питание, микроэлементозы и дефицитные состояния у детей и подростков. Владивосток, 2010. 320 с. ISBN: 978-5-8044-1126-9.
16. Акинфеев А.А., Рыжавский Б.Я., Гандуров С.Г. Морфологическая характеристика альвеол у детей с гипоплазией легких // Дальневосточный медицинский журнал. 2004. №2. С.71–77. EDN: PИHYMX.
17. Клинические рекомендации «Бронхолегочная дисплазия». М. 2024. 99 с.
18. Butler M.G. Imprinting disorders in humans: a review // Curr. Opin. Pediatr. 2020. Vol.32, Iss.6. P.719–729. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000965>
19. Altmae S., Stavreus-Evers A., Ruiz J.R., Laanpere M., Syvanen T., Yngve A., Salumets A., Nilsson T.K. Variations in folate pathway genes are associated with unexplained female infertility // Fertil. Steril. 2010. Vol.94, Iss.1. P.130–137. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.025>
20. Сугурова А.Т., Ящук А.Г., Тюрина А.А., Ялаев Б.И., Харисова З.И., Хусаинова Р.И. Исследование полиморфизма генов фолатного цикла у женщин с бесплодием и невынашиванием беременности в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Проблемы репродукции. 2023. Т.29, №1. С.39–47.

<https://doi.org/10.17116/repro20232901139>

21. Супрун С.В., Ларина Т.Н., Козлов В.К., Чижова Г.В., Морозова О.Н., Кудряшова О.С. Структура полиморфизма гена фолатного цикла (MTHFR) у беременных женщин коренного и пришлого населения // Таврический медико-биологический вестник. 2013. Т.16, №2-2. С.115–118. EDN: TFRHUV.

22. Гордеева Л.А., Оскорбина О.С., Воронина Е.Н., Соколова, Е.А. Шаталина И.В., Оленникова Р.В., Нерсесян С.Л., Филипенко М.Л., Глушков А.Н. Ассоциации полиморфизма генов цитокинов с невынашиванием беременности // Медицинская иммунология. 2017. Т.19, №5. С.585–596. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-5-585-596>

23. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Субботина А.А., Ярома А.В. Полиморфизм гена микросомальной эпоксидгидролазы EPHX1 (rs1051740) у часто болеющих детей, проживающих в промышленном регионе юга Сибири // Якутский медицинский журнал. 2023. №3(83). С.65–67. <https://doi.org/10.25789/YMJ.2023.83.16>

24. Akparova A., Abdrakhmanova B., Banerjee N., Bersimbaev R. EPHX1 Y113H polymorphism is associated with increased risk of chronic obstructive pulmonary disease in Kazakhstan population // Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ Mutagen. 2017. Vol.816-817. P.1–6. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2017.02.004>

25. Демикова Н.С., Лапина А.С., Подольная М.А., Путинцев А.Н. Значение генетических исследований в изучении природы врожденных пороков развития // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020. Т.65, №5. С.7–11. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-7-11>

26. Орлова С.В., Коденцова В.М., Никитина Е.А., Пронина О.Е., Прокопенко Е.В., Водолазская А.Н. Состояние нутритивного статуса женщины как одного из механизмов фетального программирования // Медицинский алфавит. 2020. №26. С.6–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-6-11>

27. de Boo H.A., Harding J.E. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis // Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaecol. 2006. Vol.46, Iss.1. P.4–14. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2006.00506.x>

28. Meck W.H., Williams C.L. Metabolic imprinting of choline by its availability during gestation: implications for memory and attentional processing across the lifespan // Neurosci. Biobehav. Rev. 2003. Vol.27, Iss.4. P.385–399. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(03\)00069-1](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(03)00069-1)

29. Высокогорский В.Е., Курч Н.М. Метаболический импринтинг пренатальной алкогольной интоксикации // Бюллетень СО РАМН. 2014. Т.34, №1. С.5–9. EDN: SMXVIII.

30. Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Саган Е.В. Олейник О.А. Метаболический импринтинг в формировании ожирения у детей // Тезисы XVI Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контр-версии». Сочи, 2022. С.115–116. EDN: OSKPGV.

31. Островская О.В., Наговицына Е.Б., Власова М.А., Ивахнишина Н.М., Сидорчук Н.Г. Результаты генодиагностики репродуктивно значимых инфекций у беременных женщин г. Хабаровска // Дальневосточный медицинский журнал. 2017. №4. С.22–26. EDN: YKYVIP.

32. Козлов В.К., Пичугина С.В., Гандуров С.Г., Евсеева Г.П., Супрун С.В., Чайка М.С., Лебедько О.А. Клинические особенности врожденного стридора у детей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.90. С.39–46. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-39-46>

33. Современные подходы к профилактике, диагностике и лечению бронхолегочной дисплазии / под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, И.В. Давыдовой. М.: ПедиатрЪ, 2013. 176 с.

34. Пичугина С.В., Евсеева Г.П., Супрун С.В., Сиротина-Карпова М.С., Кузнецова М.С., Е.И. Яковлев, Телепнева Р.С., Козлов В.К., Лебедько О.А. Исходы бронхолегочной дисплазии у детей // Амурский медицинский журнал. 2018. Т.24, №4. С.14–17. <https://doi.org/10.22448/AMJ.2018.4.14-17>

35. Козлов В.К., Лебедько О.А., Морозова Н.В., Пичугина С.В., Яковлев Е.И., Гандуров С.Г., Евсеева Г.П., Супрун С.В., Наговицына Е.Б., Кудерова Н.И. Хронические бронхолегочные заболевания у детей, протекающие с синдромом бронхиальной обструкции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.82. С.62–73. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-82-62-73>

36. Бушмелев В.А., Стерхова Е.В. Врожденные пороки развития легких в структуре хронических заболеваний легких у детей (диагностика и лечение) // Практическая медицина. 2008. №7(31). С.74–80. EDN: LEYXED.

37. Блинова С.А., Орипов Ф.С., Хамидова Ф.М. Клеточные и молекулярные механизмы развития пороков легких // Гены и Клетки. 2021. Т.16, №1. С.24–28. <https://doi.org/10.23868/202104003>

38. Andrade C.F., Ferreira H.P., Fischer G.B. Congenital lung malformations // J. Bras. Pneumol. 2011. Vol.37, Iss.2. P.259–271. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132011000200017>

39. Wong K.K.Y., Flake A.W., Tibboel D., Rottier R.J., Tam P.K.H. Congenital pulmonary airway malformation: advances and controversies // Lancet Child Adolesc. Health. 2018. Vol.2, P.290–297. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30035-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30035-X)

40. Caldeira I., Fernandes-Silva H., Machado-Costa D., Correia-Pinto J., Moura R.S. Developmental pathways underlying lung development and congenital lung disorders // Cells. 2021. Vol.10, Iss.11. Article number:2987. <https://doi.org/10.3390/cells10112987>

41. Danopoulos S., Shiosaki J., Al Alam D. FGF signaling in lung development and disease: human versus mouse //

Front. Genet. 2019. Vol.10. Article number:170. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00170>

42. Swarr D.T., Peranteau W.H., Pogoriler J., Frank D.B., Scott Adzick N., Hedrick H.L., Morley M., Zhou S., Morrisey E.E. Novel molecular and phenotypic insights into congenital lung malformations // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018. Vol.197, Iss.10, P.1328–1339. <https://doi.org/10.1164/RCCM.201706-1243OC>

43. Яковлев Е.И., Евсева Г.П., Пичугина С.В., Гандуров С.Г., Книжникова Е.В., Козлов В.К., Супрун С.В., Галлянт 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>

44. Kurland G., Deterding R.R., Hagood J.S., Young L.R., Brody A.S., Castile R.G., Dell S., Fan L., Hamvas A., Hilman B.C., Langston C., Noguee L.M., Redding G.J. American Thoracic Society committee on childhood interstitial lung disease (chILD) and the chILD research Network. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol.188, Iss.3. P.376–394. <https://doi.org/10.1164/rccm.201305-0923ST>

45. Deterding R.R. Children's interstitial and diffuse lung disease: progress and future horizons // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015. Vol.12. P.1451–1457. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201508-558PS>

46. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. К вопросу об интерстициальных заболеваниях легких у детей: диффузные нарушения роста и развития легких // *Педиатр.* 2016. Т.7, №2. С.104–112. <https://doi.org/10.17816/PED72104-112>

47. Fan L.L., Dishop M.K., Galambos C., Askin F.B., White F.V., Langston C., Liptzin D.R., Kroehl M.E., Deutsch G.H., Young L.R., Kurland G., Hagood J., Dell S., Trapnell B.C., Deterding R.R. Children's interstitial and diffuse lung disease research Network (chILD RN). Diffuse lung disease in biopsied children 2 to 18 years of age. Application of the child classification scheme // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015. Vol.12, Iss.10. P.498–505. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201501-064OC>

48. Лев Н.С., Розина Н.Н., Шмелев Е.И. Интерстициальные болезни легких у детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014. №1. С.15–21. EDN: RWIMUZ.

49. Deutsch G.H., Young L.R., Deterding R.R., Fan L.L., Dell S.D., Bean J.A., Brody A.S., Noguee L.M., Trapnell B.C., Langston C., Pathology Cooperative Group, Albright E.A., Askin F.B., Baker P., Chou P.M., Cool C.M., Coventry S.C., Cutz E., Davis M.M., Dishop M.K., Galambos C., Patterson K., Travis W.D., Wert S.E., White F.V. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol.176, Iss.11. P.1120–1128. <https://doi.org/10.1164/rccm.200703-393OC>

50. Saggi V., Beggs S., Bennetts B., Harrison J., Hime N., Kapur N., Lipsett J., Noguee L.M., Phu A., Suresh S., Schultz A., Selvadurai H., Sherrard S., Strachan R., Vyas J., Zurynski Y., Jaffè A. Childhood interstitial lung diseases in immunocompetent children in Australia and New Zealand: a decade's experience // *Orphanet. J. Rare Dis.* 2017. Vol.12, Iss.1. P.133. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0637-x>

51. Soares J.J., Deutsch G.H., Moore P.E., Fazili M.F., Austin E.D., Brown R.F., Sokolow A.G., Hilmes M.A., Young L.R. Childhood interstitial lung diseases: an 18-year retrospective analysis // *Pediatrics.* 2013. Vol.132, Iss.4. P.684–691. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1780>

52. O'Reilly R., Kilner D., Ashworth M., Aurora P. Diffuse lung disease in infants less than 1 year old age: histopathological diagnoses and clinical outcome // *Pediatr. Pulmonol.* 2015. Vol.50, Iss.10. P.1000–1008. <https://doi.org/10.1002/ppul.23124>

53. Doan M.L., Guilleman R.P., Dishop M.K., Noguee L.M., Langston C., Mallory G.B., Sockrider M.M., Fan L.L. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children // *Thorax.* 2008. Vol.63, Iss.4. P.366–373. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.083766>

54. Wambach J.A., Casey A.M., Fishman M.P., Wegner S.E., Cole F.S., Hamvas A., Noguee L.M. Genotype-phenotype correlations for infants and children with ABCA3 deficiency // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014. Vol.189. P.1538–1543. <https://doi.org/10.1164/rccm.201402-0342OC>

55. Whittett J.A., Kalin T.V., Xu Y., Kalinichenko V.V. Building and regenerating the lung cell by cell // *Physiol. Rev.* 2019. Vol.99, Iss.1. P.513–554. <https://doi.org/10.1152/physrev.00001.2018>

56. Deterding R.R., Deboer E.M., Cidon M.J., Robinson T.E., Warburton D., Deutsch J.H., Yong L.R. Approaching clinical trials in childhood interstitial lung disease and pediatric pulmonary fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019. Vol.200, Iss.10. P.1219–1227. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0544CI>

57. Банкалари Э. Легкие новорожденных: проблемы и противоречия в неонатологии / под ред. П. Полина; пер. с англ.; под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: Логосфера, 2015. 672 с. ISBN: 978-5-98657-039-6.

58. Волков В.В. Хроническая обструктивная болезнь легких: взгляд педиатра // *Лечащий врач.* 2011. №8. С.78–85. EDN: SGXTAN.

59. Röhl A., Baek S.H., Kachroo P., Morrow J.D., Tantisira K., Silverman E.K., Weiss S.T., Sharma A., Glass K., DeMeo D.L. Protein interaction networks provide insight into fetal origins of chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Res.* 2022; Vol.23, Iss.1. Article number:69. <https://doi.org/10.1186/s12931-002-01963-5>

60. Мизерницкий Ю.Л. Хронические заболевания легких у детей: эволюция, реалии, перспективы // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого. М.: Медпрактика, 2018. Вып.18. С.9–12. EDN: VQRFDМ.
61. Богорад А.Е., Дьякова С.Э., Мизерницкий Ю.Л. Первичная цилиарная дискинезия: современные подходы к диагностике и терапии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019. Т.64, №5. С.123–133. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133>
62. Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. Орфаные заболевания легких у детей. М.: Медпрактика, 2015. 240 с. ISBN: 978-5-98803-347-9.
63. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T., Davis S.D., Sagel S.D., Dell S.D., Rosenfeld M., Olivier K.N., Milla C., Daniel S.J., Kimple A.J., Manion M., Knowles M.R., Leigh M.Q. Diagnosis, monitoring and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of art review // *Pediatr. Pulmonol.* 2016. Vol.51, Iss.2. P.115–132 <https://doi.org/10.1002/ppul.23304>
64. Геппе Н.А., Озерская И.В., Малявина У.С., Чокроборти Г. Цилиарный эпителий при респираторных вирусных инфекциях у детей. Влияние лекарственных препаратов // *Русский медицинский журнал.* 2012. №24. С.1222–1227. EDN: PNBUEL.
65. Козлов В.К. Здоровье детей и подростков на Дальнем Востоке. Хабаровск: ДВГМУ, 2020. 456 с. ISBN: 978-5-85797-407-0.

## REFERENCES

1. Evseeva G.P., Kholodok G.N., Morozova N.V., Suprun E.N., Kozlov V.K., Lazar K.G. [Epidemiology of bronchopulmonary diseases in children and teenagers of Khabarovsk territory]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2016; 61:31–35 (in Russian). <https://doi.org/10.12737/21436>
2. Chuchalin A.G. [Modern classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children]. *Pediatriya. Zhurnal im G.N. Speranskogo* 2010; 89(4):6–15 (in Russian).
3. [State Report on the state and Environmental Protection of the Khabarovsk Territory in 2023]. Khabarovsk: Ministerstvo prirodnikh resursov Khabarovskogo kraja; 2024 (in Russian).
4. Suprun S.V., Evseeva G.P., Kudryashova O.S., Kuderova N.I., Lebed'ko O.A. [Ecological and ethnic features of the microelement status of blood in pregnant women of Priamurie]. *Mikroelementy v medizhine = Trace elements in medicine* 2021; 22(S1):65–66 (in Russian). <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2021-S1-32>
5. Suprun S.V., Kuderova N.I., Evseeva G.P., Lebed'ko O.A. [Comprehensive assessment of the actual nutrition of pregnant women in the Amur region]. *Problems of Nutrition* 2018; 87(S5):43–44 (in Russian). <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10127>
6. Evseeva G.P. [Microelement status and the relationship of its imbalance with the development of diseases in children: abstract of Doctor's degree dissertation thesis]. Khabarovsk, 2009 (in Russian).
7. 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]. *Clinical Practice in Pediatrics* 2019; 14(3):22–31 (in Russian). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-3-22-31>
8. Lebed'ko O.A., Ryzhavsii B.Ya. [Effect of administration of lead nitrate to pregnant rats on the lungs in their offspring]. *Bulletin of experimental biology and medicine* 2005; 139(6):621–623 (in Russian). <https://doi.org/10.1007/s10517-005-0369-0>
9. Cheresh P., Kim S.J., Tulasiram S., Kamp D.W. Oxidative stress and pulmonary fibrosis. *Boichim. Biophys. Acta.* 2013; 1832(7):1028–1040. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.11.021>
10. Lebed'ko O.A., Ryzhavskiy B.Y., Demidova O.V. [Effect of antioxidant echinochrome A on bleomycin-induced pulmonary fibrosis]. *Bulletin of experimental biology and medicine* 2015; 159(3):351–354 (in Russian). <https://doi.org/10.1007/s10517-015-2960-3>
11. Lee I.T., Yang C.M. Role of NADPH oxidase/ROS in proinflammatory mediators-induced airway and pulmonary disease. *Biochem. Pharmacol.* 2012; 84(5):581–590. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2012.05.005>
12. Santos-Silva M.A., Pires K.M., Trajano E.T., Martins V., Nesi R.T., Benjamin C.F., Caetano M.S., Sternberg C., Machado M.N., Zin W.A., Valença S.S., Porto L.C. Redox imbalance and pulmonary function in bleomycin-induced fibrosis in C57BL/6, DBA/2, and BALB/c mice. *Toxicol. Pathol.* 2012; 40(5):731–741. <https://doi.org/10.1177/0192623312441404>
13. Lebedko O.A., Gusyeva O.E., Kozlov V.K. [Damages of oxidative metabolism in children with chronic broncho-obstructive diseases]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration* 2007; 27:12–13 (in Russian).
14. Sarkisov D.S. [Essays on the history of general pathology]. Moscow: Medpraktika; 1998 (in Russian).
15. Kozlov V.K., Tselykh E.D., Evseeva G.P., Suprun S.V. [Actual nutrition, microelementoses and deficiency conditions in children and adolescents]. Vladivostok; 2010 (in Russian). ISBN: 978-5-8044-1126-9.

16. Akinfeev A.A., Ryzhavsky B.Ya., Gandurov S.G. [Morphological characteristics of the alveoli in children with pulmonary hypoplasia]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2004; 2:71–77 (in Russian).
17. [Clinical recommendations «Bronchopulmonary dysplasia»]. Moscow; 2024 (in Russian).
18. Butler M.G. Imprinting disorders in humans: a review. *Curr. Opin. Pediatr.* 2020; 32(6):719–729. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000965>
19. Altmae S., Stavreus-Evers A., Ruiz J.R., Laanpere M., Syvanen T., Yngve A., Salumets A., Nilsson T.K. Variations in folate pathway genes are associated with unexplained female infertility. *Fertil. Steril.* 2010; 94(1):130–137. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.02.025>
20. Sugurova A.T., Yashchuk A.G., Tyurina A.A., Yalaev B.I., Kharisova Z.I., Khusainova R.I. [Influence of polymorphism of folate cycle genes in assisted reproductive technologies programs in women with infertility and miscarriage]. *Russian Journal of Human Reproduction* 2023; 29(1):39–47 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/repro20232901139>
21. Suprun S.V., Larina T.N., Kozlov V.K., Chizhova G.V., Morozova O.N., Kudryashova O.S. [Structure of folate cycle gene polymorphism (MTHFR) in pregnant indigenous and alien women]. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik* 2013; 16(2-2):115–118 (in Russian).
22. Gordeeva L.A., Oskorbina O.S., Voronina E.N., Sokolova E.A., Shatalina I.V., Olennikova R.V., Nersesyan S.L., Filipenko M.L., Glushkov A.N. [Association between cytokine gene polymorphisms and recurrent miscarriage]. *Medical Immunology (Russia)* 2017; 19(5):585–596 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-5-585-596>
23. Zaitseva N.V., Dolgikh O.V., Subbotina A.A., Yaroma A.V. [Polymorphism of the microsomal epoxide hydrolase EPHX1 gene (rs1051740) in often ill children living in the industrial region of Southern Siberia]. *Yakut Medical Journal* 2023; 3(83):65–67 (in Russian). <https://doi.org/10.25789/YMJ.2023.83.16>
24. Akparova A., Abdrakhmanova B., Banerjee N., Bersimbaev R. EPHX1 Y113H polymorphism is associated with increased risk of chronic obstructive pulmonary disease in Kazakhstan population. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ Mutagen.* 2017; 816-817:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2017.02.004>
25. Demikova N.S., Lapina A.S., Podolnaya M.A., Putintsev A.N. [The value of genetic analysis in the study of the nature of congenital malformations]. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2020; 65(5):7–11 (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-5-7-11>
26. Orlova S.V., Kodentsova V.V., Nikitina E.A., Pronina O.E., Prokopenko E.V., Vodolazkaya A.N. [State of nutritional status of woman as one of mechanisms of fetal programming]. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet* 2020; 26:6–11 (in Russian). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-26-6-11>
27. de Boo H.A., Harding J.E. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaecol.* 2006; 46(1):4–14. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2006.00506.x>
28. Meck W.H., Williams C.L. Metabolic imprinting of choline by its availability during gestation: implications for memory and attentional processing across the lifespan. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2003; 27(4):385–399. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(03\)00069-1](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(03)00069-1)
29. Vysokogorskiy V.Ye., Kurch N.M. [Metabolic imprinting in fetal alcoholic intoxication]. *Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences* 2014; 34(1):5–9 (in Russian).
30. Matveeva M.V., Samoilova Yu.G., Sagan E.V., Oleinik O.A. [Metabolic imprinting in the development of obesity in children. In: Abstracts of the XVI All-Russian Seminar «Reproductive Potential of Russia: Versions and Counter-versions»]. Sochi; 2022:115–116 (in Russian).
31. Ostrovskaya O.V., Nagovitsyna E.B., Vlasova M.A., Ivakhnishina N.M., Sidorchuk N.G. [Results of gene diagnostics of reproductively significant infections in pregnant women in Khabarovsk]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal* 2017; 4:22–26 (in Russian).
32. Kozlov V.K., Pichugina S.V., Gandurov S.G., Evseeva G.P., Suprun S.V., Chaika M.S., Lebed'ko O.A. [Clinical features of congenital stridor in children]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; 90:39–46 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-90-39-46>
33. Baranova A.A., Namazova-Baranova L.S., Davydova I.V., editors. [Modern approaches to the prevention, diagnosis and treatment of bronchopulmonary dysplasia]. Moscow: Pediatr; 2013 (in Russian).
34. Pichugina S.V., Evseeva G.P., Suprun S.V., Sirotina-Karpova M.S., Kuznetsova M.S., Iakovlev E.I., Telepneva R.S., Kozlov V.K., Lebedko O.A. [Outcomes of bronchopulmonary dysplasia in children]. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal* 2018; 24(4):14–17 (in Russian). <https://doi.org/10.22448/AMJ.2018.4.14-17>
35. Kozlov V.K., Lebed'ko O.A., Morozova N.V., Pichugina S.V., Yakovlev E.I., Gandurov S.G., Evseeva G.P., Suprun S.V., Nagovitsyna E.B., Kuderova N.I. [Chronic bronchopulmonary diseases in children with bronchial obstruction syndrome]. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; 82: 62–73 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2021-82-62-73>
36. Bushmelev V.A., Sterkhova E.V. [Congenital lung malformations in the structure of chronic lung diseases in children (diagnosis and treatment)]. *Prakticheskaya meditsina = Practical medicine* 2008; 7(31):74–80 (in Russian).
37. Blinova S.A., Oripov F.S., Khamidova F.M. [Cellular and molecular mechanisms of pulmonary malformations].

*Genes and Cells* 2021; 16(1):24–28 (in Russian). <https://doi.org/10.23868/202104003>

38. Andrade C.F., Ferreira H.P., Fischer G.B. Congenital lung malformations. *J. Bras Pneumol.* 2011; 37(2):259–71. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132011000200017>

39. Wong K.K.Y., Flake A.W., Tibboel D., Rottier R.J., Tam P.K.H. Congenital pulmonary airway malformation: advances and controversies. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2018; 2:290–297. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30035-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30035-X)

40. Caldeira I., Fernandes-Silva H., Machado-Costa D., Correia-Pinto J., Moura R.S. Developmental pathways underlying lung development and congenital lung disorders. *Cells* 2021; 10(11):2987. <https://doi.org/10.3390/cells10112987>

41. Danopoulos S., Shiosaki J., Al Alam D. FGF signaling in lung development and disease: human versus mouse. *Front. Genet.* 2019; 10:170. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00170>

42. Swarr D.T., Peranteau W.H., Pogoriler J., Frank D.B., Scott Adzick N., Hedrick H.L., Morley M., Zhou S., Morrissey E.E. Novel molecular and phenotypic insights into congenital lung malformations. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197(10):1328–1339. <https://doi.org/10.1164/RCCM.201706-1243OC>

43. 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]. *Bulleten' fiziologii 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>

44. Kurland G., Deterding R.R., Hagood J.S., Young L.R., Brody A.S., Castile R.G., Dell S., Fan L.L., Hamvas A., Hilman B.C., Langston C., Noguee L.M., Redding G.J. American Thoracic Society committee on childhood interstitial lung disease (chILD) and the chILD research Network. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188(3):376–394. <https://doi.org/10.1164/rccm.201305-0923ST>

45. Deterding R.R. Children's interstitial and diffuse lung disease: progress and future horizons. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12:1451–1457. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201508-558PS>

46. Boitsova E.V., Ovsyannikov D.Yu. [On the question of interstitial lung diseases in children: diffuse disorders of growth and development of the lungs]. *Pediatr = Pediatrician (St. Petersburg)* 2016; 7(2):104–112 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/PED72104-112>

47. Fan L.L., Dishop M.K., Galambos C., Askin F.B., White F.V., Langston C., Liptzin D.R., Kroehl M.E., Deutsch G.H., Young L.R., Kurland G., Hagood J., Dell S., Trapnell B.C., Deterding R.R. Children's interstitial and diffuse lung disease research Network (chILD RN). Diffuse lung disease in biopsied children 2 to 18 years of age. Application of the child classification scheme. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2015; 12(10):1498–1505. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201501-064OC>

48. Lev N.S., Rozinova N.N., Shmelev E.I. [Interstitial lung diseases in children]. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2014; 1:15–21 (in Russian).

49. Deutsch G.H., Young L.R., Deterding R.R., Fan L.L., Dell S.D., Bean J.A., Brody A.S., Noguee L.M., Trapnell B.C., Langston C., Pathology Cooperative Group, Albright E.A., Askin F.B., Baker P., Chou P.M., Cool C.M., Coventry S.C., Cutz E., Davis M.M., Dishop M.K., Galambos C., Patterson K., Travis W.D., Wert S.E., White F.V. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176(11):1120–1128. <https://doi.org/10.1164/rccm.200703-393OC>

50. Saddi V., Beggs S., Bennetts B., Harrison J., Hime N., Kapur N., Lipsett J., Noguee L.M., Phu A., Suresh S., Schultz A., Selvadurai H., Sherrard S., Strachan R., Vyas J., Zurynski Y., Jaffé A. Childhood interstitial lung diseases in immunocompetent children in Australia and New Zealand: a decade's experience. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2017; 12(1):133. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0637-x>

51. Soares J.J., Deutsch G.H., Moore P.E., Fazili M.F., Austin E.D., Brown R.F., Sokolow A.G., Hilmes M.A., Young L.R. Childhood interstitial lung diseases: an 18-year retrospective analysis. *Pediatrics* 2013; 132(4):684–691. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1780>

52. O'Reilly R., Kilner D., Ashworth M., Aurora P. Diffuse lung disease in infants less than 1 year old age: histopathological diagnoses and clinical outcome. *Pediatr. Pulmonol.* 2015; 50(10):1000–1008. <https://doi.org/10.1002/ppul.23124>

53. Doan M.L., Guillerman R.P., Dishop M.K., Noguee L.M., Langston C., Mallory G.B., Sockrider M.M., Fan L.L. Clinical, radiological and pathological features of ABCA3 mutations in children. *Thorax.* 2008; 63(4):366–373. <https://doi.org/10.1136/thx.2007.083766>

54. Wambach J.A., Casey A.M., Fishman M.P., Wegner S.E., Cole F.S., Hamvas A., Noguee L.M. Genotype-phenotype correlations for infants and children with ABCA3 deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189:1538–1543. <https://doi.org/10.1164/rccm.201402-0342OC>

55. Whittsett J.A., Kalin T.V., Xu Y., Kalinichenko V.V. Building and regenerating the lung cell by cell. *Physiol. Rev.* 2019; 99(1):513–554. <https://doi.org/10.1152/physrev.00001.2018>

56. Deterding R.R., Deboer E.M., Cidon M.J., Robinson T.E., Warburton D., Deutsch J.H., Yong L.R. Approaching

clinical trials in childhood interstitial lung disease and pediatric pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2019; 200(10):1219–1227. <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0544CI>

57. Bancalari E. [The newborn lung: neonatology questions and controversies]. Moscow: izdatel'stvo Logosfera; 2015 (in Russian).

58. Volkov I.K. [Chronic obstructive pulmonary disease – a pediatrician's view]. *Lechashchiy vrach = Lechaschi Vrach* 2011; 8:78–85 (in Russian).

59. Röhl A., Baek S.H., Kachroo P., Morrow J.D., Tantisira K., Silverman E.K., Weiss S.T., Sharma A., Glass K., DeMeo D.L. Protein interaction networks provide insight into fetal origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2022; 23(1):69. <https://doi.org/10.1186/s12931-002-01963-5>

60. Mizernitsky Yu.L. [Chronic lung diseases in children: evolution, realities, prospects. In: Mizernitsky Yu.L., editor. Pulmonology of childhood: problems and solutions]. Moscow: Medpraktika; 2018; 18:9–12 (in Russian).

61. Bogorad A.E., Diakova S.E., Mizernitsky Yu.L. [Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to the diagnostics and treatment]. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics* 2019; 64(5):38–46 (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133>

62. Rozinova N.N., Mizernitsky Yu.L. [Orphan lung diseases in children]. Moscow: Medpraktika; 2015 (in Russian).

63. Shapiro A.J., Zariwala M.A., Ferkol T., Davis S.D., Sagel S.D., Dell S.D., Rosenfeld M., Olivier K.N., Milla C., Daniel S.J., Kimple A.J., Manion M., Knowles M.R., Leigh M.Q. Diagnosis, monitoring and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of art review. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51(2):115–132. <https://doi.org/10.1002/ppul.23304>

64. Gepe N.A., Ozyorskaya I.V., Malyavina U.S., Tchokroborti G. [Effects of medications on ciliary epithelium in pediatric patients with viral respiratory infections]. *Russian Medical Journal* 2012; 24:1222–1227 (in Russian).

65. Kozlov V.K. [Health of children and adolescents in the Far East of Russia]. Khabarovsk: Dal'nevostochnyy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet; 2020 (in Russian). ISBN: 978-5-85797-407-0.

---

**Информация об авторах:**

**Владимир Кириллович Козлов**, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, 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](mailto:iomid@yandex.ru)

**Author information:**

**Vladimir K. Kozlov**, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, 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](mailto:iomid@yandex.ru)

---

Поступила 24.03.2025  
Принята к печати 30.05.2025

Received March 07, 2025  
Accepted May 30, 2025