

УДК 616.24/233-008.811.6-036.12:616-053.2

DOI: 10.36604/1998-5029- 2021-82-62-73

ХРОНИЧЕСКИЕ БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ, ПРОТЕКАЮЩИЕ С СИНДРОМОМ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ

В.К.Козлов¹, О.А.Лебедько^{1,2}, Н.В. Морозова², С.В.Пичугина¹, Е.И.Яковлев¹, С.Г.Гандуров³, Г.П.Евсеева¹,
С.В.Супрун¹, Е.Б.Наговицына¹, Н.И.Кудерова¹

¹Хабаровский 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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35

³Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» имени А.К.Пиотровича Министерства здравоохранения Хабаровского края, 680003, г. Хабаровск, ул. Прогрессивная, 6

РЕЗЮМЕ. Введение. Представлены результаты многолетних наблюдений детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями, протекающими с бронхообструктивным синдромом и плохо поддающимися стандартной терапии. Для оптимизации лечения необходимо точное определение нозологического варианта патологии, выявление основных причин формирования дизонтогенетических нарушений. **Цель.** Изучить основные нозологические варианты, клинико-диагностические критерии хронических обструктивных заболеваний легких у детей для обоснования индивидуального подхода к лечению и диспансерному наблюдению. **Материалы и методы.** Обследовано 148 детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями, протекающими с синдромом бронхиальной обструкции (кроме бронхиальной астмы и муковисцидоза) по разработанному нами дифференциально-диагностическому алгоритму, включающему анамнестические, клинические, функциональные, рентгенологические и морфологические методы исследования. **Результаты.** Основную группу из 148 наблюдений составили 73 ребенка (49,3%) с пороками развития легких с недостаточностью мышечно-эластического и хрящевого каркаса трахеи и бронхов, локальными пороками, с нарушением роста и развития легких, вызывающими бронхиальную обструкцию. Приобретенные варианты хронических обструктивных заболеваний легких у детей отмечены нами в виде хронического постпневмонического обструктивного бронхита (25,2%) и в исходе бронхолегочной дисплазии (11,5%), хронического облитерирующего бронхита (6,1%), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (0,7%). Приобретенные локальные формы обструкции (инородное тело, стенозы рубцового происхождения, опухоли) отмечены в 4,5% наблюдений. Наследственные заболевания легких, в том числе первичная цилиарная дискинезия, выявлены в 2,7% наблюдений. **Заключение.** Хронические обструктивные заболевания легких это различные по этиологии и патогенезу заболевания, которые возникают в раннем возрасте у детей с перинатальными расстройствами на фоне различных пороков развития легкого, бронхиальной дисплазии, тканевых пороков легкого и являются патоморфологической основой для дальнейшего формирования хронической обструктивной болезни легких у взрослых пациентов.

Ключевые слова: хронические обструктивные заболевания легких, нозологические варианты, диагностика, дети.

Контактная информация

Ольга Антоновна Лебедько, д-р мед. наук, руководитель лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, директор Хабаровского филиала 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: Leoaf@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Olga A. Lebed'ko, MD, PhD, DSc (Med.), Head of Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Director of the 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: Leoaf@mail.ru

Для цитирования:

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. DOI: 10.36604/1998-5029- 2021-82-62-73

For citation:

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. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (82): 62–73 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029- 2021-82-62-73

CHRONIC BRONCHOPULMONARY DISEASES IN CHILDREN WITH BRONCHIAL OBSTRUCTION SYNDROME

V.K.Kozlov¹, O.A.Lebed'ko^{1,2}, **N.V.Morozova²**, S.V.Pichugina¹, E.I.Yakovlev¹, S.G.Gandurov³, G.P.Evseeva¹, S.V.Suprun¹, E.B.Nagovitsyna¹, N.I.Kuderova¹

¹*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*

²*Far Eastern State Medical University, 35 Murav'eva-Amurskogo Str., Khabarovsk, 680000, Russian Federation*

³*Children Territorial Clinical Hospital named prof. A.K.Piotrovich, 6 Progressivnaya Str., Khabarovsk, 680003, Russian Federation*

SUMMARY. Introduction. The results of long-term observations of children with chronic bronchopulmonary diseases occurring with bronchoobstructive syndrome and poorly responding to standard therapy are presented. To optimize treatment, it is necessary to accurately determine the nosological variant of the pathology, to identify the main causes of the formation of dysontogenetic disorders. **Aim.** To study the main nosological options and clinical and diagnostic criteria for chronic obstructive pulmonary diseases in children to justify an individual approach to treatment and follow-up. **Materials and methods.** 148 children with chronic bronchopulmonary diseases occurring with bronchial obstruction syndrome (excluding bronchial asthma and cystic fibrosis) were examined according to the differential diagnostic algorithm developed by us, including anamnestic, clinical, X-ray, functional and morphological methods. **Results.** The main group of 148 cases consisted of 73 children (49,3%) with lung malformations with insufficiency of the muscular-elastic and cartilaginous framework of the trachea and bronchi, local malformations, with impaired lung growth and development, causing bronchial obstruction. Acquired variants of chronic obstructive pulmonary diseases in children were noted by us in the form of chronic obstructive bronchitis (25.2%) and in the outcome of bronchopulmonary dysplasia (11.5%), chronic obliterating bronchiolitis (6.1%), gastroesophageal reflux disease (0.7%). Acquired local forms of obstruction (foreign object, scar stenosis, tumors) were noted in 4.5% of cases. Hereditary lung diseases, including primary ciliary dyskinesia, were detected in 2.7% of cases. **Conclusion.** Chronic obstructive pulmonary diseases are diseases of various etiology and pathogenesis that occur at an early age in children with perinatal disorders against the background of various lung malformations, bronchial dysplasia, lung tissue malformations and are the pathomorphological basis for the further formation of chronic obstructive pulmonary disease in adult patients.

Key words: chronic obstructive lung diseases, nosological variants, diagnosis, children.

Нами проведен ретроспективный анализ наблюдений детей с различными вариантами хронических неспецифических заболеваний лёгких, клинически протекающих с обструктивным синдромом. Речь идет о хронических обструктивных заболеваниях легких у детей (ХОЗЛ), о гетерогенной группе болезней. ХОЗЛ – собирательное понятие, объединяет различные по этиологии и патогенезу заболевания, с различной локализацией патологических изменений, вызывающих бронхиальную обструкцию.

Подавляющее число этих больных детей необоснованно наблюдалось с диагнозом «Бронхиальная астма», «Рецидивирующий бронхообструктивный синдром» с повторными пневмониями и рефрактерными к проводимой базисной терапии.

Быстро прогрессирующее клиническое течение ХОЗЛ, развитие необратимых патоморфологических изменений требуют возможно раннего распознавания конкретного нозологического варианта патологии, индивидуальной терапии, целью которой является устранение бронхиальной обструкции. Ведущий при ХОЗЛ симптомокомплекс бронхообструктивного синдрома не должен быть самодостаточным при постановке нозологического диагноза. Диагностику следует проводить по результатам комплексного обследования.

Цель исследования – изучить конкретные нозологические варианты хронических бронхолегочных забо-

леваний, протекающих с бронхообструктивным синдромом у детей для обоснования индивидуального подхода к профилактике, лечению и диспансерному наблюдению.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 148 детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями, протекающими с синдромом бронхиальной обструкции. В разработку не включены дети с бронхиальной астмой и муковисцидозом.

Для определения нозологического варианта ХОЗЛ нами использован дополненный дифференциально-диагностический алгоритм [1].

Дифференциально-диагностический алгоритм хронических обструктивных заболеваний легких

- 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;
- Фиброгастроудоденоскопия с целью выявления и

исключения рефлюкс-индуцированной бронхолегочной патологии;

- Комплексное исследование функции внешнего дыхания;
- Бактериологическое исследование мокроты, лаважной жидкости;
- ЭКГ, ЭХО-кардиография;
- 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);
- Генетическое исследование (по показаниям).

Чрезвычайно важным явился анализ антенатального, перинатального и постнатального периодов жизни ребенка. Отягощенный акушерский, гинекологический и соматический анализ, наличие внутриутробной инфекции служат факторами риска нарушения онтогенеза и формирования пороков развития бронхолегочной системы у детей. Экологическое состояние среды обитания также влияет на частоту врожденных пороков развития. При оценке влияния неблагоприятных факторов внешней среды на состояние здоровья детей нами показано, что в районах с наличием критической характеристики экологического состояния территории, частота врожденных пороков развития у детей отмечается в 2,4 раза, а болезней органов дыхания – в 1,4 раза чаще по сравнению с районами условно удовлетворительного состояния территории [1, 2].

Результаты исследования и их обсуждение

Комплексное клиничко-инструментальное обследование 148 детей с хроническими бронхолегочными заболеваниями, протекающими с выраженным синдромом бронхиальной обструкции, с использованием дифференциально-диагностического алгоритма позволило определить истоки формирования ХОЗЛ и уточнить конкретный нозологический вариант данной патологии [3–5]. Основную группу наблюдений (49,3%) составили больные дети с распространенными пороками 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 (Q32–Q343). К этой группе мы также отнесли пациентов с нарушением роста и развития легких в виде легочной гипоплазии [6], 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.

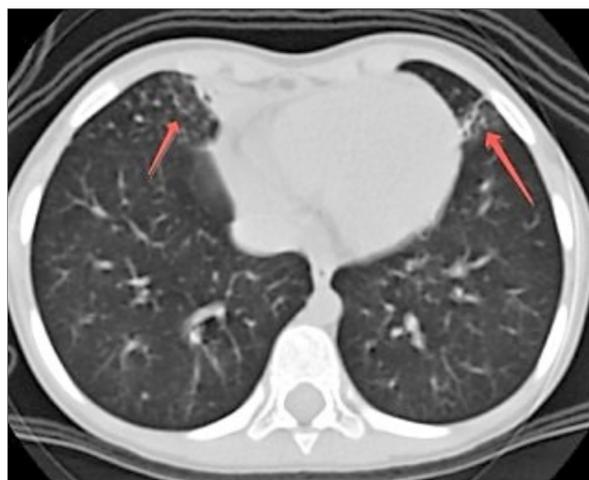
Развитию нарушений бронхиальной проходимости способствуют возрастные анатомо-физиологические особенности респираторных органов [7], среди которых наиболее важными являются узость дыхательных путей, мягкость и податливость их хрящевой основы, склонность слизистой оболочки к генерализованным отекам и набуханию. Свободная проходимость бронхов зависит от механизмов самоочищения легких, перистальтики бронхов, деятельности мерцательного эпителия слизистой оболочки респираторного тракта, состояния мукоцилиарного клиренса, от кашля, ускоряющего передвижение слизи по бронхам и трахее. 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, вирусной инфекции.

Риск формирования ХОЗЛ у детей связан не только с особенностями роста и развития лёгких, но и зависит от множества факторов, воздействующих во время беременности, родов и в первые годы жизни ребенка. При оценке преморбидного фона у беременных женщин отмечено наличие выраженных дефицитных состояний, определяющих нарушение эмбриогенеза. Выявлено нарушение фактического питания, отчетливое снижение содержания основных ингредиентов питания, изменение основных биохимических показателей крови и адаптивных реакций организма беременных женщин [1]. Совокупность дисбаланса и дефицита нутриентов усугубляется наличием дисбаланса и дефицита эссенциальных микроэлементов, формированием энергодефицита иммунокомпетентных клеток крови, что обуславливает формирование своего рода метаболического импринтинга, нарушение иммунной, эндокринной и нервной систем, способствует проявлению фетального программирования и рождению незрелого потомства. На этом фоне имеет значение незрелость бронхолегочных структур, недостаточность сурфактанта, метаболические нарушения. По МКБ-10 эта патология представлена в классе XVI (P00–P96) – «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде: дыхательные расстройства (ди-стресс-синдром); болезнь гиалиновых мембран; вирусная врожденная пневмония; врожденная пневмония, обусловленная хламидиями; врожденная стафилококковая пневмония; врожденная пневмония, вызванная стрептококком группы В; врожденная пневмония, вызванная кишечной патологией, синегнойной палочкой и другой флорой».

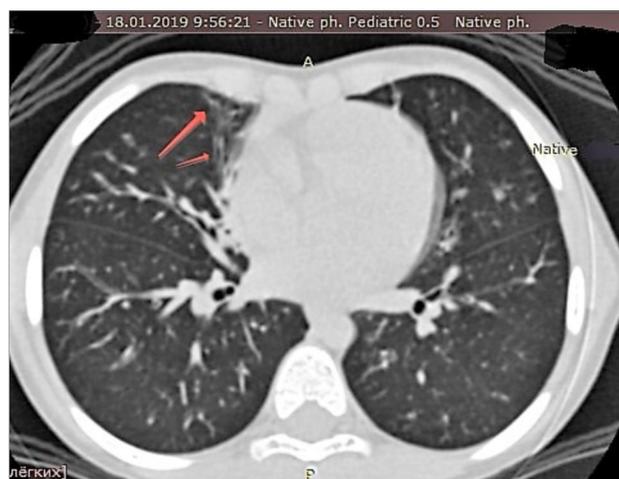
В перинатальном периоде так же возникают такие патологические состояния, как интерстициальная эмфизема, пневмоторакс, первичный ателектаз новорожденного. Отдельной строкой в МКБ-10 обозначены развившиеся в перинатальном периоде хронические болезни органов дыхания [8], включающие синдром Вильсона-Микити и бронхолегочную дисплазию. Эти заболевания возникают у недоношенных новорожденных, новорожденных с низкой массой тела, при длительной ИВЛ, баротравме, а также у доношенных детей, в результате задержки и нарушения развития бронхолегочной системы под влиянием ряда повреждающих факторов. 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 [9–11]. Наследственные заболевания легких, в том числе первичная цилиарная дискинезия, отмечены нами в 2,7% наблюдения.

Для иллюстрации приводим собственное наблюдение №1.

Дарья Т., 6 лет. Ребенок от первой физиологически



А



Б

Рис. 1. Пациентка Дарья Т., 5 лет, с диагнозом «Первичная цилиарная дискинезия». Спиральная компьютерная томография. А – в S5 обоих легких имеются участки пневмофиброза со смешанными бронхоэктазами (указаны стрелками); Б – большой стрелкой указаны мешотчатые бронхоэктазы, малой стрелкой – цилиндрические бронхоэктазы.

В динамике последующего наблюдения у ребенка с клинической картиной некупирующегося бронхообструктивного легочного процесса исключался облитерирующий бронхит, альвеолит. Учитывая наличие повторных эпизодов бронхообструктивного синдрома, отягощенного аллергологического анамнеза (у родного брата – бронхиальная астма) был выставлен диагноз бронхиальной астмы и назначена терапия беродуалом и пульмикортом. На фоне лечения состояние ребенка оставалось без должной динамики, со слабым временным эффектом. В динамике последующего

протекавшей беременности, рождена в срок с массой тела 3500 г с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов. Выписана из роддома в срок в удовлетворительном состоянии. У ребенка с 1 года 6 месяцев отмечается длительный сухой, затем влажный кашель, влажные крепитирующие хрипы с двух сторон. С момента посещения детского дошкольного учреждения девочка часто болела ОРВИ, бронхитами, протекавшими с бронхообструктивным синдромом. Отмечались частые подъемы температуры, постоянная заложенность носа с белым слизистым отделяемым из носа, частые отиты. Неоднократно находилась на стационарном лечении с диагнозом «хронический бронхит, бронхоальвеолит», получала повторные курсы антибактериальной терапии с временным эффектом. На серии компьютерных томограмм органов грудной клетки от января 2019 г. (рис. 1) картина патологических изменений в легких укладывается в двусторонние локализованные пневмофиброзы в S5 с дизонтогенетическими бронхоэктазами на фоне обострения хронического бронхолегочного воспалительного процесса с бронхообструктивным синдромом. При бронхоскопии выявлена картина диффузного гнойного эндобронхита.

наблюдения, учитывая неэффективность наблюдения и лечения, ребенок был обследован в НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России (г. Москва). В результате комплексного клиничко-инструментального обследования были выявлены признаки хронического бронхолегочного заболевания – хронического бронхита, осложненного фиброателектазом средней доли. На рентгенографии придаточных пазух носа отмечено тотальное снижение воздушности обеих гайморовых пазух, лобные пазухи не развиты. Клинико-рентгено-

логически диагностирован хронический ринит, хронический верхнечелюстной синусит, хронический отит. На основании этих данных обследования у ребенка был заподозрен диагноз первичной цилиарной дискинезии и было проведено исследование биоптата мерцательного эпителия слизистой оболочки носа: двигательной активности ресничек в динамике при различном увеличении не выявлено; клеток с подвижными ресничками в целых пластах не обнаружено (норма более 90%); характер движения ресничек не определяется (норма 6,5-8,0); интенсивность движения ресничек не определяется (норма более 3,5); клетки цилиарного эпителия морфологически значительно удлинены. Заключение: резко выраженные нарушения цилиарной функции эпителия. Данные за первичную цилиарную дискинезию.

Дополнительное обследование: анализ пота на хлориды в норме, диаскинтест отрицательный. Содержание общего IgE умеренно повышено (25,9 МЕ/мл), специфические IgE, ингаляционная панель – следы аллергии на клещей домашней пыли.

На основании данных комплексного клинко-рентгенологического, инструментального обследования, морфологического исследования биоптата мерцательного эпителия слизистой оболочки носа ребенку был выставлен диагноз J98.0 – «болезни бронхов, не классифицированные в других рубриках»: Первичная цилиарная дискинезия. Хронический бронхит. Фиброателектаз средней доли правого легкого с формированием бронхоэктазов. Дыхательная недостаточность 2-3 степени, бронхообструктивный синдром. Сопутствующий диагноз: N65.3 – хронический слизистый средний отит; J31.0 – хронический ринит; J32.0 – хронический верхнечелюстной синусит.

Данное наблюдение иллюстрирует сложность дифференциальной диагностики хронического бронхолегочного процесса, протекающего с бронхообструктивным синдромом. Наличие у ребенка с длительным анамнезом хронического обструктивного бронхолегочного процесса, не поддающегося стандартной терапии, хронического поражения носоглотки в виде некупирующихся ринита, отита и синусита должно послужить основанием для подтверждения патологии мукоцилиарной системы. В данном случае диагностирована первичная цилиарная дискинезия, клинически протекающая с явлениями хронического бронхита, фиброателектазом средней доли правого легкого, бронхоэктазами, выраженной дыхательной недостаточностью с бронхообструктивным синдромом.

Это наблюдение относится к группе орфанных заболеваний [10] с частотой от 1:15000 до 1:30000 родившихся живыми. Редкая встречаемость данной патологии обуславливает позднюю диагностику заболевания: длительное время этот ребенок ошибочно наблюдался с другими диагнозами, включая бронхиальную астму, с учетом наличия хронического

бронхообструктивного синдрома, получая неадекватную терапию.

Данное заболевание является одной из нозологических форм ХОЗЛ у детей [10]. Ведущий при ХОЗЛ симптомокомплекс бронхообструктивного синдрома не должен быть основанием для постановки диагноза бронхиальной астмы. Бронхиальная астма и ХОЗЛ, несмотря на сходство симптомов – разные заболевания. Для бронхиальной астмы характерно хроническое эозинофильное воспаление дыхательных путей, частично обратимое. При ХОЗЛ имеет место нейтрофильный характер воспаления, для которого характерно необратимое ограничение воздушного потока прогрессирующего характера. Комплексное обследование данного ребенка, включая морфологическое исследование биоптата мерцательного эпителия слизистой оболочки носа, позволило поставить диагноз первичной цилиарной дискинезии, патологическую основу которой составляет врожденный дефект строения ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки респираторного тракта, приводящий к нарушению их функции и формированию нозологического варианта ХОЗЛ с клиникой осложненного бронхообструктивного процесса.

Необходимо подчеркнуть, что помимо первичной наследственной формы нарушений мукоцилиарного клиренса и развития мукоцилиарной недостаточности, в детской практике встречаются и вторичные формы на фоне действия повреждающих агентов (инфекции, ингаляции газов, вдыхание холодного морозного воздуха, лекарственные препараты – антибиотики и др.). Вторичные формы мукоцилиарной недостаточности, как правило, обратимы [12], но при наличии несостоятельности различных звеньев иммунитета, его фагоцитарного звена, интролейкоцитарной микробицидной системы нейтрофильных гранулоцитов [1] возможно более длительное течение мукоцилиарной недостаточности, присоединение вторичной бактериальной инфекции и развитие ХОЗЛ. В случаях рецидивирующего или хронического бронхолегочного процесса и наличия с раннего возраста некупирующейся патологии носоглотки, необходимо подтвердить (или исключить) мукоцилиарную недостаточность и адекватно определить лечебную тактику, направленную на ее коррекцию.

Приобретенные или врожденные ультраструктурные дефекты ресничек проявляются либо полной их неподвижностью, либо снижением частоты биения, изменением паттерна биения ресничек, играющих ключевую роль в осуществлении мукоцилиарного клиренса [10]. Именно у детей, имеющих клинические маркеры цилиарной дискинезии в виде длительных, неподдающихся лечению синуситов, гайморитов, евстахиитов, отмечаются повторные острые респираторные инфекции, массивная неконтролируемая антибактериальная, ингаляционная и другая терапия, что в свою очередь отрицательно влияет на функцио-

нальное состояние мукоцилиарного клиренса и способствует прогрессированию хронического бронхообструктивного процесса.

Не исключено формирование респираторных расстройств и как исход внутриутробного инфицирования вирусами (цитомегаловирус, герпес, энтеровирусы и др.), а также такими микроорганизмами, как *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Pseudomonas carinii*. Можно говорить, что внутриутробная инфекция является одним из основных пренатальных и интранатальных факторов риска нарушения онтогенеза бронхолегочной системы у детей [1].

Экологическое загрязнение окружающей среды реализуется через дисбаланс микроэлементов у детей [13] с хроническими заболеваниями легких. Установлено, что у данной группы детей имеет место снижение содержания свинца в сыворотке крови и повышение его содержания в форменных элементах, что свидетельствует об отложении свинца в тканях внутренних органов и участии его в патогенезе заболеваний, в том числе бронхолегочных. У детей с морфологически доказанными тканевыми пороками легких имеются достоверные отличия содержания в крови микроэлементов по сравнению со здоровыми детьми (табл. 1).

Аntenатальное воздействие неблагоприятных факторов внешней среды меняет биохимические свойства различных клеточных структур с последующим развитием в них патоморфологических изменений. Речь идет об уровне мембран и ядерного аппарата клетки (по Д.С.Саркисову). Далее эти изменения проявляются на следующем, внутриорганном уровне (ультраструктурные изменения). Нарастая, структурные изменения охватывают органоидный и клеточный уровень, проявляясь в различных видах дистрофии. Происходит развитие тканевых изменений, т.е. речь идет о формировании тканевой дисплазии – порока развития легкого [1, 14]. Понятие дисплазии включает в себя изменения тканевых компонентов соединительной ткани, хрящей и паренхимы легкого, перекалибровку сосудов, ангиоматоз, чередование участков эмфиземы и ателектазов, метаплазию эпителия, утолщение стенок сосудов, уменьшение средней площади сечения альвеол, меньшую степень их округлости, уменьшение площади просвета бронхов. На основе этих тканевых изменений, дисплазии легочной ткани, происходит дальнейшее прогрессирование хронического бронхообструктивного процесса, формируется хроническое бактериальное воспаление с развитием ХОЗЛ у детей [3].

Таблица 1

Содержание микроэлементов в крови у детей с пороками развития легких

Микроэлементы	Дети с пороками развития легких (n=68)		Здоровые дети (n=120)	
	Сыворотка	Форм. элементы	Сыворотка	Форм. элементы
Ni	0,0128±0,007**	0	0,4144±0,06	0
Co	0,2633±0,018	1,1799±0,146	0,2048±0,027	0,959±0,06
Cu	15,996±0,673	10,65±0,65**	15,7337±0,6591	6,83±0,38
Li	0,3244±0,076*	1,9638±0,465	2,6044±0,426	1,3564±0,061
Mn	0,2797±0,019	1,2184±0,078	0,3956±0,053	1,0974±0,054
Pb	0,008±0,002	2,0347±0,235**	0,0916±0,014	1,7505±0,084
Se	1,0522±0,129	0,9231±0,3024*	1,086±0,246	1,9608±0,486
I	11,47±1,04**		16,43±1,34	

Примечание. * – p<0,05; ** – p<0,001 – уровень статистической значимости различий показателей в сравнении с группой здоровых детей.

Основой для дальнейшего формирования хронической обструктивной болезни легких являются также хронические болезни легких, развившиеся в периоде новорожденности. Стало широко известным «новое» хроническое заболевание легких – бронхолегочная дисплазия (P27.1), имеющее в исходе после 3-х лет, различные нозологические варианты патологии [3], в том числе протекающие с обструктивным синдромом. Развитие ХОЗЛ, как исхода бронхолегочной дисплазии, отмечено нами в 17 случаях (11,5%) детей. Бронхообструктивный синдром у детей с бронхолегочной дис-

плазией обусловлен морфологическими изменениями в виде уменьшения диаметра бронхов, плоскоклеточной метаплазии бронхиального эпителия, облитерирующего бронхиолита, гипертрофии и гиперплазии гладкой мускулатуры бронхиол 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.

Некроз эпителия дыхательных путей, воспаление и интерстициальный отек переходят в облитерирующий бронхолит и перибронхиальный фиброз. Происходит нарушение распределения газа в легких, образование воздушных ловушек, развитие ателектазов и эмфиземы. Снижается растяжимость легких, увеличивается сопротивление дыхательных путей, нарушаются вентиляционно-перфузионные соотношения, газообмен, формируется низкий дыхательный объем, увеличивается частота дыхания, наблюдается гипоксемия и гиперкапния. Сужение просвета легочных капилляров и гипертрофия мышечного слоя стенки сосудов ведут к легочной гипертензии, легочному сердцу [7, 8, 15]. Наличие этих патоморфологических проявлений в бронхолегочной системе является основой для дальнейшего формирования хронического бронхообструктивного синдрома у детей с бронхолегочной дисплазией, объясняет стойкость клинических проявлений заболевания и недостаточную эффективность проводимой терапии. Необходимо подчеркнуть, что бронхолегочная дисплазия развивается не только у глубоко недоношенных, недоношенных детей, получавших кислородотерапию и искусственную вентиляцию легких, но и у доношенных детей, имеющих те или иные эндогенные и экзогенные, модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития бронхолегочной дисплазии.

Можно уточнить ранее выдвинутую нами гипотезу [1], что в большинстве случаев формирование хронических бронхообструктивных заболеваний легких у детей происходит на фоне нарушенного органогенеза легочной ткани с формированием бронхолегочных дисплазий, тканевых дисплазий легких, пороков, связанных с недоразвитием бронхолегочных структур, пороков развития стенки трахеи и бронхов (распространенных, ограниченных), кист легких, секвестраций легкого, пороков развития легочных сосудов.

Необходимо учитывать генетическую предрасполо-

женность к формированию ХОЗЛ, необходимость исключения или подтверждения генетически детерминированных заболеваний бронхолегочной системы у детей. В анамнезе большинства детей с ХОЗЛ отмечаются повторные внебольничные пневмонии, протекающие с синдромом бронхиальной обструкции. У детей с внебольничной пневмонией нами проведена оценка полиморфизма генов эпоксидгидролазы mEPOXI, как кандидатных генов осложненного бронхообструктивным синдромом течения внебольничной пневмонии. В результате проведенного анализа установлено, что в 45,2% случаев наблюдений детей с внебольничной пневмонией имело место развитие бронхообструктивного синдрома. Анализ генного полиморфизма показал, что среди детей с внебольничной пневмонией, осложненной бронхообструктивным синдромом, в 2,2 раза чаще ($p=0,0119$) выявляется генотип Туг/Туг гена mEPOXI, в сравнении с пневмонией без бронхообструктивного синдрома (табл. 2).

Проведен анализ генетического полиморфизма Tyr113His гена mEPOXI у детей, в зависимости от повторности бронхолегочного процесса (табл. 3). Установлено, что с высокой долей вероятности ($p<0,01$) в группе детей с повторными пневмониями, осложненными бронхообструктивным синдромом, обнаруживается генотип Туг/Туг гена mEPOXI.

Тяжелая форма ХОЗЛ в виде облитерирующего бронхолита отмечена нами в 9 наблюдениях (6,1%). Это полиэтиологическое хроническое заболевание мелких дыхательных путей, являющееся следствием острого бронхолита у детей первого года жизни. Морфологическую основу составляют концентрическое сужение или полная облитерация просвета бронхиол и альвеол при отсутствии изменений в альвеолярных ходах и альвеолах, что приводит к развитию эмфиземы и нарушению легочного кровотока. В итоге наступает стойкая необратимая обструкция дыхательных путей.

Таблица 2

Распределение частот генотипов полиморфизма Tyr113His гена mEPOXI у детей с внебольничными пневмониями в зависимости от наличия бронхообструктивного синдрома

Генотип	Течение пневмонии		Достоверность различий
	Осложненное БОС (n=33)	Неосложненное (n=40)	
Гомозигота (Туг/Туг)	18 (54,5)	10 (25,0)	$p=0,0119$
Гетерозигота (Туг/His)	13 (39,4)	25 (62,5)	$p=0,0532$
Мутантная гомозигота (His/His)	2 (6,1)	5 (12,5)	$p=0,3589$

Примечание. Здесь и далее значения в скобках – в процентах к общему количеству больных в исследуемой группе; БОС – бронхообструктивный синдром.

К распространенным типам приобретенных патогенетических изменений, вызывающих бронхиальную обструкцию, относятся наблюдения детей: с приобретенной локальной формой бронхиальной обструкции (инородное тело, стенозы рубцового происхождения, опухоли), отмеченные нами в 4,5% случаев; с хроническим аспирационным синдромом, обусловленным

наличием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (0,7% наблюдений). В программе обследования детей (приведенный нами выше алгоритм) имеются указания на необходимость исключения у детей с хроническим бронхолегочным процессом гастроэзофагеального рефлюкса, при выявлении его признаков данная патология относилась к группе сопутствующего диагноза.

Имеет место недооценка этой патологии в качестве первичной основы развития бронхиальной обструк-

ции. Для иллюстрации приводим собственное наблюдение №2.

Таблица 3

Частота детекции полиморфизма Ttg113His гена mEPOX1 у детей с осложненным и неосложненным течением заболевания при впервые выявленной и повторной пневмонии (абс./%)

Распределение генотипов	Течение пневмонии				Достоверность различий
	Неосложненное (n=40)		Осложненное БОС (n=33)		
	Впервые (n=20)	Повторно (n=20)	Впервые (n=21)	Повторно (n=12)	
	1	2	3	4	
Гомозигота (Ttg/Ttg)	7 (35,0)	3 (15,0)	8 (38,1)	10 (83,3)	$p_{1-2}=0,1523$ $p_{3-4}=0,0176$
Гетерозигота (Ttg/His)	9 (45,0)	16 (80,0)	11 (52,4)	2 (16,7)	$p_{1-2}=0,0279$ $p_{3-4}=0,0522$
Мутантная гомозигота (His/His)	4 (20,0)	1 (5,0)	2 (9,5)	-	$p_{1-2}=0,1597$

Таблица 4

Распределение частот аллелей полиморфизма Ttg113His гена mEPOX1 у детей с пневмониями

Аллели	Течение пневмонии	
	Осложненное БОС (n=33)	Неосложненное (n=40)
Аллель Ttg	49 (74,2)	45 (56,2)
Аллель His	17 (25,5)	35 (43,7)
Достоверность различий	$p=0,0000$	$p=0,1158$

Андрей В., 6 лет. Ребенок от 3 беременности, протекавшей на фоне анемии, хламидиоза, уреоплазмоза, уретрита, нефропатии. Роды путем кесарева сечения. Вес при рождении 3380 г, рост 50 см, оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. Выписан из роддома в удовлетворительном состоянии. Пульмонологический анамнез с 2016 года, когда ребенок впервые перенес правостороннюю нижнедолевую внебольничную пневмонию. За последующие 1,5 года перенес 4 пневмонии той же локализации, протекавшие с бронхообструктивным синдромом, наличием влажного кашля. Учитывая повторные пневмонии с локализацией в нижней доле правого легкого, для исключения врожденного порока развития легкого ребенку проведено комплексное клинико-инструментальное обследование. По данным спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки с контрастом были выявлены признаки плевропневмофиброза в S2, обширный участок пневмофиброза в средней доле справа, легочно-диафрагмальная шварта в S10 справа. По данным бронхоскопии – двусторонний диффузный гнойный бронхит; цитология бронхиального смыва – нейтрофилы 1/2 поля зрения; бактериальное исследование лаважжа – *Staphylococcus aureus* 7×10^6 , *Streptococcus viridans* $3,2 \times 10^6$, *Haemophilus influenzae* $9,6 \times 10^5$. При оценке функции внешнего дыхания выявлены умеренное снижение ЖЕЛ, признаки бронхиальной обструкции. На основании этих данных ребенку выставлен диагноз: «Врожденный порок развития легких, простая ги-

поплазия нижней доли правого легкого (Q33.6). Бронхиальная астма, средней степени тяжести, контролируемая (J45.0). Хронический бронхит, непрерывно-рецидивирующего течения.

В динамике последующего диспансерного наблюдения, повторных санационных бронхоскопий, состояние ребенка кратковременно улучшалось. Но базисная терапия бронхиальной астмы, включая Серетид, не давала должного эффекта. У ребенка сохранялся влажный кашель, бронхообструктивный синдром. Учитывая неэффективность диспансерного наблюдения и лечения, ребенок был направлен для уточнения диагноза и тактики лечения в ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (г. Москва).

При первичной госпитализации (январь 2020) общее состояние ребенка средней тяжести. Клинически по органам без видимой патологии. На компьютерной томограмме органов грудной клетки в S5 правого легкого (рис 2.) линейная зона консолидации, идущая от корня к периферии, вероятно поствоспалительного характера. Пневматизация легочной ткани равномерная. Легочный рисунок усилен за счет сосудистого компонента. Бронхи прослежены до уровня субсегментарных ветвей, просвет бронхов не расширен. Стенки уплотнены. Просветы трахеи и главных бронхов не изменены. Органы средостения срединно расположены. Плевральные листки четкие, ровные. Аномалий ветвления трахеобронхиального дерева не выявлено. Заключение: по данным исследования – картина

поствоспалительных фиброзно-спаечных изменений в средней доле правого легкого. Бронхитические изменения. Данных за наличие врожденного порока развития бронхолегочной системы нет.

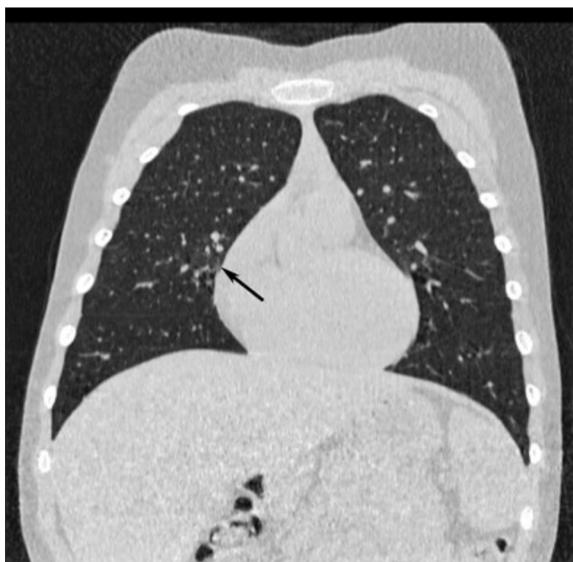


Рис. 2. Пациент Андрей В., 6 лет, с диагнозом «Гастроэзофагеальный рефлюкс высокой степени, недостаточность кардии. Аспирационный синдром. Поствоспалительные изменения средней доли правого легкого». Компьютерная томография. Линейная зона консолидации в S5 правого легкого, идущая от корня к периферии поствоспалительного характера (указана стрелкой).

При проведении бронхоскопии выявлена картина умеренно-выраженного эндобронхита.

По данным рентгенографии, рентгеноскопии с контрастированием верхних отделов желудочно-кишечного тракта установлен гастроэзофагеальный рефлюкс 2-3 степени. При эзофагогастродуоденоскопии определены признаки недостаточности кардии, другой патологии выявлено не было. В результате комплексного обследования у ребенка выявлена картина гастроэзофагеального рефлюкса высокой степени, недостаточность кардии. Аспирационный синдром. Поствоспалительные изменения средней доли правого легкого.

Ребенку был назначен курс консервативной антирефлюксной терапии (мотилиум, нексиум, альмагель) на фоне диетотерапии. В динамике последующего 6-месячного наблюдения на фоне антирефлюксной терапии у ребенка бронхообструктивный синдром полностью купирован, эпизодов бронхита и пневмонии не отмечалось. Учитывая выраженную положительную динамику в результате консервативной антирефлюксной терапии, ребенку проведена операция – лапароскопическая фундопликация. Продолжена антирефлюксная терапия. При последующем наблюдении в течение 6 месяцев отмечен стойкий положительный эффект. Жалоб у ребенка нет. Бронхообструктивный

синдром полностью купирован. Эпизодов бронхита, пневмонии не наблюдалось. Диспансерное наблюдение за ребенком продолжается.

Данное наблюдение иллюстрирует развитие хронического бронхолегочного процесса на фоне гастроэзофагеального рефлюкса высокой степени, недостаточности кардии, хронического аспирационного синдрома. Невыполнение полного объема исследования в соответствии с указанным выше дифференциально-диагностическим алгоритмом послужило основанием ошибочной диагностики врожденного порока развития легкого – гипоплазии нижней доли правого легкого, в то время как патоморфологические изменения в правом легком (S5) обусловлены поствоспалительными пневмосклеротическими изменениями аспирационного характера. Наличие диффузного эндобронхита, патогенетически обусловленного длительным аспирационным синдромом на фоне высокой степени гастроэзофагеального рефлюкса, недостаточности кардии и клинически протекающего в виде повторных эпизодов бронхообструктивного синдрома ошибочно было расценено как проявление бронхиальной астмы. Консервативное лечение основного заболевания – гастроэзофагеального рефлюкса высокой степени, недостаточности кардии, дополненное оперативным лечением (фундопликация), и, соответственно, устранение аспирационного синдрома позволило полностью купировать течение хронического бронхолегочного процесса и добиться стойкой ремиссии.

В патогенезе хронических бронхообструктивных заболеваний ведущую роль играют нарушения биогенеза активированных кислородных метаболитов. С помощью хемилюминесцентного анализа нами установлено: в сравнении с контрольными показателями у детей с ХОЗЛ на фоне бронхолегочной дисплазии в периоде клинической ремиссии имела место активация процессинга активированных кислородных метаболитов в мембранах эритроцитов и сыворотке крови на 89 и 64%, соответственно. При этом зарегистрировано повышение концентрации гидроперекисей липидов на 98 и 62%, соответственно, а также увеличение образования гидроксил-радикалов на 52 и 24%, супероксид-радикалов на 134 и 53%, перекисных радикалов липидной природы – на 102 и 44%, соответственно. Активация процессинга активированных кислородных метаболитов радикальной и нерадикальной природы сопровождалась угнетением антиоксидантной антирадикальной защиты на 100% в мембранах эритроцитов, на 60% в сыворотке крови, что указывало на формирование окислительного стресса на мембранно-клеточном и организменном уровнях. Полученные данные свидетельствовали о необходимости коррекции окислительного метаболизма у детей данной клинической группы, нарушения которого являются патогенетической основой прогрессивности течения ХОЗЛ.

Таким образом, хронические обструктивные заболевания легких у детей (ХОЗЛ) – собирательное понятие, объединяющее различные по этиологии и патогенезу заболевания, которые чаще всего возникают в раннем детском возрасте, продолжают в более старшем детском возрасте, у подростков, и являются патоморфологической основой для дальнейшего формирования хронической обструктивной болезни лёгких у взрослых пациентов. Учитывая высокий уровень перинатальных расстройств [1] и связанное с ними формирование дизонтогенетических нарушений бронхолегочной системы у новорожденных и детей раннего возраста, по мнению ВОЗ через 30 лет хроническая па-

тология легких выйдет на первое место в мире и займет первое место среди причин смертности, опередив рак и сердечно-сосудистые заболевания [15].

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Козлов В.К. Здоровье детей и подростков на Дальнем Востоке. 2-е изд. Хабаровск: ДВГМУ, 2020. 456 с.
2. 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>
3. Волков И.К. Хроническая обструктивная болезнь легких: взгляд педиатра // Лечащий врач. 2011. №8, С.78–85.
4. Карнаушкина М.А., Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Малявин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких: возможный исход бронхолегочной дисплазии // Доктор.Ру. 2014. №2(90). С.10–16.
5. Сорока Н.Д., Михайлова О.В., Смирнова Н.Н. Современное состояние проблемы хронических неспецифических заболеваний органов дыхания у детей // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л.Мизерницкого. М.: Медпрактика-М, 2015. Вып. 15. С.24–25.
6. 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>
7. Банкалари Э. Легкие новорожденных: проблемы и противоречия в неонатологии / под ред. Р.Полина; пер. с англ.; под ред. Д.Ю.Овсянникова. М.: Логосфера, 2015. 672 с. ISBN 978-5-98657-039-6
8. Бронхолегочная дисплазия у детей: научно-практическая программа. М.: Оригинал-макет, 2012. 80 с.
9. 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>
10. Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. Орфанные заболевания легких у детей. М.: Медпрактика-М, 2015. 240 с. ISBN 978-5-98803-347-9
11. 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.W. Diagnosis, monitoring and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of art review // *Pediatr. Pulmonol.* 2016. Vol. 51, №2. P.115–132. <https://doi.org/10.1002/ppul.23304>
12. Геппе Н.А., Озерская И.В., Малявина У.С. Цилиарный эпителий при респираторных вирусных инфекциях у детей. Влияние лекарственных препаратов // Русский медицинский журнал. 2012. №24. С.1222–1227.
13. Евсеева Г.П., Козлов В.К., Молочный В.П., Рзянкина М.Ф., Заболотских Т.В., Чепель Т.В., Лебедько О.А. Критерии диагностики нарушений микроэлементного статуса у детей с бронхолегочной патологией // Вопросы практической педиатрии. 2019. Т.14, №2. С.55–62. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-2-55-60>
14. Фурман Е.Г., Жданович Е.А. Молекулярные основы бронхолегочной дисплазии у детей // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л.Мизерницкого. М.: Медпрактика-М, 2016. Вып. 16. С.31–35.
15. Мизерницкий Ю.Л. Хронические заболевания легких у детей: эволюция, реалии перспективы // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л.Мизерницкого. М.: Медпрактика-М, 2018. Вып. 18. С.9–12.

REFERENCES

1. Kozlov V.K. Health of children and adolescents in the Far East of Russia. 2nd ed. Khabarovsk: Far Eastern State Medical University; 2020 (in Russian).
2. 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 kray. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physi-*

ology and Pathology of Respiration 2016; (61):31–35 (in Russian). <https://doi.org/10.12737/21436>

3. Volkov I.K. Chronic obstructive pulmonary disease: the pediatrician's view. *Lechaschi Vrach* 2011; 8:78–85 (in Russian).
4. Karnaushkina M.A., Ovsyannikov D.Yu., Boitsova E.V., Malyavin A.G. Chronic obstructive pulmonary disease: possible outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Doktor.Ru* 2014; (2): 10–16. (in Russian).
5. Soroka N.D., Mikhaylova O.V., Smirnova N.N. Modern state of chronic non-specific respiratory diseases in children. In: *Pediatric Pulmonology: Problems and Solutions (Vol.15)*. Moscow: Medpraktika-M; 2015:24–25 (in Russian).
6. Boitsova E.V., Ovsyannikov D.Yu. On the question of interstitial lung diseases in children: diffuse disorders of growth and development of the lungs. *Pediatrician (St. Petersburg)* 2016; 7(2):104–112 (in Russian). <https://doi.org/10.17816/PED72104-112>
7. Bancalari E. *The Newborn Lung: Neonatology Questions and Controversies*. Moscow: Logosfera; 2015 (in Russian). ISBN 978-5-98657-039-6
8. *Bronchopulmonary dysplasia in children: scientific and clinical program*. Moscow: Originalmaket; 2012 (in Russian).
9. Bogorad A.E., Diakova S.E., Mizernitsky Yu.L. Primary ciliary dyskinesia: modern approaches to the diagnostics and treatment. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2019; 64(5):123–133 (in Russian). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-5-123-133>
10. Rozinova N.N., Mizernitsky Yu.L. *Orphan lung diseases in children*. Moscow: Medpraktika-M; 2015 (in Russian). ISBN 978-5-98803-347-9
11. 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.W. 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>
12. Gepe N.A., Ozyorskaya I.V., Malyavina U.S. Effects of Medications on Ciliary Epithelium in Pediatric Patients with Viral Respiratory Infections. *Russian Medical Journal* 2012; (24):1222–1227 (in Russian).
13. Evseeva G.P., Kozlov V.K., Molochnyy V.P., Rzyankina M.F., Zabolotskikh T.V., Chepel' T.V., Lebed'ko O.A. Diagnostic Criteria For Disorders Of Trace Element Metabolism In Children With Bronchopulmonary Diseases // *Voprosy prakticheskoy pediatrii* 2019; 14(2):55–62 (in Russian). <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2019-2-55-60>
14. Furman E.G., Zhdanovich E.A. Molecular basis of bronchopulmonary dysplasia in children. In: *Pediatric Pulmonology: Problems and Solutions (Vol.16)*. Moscow: Medpraktika-M; 2016:31–35 (in Russian).
15. Mizernitsky Yu.L. Chronic lung diseases in children: evolution, realities and perspectives. In: *Pediatric Pulmonology: Problems and Solutions (Vol.18)*. Moscow: Medpraktika-M; 2018:9–12 (in Russian).

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

Ольга Антоновна Лебедько, д-р мед. наук, руководитель лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, директор Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; ведущий научный сотрудник ЦНИЛ Дальневосточного государственного медицинского университета; e-mail: Leoaf@mail.ru

Нина Викторовна Морозова, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной и факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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 of the 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.), Head of Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, 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: Leoaf@mail.ru

Nina V. Morozova, MD, PhD (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital and Faculty Pediatrics, Far Eastern State Medical University

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

Евгений Игоревич Яковлев, младший научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, лаборатория 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: eyakovlev1993@gmail.com

Сергей Геннадьевич Гандуров, канд. мед. наук, торакальный хирург, Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» имени А.К.Пиотровича Министерства здравоохранения Хабаровского края; e-mail: iomid@yandex.ru

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

Стефания Викторовна Супрун, д-р мед. наук, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, лаборатория 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

Елена Борисовна Наговицына, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник группы молекулярно-генетической диагностики, лаборатория 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

Наталья Ивановна Кудерова, научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии, лаборатория 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

Sabina V. Pichugina, MD, PhD (Med.), Pulmonologist, Staff Scientist of the Group of Clinical Immunology and Endocrinology of the 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

Evgeniy I. Yakovlev, Junior Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health of the 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: eyakovlev1993@gmail.com

Sergey G. Gandurov, MD, PhD, Thoracic Surgeon, Children Territorial Clinical Hospital named prof. A.K.Piotrovich; e-mail: iomid@yandex.ru

Galina P. Evseeva, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health of the Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Deputy Director on Scientific Work, 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

Stefania V. Suprun, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health of the 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. Nagovitsina, 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

Natalia I. Kuderova, 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