

На правах рукописи

Книжникова Елена Владимировна

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

3.1.21 – Педиатрия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Хабаровск – 2026

Работа выполнена в Хабаровском филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства (директор – доктор медицинских наук О.А. Лебедько).

Научный руководитель: доктор медицинских наук
Евсеева Галина Петровна

Официальные оппоненты:

Мизерницкий Юрий Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет)» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва;

Петрова Анжелика Игоревна, кандидат медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Чита.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», г. Красноярск.

Защита состоится " _____ " _____ 2026 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д21.2.009.01 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, <http://www.fesmu.ru>.

Автореферат разослан " _____ " _____ 2026 года

Ученый секретарь
диссертационного совета Д21.2.009.01
доктор медицинских наук, профессор

Сенькевич Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Хронические неспецифические заболевания легких (ХНЗЛ) занимают одно из ведущих мест в структуре бронхолегочной патологии детского возраста, обуславливая высокие показатели заболеваемости и инвалидизации (Козлов В.К. и др., 2019). Одним из неблагоприятных исходов ХНЗЛ является формирование пневмофиброза (ПФ), сопровождающегося необратимыми изменениями легочной паренхимы, прогрессирующим нарушением функции внешнего дыхания, снижением качества жизни и развитием легочно-сердечной недостаточности (Мизерницкий Ю.Л., Лев Н.С., 2021).

Внедрение современных методов лучевой диагностики, в частности мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), позволило расширить представления о частоте и характере фиброзных изменений легких у детей. Установлено, что поствоспалительный пневмофиброз (ППФ) нередко выявляется у пациентов с врожденными пороками развития легких и бронхолегочной дисплазией (Котляров П.М., 2017). В последние годы особое внимание уделяется постинфекционным вариантам ПФ, в том числе формирующимся после перенесенной новой коронавирусной инфекции (Lechowicz K. et al, 2020; Титова О. Н. и др., 2024). Имеются данные о том, что структурные изменения легочной ткани, возникшие в детском возрасте, могут сохраняться в течение длительного времени и приводить к неблагоприятным респираторным последствиям в последующие возрастные периоды (Caskey S. et al. 2016).

Патогенез фиброзирования легочной ткани при хронических заболеваниях легких носит многофакторный характер. Существенную роль в нем играют персистирующее воспаление, нарушение регуляции процессов репарации, оксидативный стресс и ремоделирование внеклеточного матрикса (Блохин Б.М., 2021). Поскольку дыхательная система выполняет барьерную функцию и постоянно подвергается воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды, важнейшим механизмом защиты от повреждения тканей является эффективное обезвреживание ксенобиотиков, которое контролируется генами

ферментов системы детоксикации (Костюк С.А., 2020; Шуматова Т.А., 2023).

В связи с ограниченным применением современных методов лечения ППФ у детей особую значимость приобретает разработка стратегий профилактики его развития и прогрессирования. Такой подход направлен на минимизацию влияния, приводящего к длительной воспалительной реакции, стойкому повреждению легких и фиброзу внеклеточного матрикса. Однако, клинико-иммунологические и генетические предикторы развития ППФ у детей изучены недостаточно, что затрудняет раннюю стратификацию пациентов по группам риска, своевременное начало профилактических мероприятий и персонализацию терапевтических подходов.

Таким образом, мультифакториальность патогенеза диктует необходимость поиска маркеров риска развития и прогрессирования пневмофиброза у детей с ХНЗЛ.

Цель исследования: определить клиническое и прогностическое значение генетических и иммунологических биомаркеров формирования и прогрессирования пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких.

Задачи исследования

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

Научная новизна исследования

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

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

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

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

Показана эффективность применения препарата «Кудесан» в комплексной терапии детей с прогрессированием ПФ

Теоретическая и практическая значимость

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

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

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

гнозирования риска прогрессирования ППФ.

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

В результате проведенных исследований разработан и внедрён в практику «Способ прогнозирования риска прогрессирования очагового пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких», реализованный в программе для ЭВМ «Прогнозирование риска прогрессирования очагового пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких». Готовое решение доступно по адресу www.pneumofibrosis.ru.

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

Основные положения, выносимые на защиту

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

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

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

4. Прогностическая модель прогрессирования пневмофиброза включает комбинацию информативных признаков: проживание в городской местности; наличие пассивного курения; длительность пульмонологического анамнеза

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

5. Показана эффективность метаболической коррекции выявленных нарушений у детей с прогрессирующим пневмофиброзом.

Внедрение результатов в практическую деятельность

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

Степень достоверности и апробация результатов

Данное исследование представляет собой самостоятельный фрагмент научно-исследовательской работы Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД. Достоверность результатов исследования обеспечивается достаточным количеством клинических наблюдений, использованием современных диагностических методик, строгостью используемых методов статистической обработки и соблюдением требований надлежущей клинической практики.

Результаты исследования были доложены на Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием (Москва, 2022, 2023), Национальном конгрессе по болезням органов дыхания с международным участием (Москва, 2023, 2024), на Дальневосточном международном медицинском конгрессе (Хабаровск, 2022, 2023), на Дальневосточном медицинском молодежном форуме (Хабаровск, 2021), Краевом конкурсе молодых ученых в 2020, 2023 г., на Международном конкурсе научно-исследовательских работ «Новые подходы и решения» (Москва, 2024), на Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием

«Междисциплинарные аспекты здоровья детей и подростков» (Хабаровск, 2024), Объединённом иммунологическом форуме в Пушкинских Горах (2024), III дальневосточной конференции ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР) (Хабаровск, 2024), Межвузовском международном конгрессе «Высшая школа: научные исследования» (Москва, 2024), II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье Дальнего Востока и Азии: вопросы, вызовы, решения» (Владивосток, 2024), Международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда» (Минск, Республика Беларусь, 2024), съездах врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока с международным участием (Благовещенск, 2021, 2023, 2025).

Публикации результатов исследования

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

Соответствие паспорту научной специальности

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

Личный вклад автора

Автором самостоятельно произведен анализ имеющейся литературы по теме исследования, осуществлен набор больных с выполнением клинического, функционального, рентгенологического, лабораторного обследования, создана электронная базы данных, проведен статистический анализ результатов исследования, подготовлены к публикации статьи. Автор участвовал в ведении пациентов в качестве лечащего врача, врача функциональной диагностики. При непосредственном участии автора оформлен патент на изобретение, проведена разработка компьютерной диагностической программы.

Объем и структура диссертации

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Проведено открытое наблюдательное рандомизированное проспективное исследование на базе клиники Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — НИИ охраны материнства и детства и КГБУЗ «Детский клинический центр медицинской реабилитации “Амурский”». Дизайн исследования одобрен Локальным комитетом по биомедицинской этике Хабаровского филиала ДНЦ ФПД – НИИ ОМИД от 17.11.2022 (протокол №8). Получено добровольное информированное согласие законных представителей детей, а также самих пациентов старше 14 лет, на проведение диагностических и лечебных мероприятий. Исследование проводилось в три этапа. На первом этапе был проведен ретроспективный анализ 668 медицинских карт детей с хроническими заболеваниями легких, обратившихся к пульмонологу в 2022 го-

ду, с целью оценки распространенности пневмофиброза среди детей с заболеваниями органов дыхания.

На втором этапе в 2022–2024 годах были обследованы 188 детей в возрасте от 5 месяцев до 17 лет с хроническими заболеваниями легких, соответствующих критериям включения и исключения. После верификации клинической формы ХНЗЛ и наличия ППФ по данным МСКТ были выделены 2 группы: 1-я — дети с ППФ (n=140), 2-я — дети с ХНЗЛ без ППФ (n=48). На третьем этапе дети из 1-й группы были разделены на подгруппы: с прогрессирующим ППФ (n=26) и без прогрессирующего ППФ (n=114). Контрольную группу составили 30 условно здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту.

Критерии включения: возраст до 17 лет; наличие ХНЗЛ, относящихся к рубрикам МКБ-10 Q32–Q34.3, J41–J43, J47, J70.8, P27.1; подтвержденный мультиспиральной компьютерной томографией ПФ (J84.1); информированное согласие.

Критерии исключения: несоответствие критериям включения, наследственные заболевания, острые заболевания органов дыхания, неконтролируемая бронхиальная астма.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Выборка формировалась сплошным методом. Клиническая диагностика проводилась в соответствии с МКБ-10. Обследование проводилось преимущественно в период клинической ремиссии.

Диагноз верифицировали на основании данных анамнеза, клинико-лабораторного обследования, лучевых и функциональных методов исследования. Всем пациентам проводилось динамическое наблюдение.

Использованные методы исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Методы исследования, использованные в работе

Изучаемое явление	Метод исследования
Визуализация и характеристика пневмофиброза	МСКТ с программой виртуальной бронхоскопии (Toshiba Aquillion 64)
Клинико-анамнестические особенности	Оценка акушерского, наследственного и пульмонологического анамнеза, сроков манифестации заболевания. Форма № 112/у, форма № 003/у.
Качество жизни	Валидизированный опросник госпиталя Святого Георгия (SGRQ)
Общее состояние здоровья	Общеклинические и биохимические анализы крови, мочи, мокроты
Генетические особенности	Определение полиморфизмов генов GSTM1, GSTT1, GSTP1Ile105Val, GSTP1 Ala114Val, NAT2 Leu161Leu, NAT2 Arg2681Lys методом ПЦР
Функционально-метаболическая активность нейтрофилов	ФАН, ФЧ, НСТ-тест, оценка активности дегидрогеназ (СДГ, α -ГФДГ, ЛДГ)
Митохондриальный потенциал иммунокомпетентных клеток	Проточная цитометрия с красителем JC-1 (BD FACS Calibur)
Функция внешнего дыхания	Спирометрия (Master Screen Body, Erich Jaeger GmbH): ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, ПОС, МОС25-75 Импульсная осциллометрия (Master IOS)
Статистическая обработка	Программы VassarStats: Website for Statistical Computation (http://vassarstats.net); Statistica 10.0, Excel 2007: описательная статистика параметрическими и непараметрическими методами, корреляционный и кластерный анализы. Анализ межгенных взаимодействий проводили при помощи алгоритма снижения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, MDR, http://sourceforge.net/projects/mdr).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследования выявлено, что ППФ встречается у 8,3% детей с заболеваниями органов дыхания.

На втором этапе определено, что ППФ чаще выявляется у детей с хрониче-

ческим бронхитом, как исходом бронхолегочной дисплазии (БЛД) (35%) и врожденными пороками развития легких (30%). У детей с бронхолегочной дисплазией ППФ диагностирован в 19,3% случаев. ППФ как исход перенесенной пневмонии отмечен в 13,6% случаев. Средний возраст детей с ППФ составил $6,16 \pm 2,5$ года.

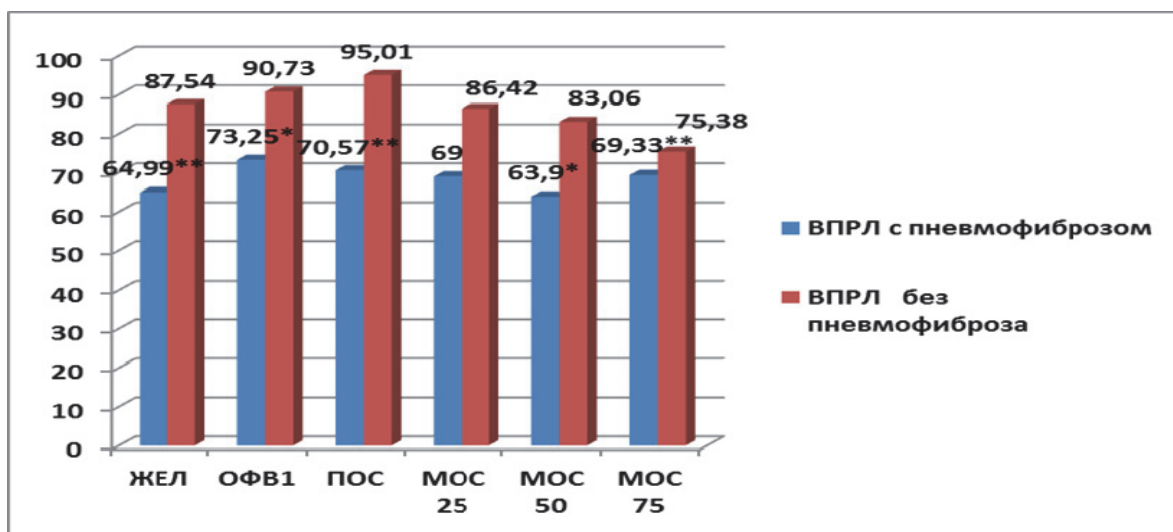
Сравнительный анализ клинической картины показал, что у детей с ППФ чаще наблюдались кашель продолжительностью более 4 недель (71,4% против 54,2%, OR=2,115 [95% CI: 1,076-4,158], $p=0,046$), одышка (27,1% против 12,5%, (OR=2,608 [95% CI: 1,026-6,629], $p=0,0196$) и частые ОРВИ (≥ 4 раз в год) (52,1% против 27%, OR 2,933 [95% CI: 1,431-6,013], $p=0,0013$).

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

У пациентов с ППФ нарушение функции легких регистрировались в 3 раза чаще, чем у детей с ХНЗЛ без пневмофиброза (47,9% и 15,4% соответственно (OR=5,05, 95% CI 1,97–12,96), $p=0,0003$). У 25,2% с ППФ выявлены нарушения вентиляции легких, которые носили умеренно выраженный обструктивно-рестриктивный характер и у 22,6% детей с ППФ выявлены изолированные рестриктивные нарушения вентиляционной функции легких. Анализ параметров механики дыхания у детей в зависимости от нозологических форм ХНЗЛ с пневмофиброзом зарегистрировал чаще всего нарушения вентиляции детей с ВПРЛ (56,1%, $p=0,0005$) (Рисунок 2).

Индивидуальная оценка ИОМ пациентов с ПФ выявила у 47,6% детей младшего возраста патологически отрицательные значения X5Hz и повышение

deltaX5Hz, Fres при нормальных показателях резистивного сопротивления, что ассоциировано с выраженным снижением общей емкости легких и соответствует рестриктивному типу вентиляционных нарушений.



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

Рисунок 2 - Показатели спирометрии (в % от должных величин) у детей с ВПРЛ с пневмофиброзом и без фиброзных изменений

Анализ показателей функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов крови у детей с ХНЗЛ с прогрессированием ППФ выявил значительное увеличение базальной метаболической активности нейтрофилов по сравнению с другими группами обследованных детей ($p < 0,05-0,001$) (Таблица 2).

Таблица 2 - Показатели функциональной активности нейтрофильных гранулоцитов крови у детей с ХНЗЛ с прогрессированием ПФ и без (Ме [Q 25-75])

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

Примечание - * - $p < 0,05$ по отношению к группе "контроль"; ** - $p < 0,001$ по отношению к группе "контроль"; ^Δ - $p < 0,05$ по отношению к основной группе; ^{ΔΔ} - $p < 0,001$ по отношению к основной группе.

При этом функциональный резерв клеток у детей с ППФ был в 2 раза ниже по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). У половины обследованных детей наблюдалось угнетение кислородзависимых механизмов бактерицидности (индекс

стимуляции $<1,0$), когда стимуляция продигозаном не приводила к адекватному усилению поглотительной способности фагоцитов, что указывает на истощение функциональных резервов системы фагоцитоза. У детей с ППФ установлено достоверное повышение спонтанной ФАН в сравнении с показателями у детей без фиброзных изменений ($p<0,05$). При этом показатели стимулированного фагоцитарного числа демонстрировали противоположную динамику ($p<0,05$).

Процентное содержание иммунокомпетентных клеток крови (ИКК) со сниженным мембранным потенциалом митохондрий (МПМ) у детей с ХНЗЛ с ППФ было выше, чем у детей без фиброзных изменений ($p<0,05$), и группы контроля ($p<0,001$). Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии достоверных взаимосвязей между долей МПМ с пониженным мембранным потенциалом и функциональными характеристиками нейтрофилов. Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о достоверных положительных ассоциациях умеренной силы между количеством гранулоцитов с пониженным МПМ и параметрами спонтанного фагоцитоза: коэффициент корреляции с ФАН_{сп} составил $r=0,361$ ($p<0,05$), с ФЧ_{сп} – $r=0,397$ ($p<0,05$). Определялась отрицательная корреляционная зависимость с активностью СДГ ($r=-0,48$, $p<0,05$), показателем спонтанного НСТ-теста ($r=-0,31$, $p<0,05$) и положительная взаимосвязь с показателями ФЧ_{сп} ($r=0,35$, $p<0,05$) и ФЧ_{ст} ($r=0,34$, $p<0,05$).

При анализе генотипов II фазы биотрансформации ксенобиотиков «Функционально полноценный» генотип *GSTT1*+/*GSTM1*+ отмечен в 53% случаев в группе контроля, в 39% у детей с ХНЗЛ без ППФ ($p<0,05$) и в 46% случаев – у детей с ХНЗЛ с ППФ ($p<0,05$).

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

При сравнении частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *Leu161Leu* гена *NAT2* выявлено, что у детей, носителей аллеля Т, риск развития

пневмофиброза повышен в 2,9 раза ($p=0,0004$).

Анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта *Arg197Glu* гена *NAT2* показал, что частота гетерозиготного генотипа *GA* (52%) достоверно чаще встречалась в группе пациентов с пневмофиброзом (30%, $p=0,02$).

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

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

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

Исследование качества жизни больных ХНЗЛ с прогрессированием ППФ с помощью опросника SGRQ подтвердило высокую распространенность у них жалоб дыхательного характера (кашель, отхождение мокроты, одышка, частое обострение основного заболевания ($p<0,05$), снижение переносимости физических нагрузок ($p<0,05$) и изменение образа жизни пациентов в связи с влиянием респираторных проявлений ($p<0,05$). Итоговый показатель негативного воздействия дыхательных расстройств на качество жизни составил $35,6\pm 2,5$ баллов у пациентов с прогрессированием ППФ против $29,0\pm 2,1$ баллов у детей без прогрессирования, соответственно ($p<0,05$).

Анализ результатов МСКТ у детей с ХНЗЛ и различными вариантами течения ППФ выявил характерные рентгенологические паттерны прогрессирования фиброзного процесса, достоверно ассоциированные со следующими признаками: тяжистая форма, которая являлась наиболее значимым предиктором прогрессирования (69,2% против 13,3% в группе со стабильным течением (OR=14,83, [95% ДИ 5,495–40,135], $p=0,0012$), диффузное распространение (30,8% против 6,7%; OR=6,625, [95% ДИ: 2,179–20,145], $p=0,0004$), эмфизема легких (42,3% против 20%; OR=2,901 [95% ДИ: 1,177–7,1455], $p=0,0165$), бронхоэктазы (23% против 6,7%; OR = 3,975, [95% ДИ: 1,244–12,697], $p = 0,0114$).

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

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

Анализ клиничко-anamнестических данных у детей с ПФ позволил выделить факторы риска его прогрессирования. Идентифицированы 7 статистически значимых предикторов прогрессирования пневмофиброза: проживание в городской местности (OR=3,6; 95% ДИ 1,038–12,481; $p=0,007$), пассивное курение (OR=4,7; 95% ДИ 1,061–20,534; $p=0,017$), длительность пульмонологического анамнеза 4-9 лет (OR=3,6; 95% ДИ 1,138–11,186; $p=0,027$), наличие врожденного порока развития легких (OR=3,8; 95% ДИ 1,0–14,48; $p=0,042$), частые ОРИ (≥ 4 раз/год) (OR=8,8; 95% ДИ 1,816–42,27; $p=0,003$), длительное течение ОРИ (≥ 11 дней) (OR=8,3; 95% ДИ 1,871–36,386; $p=0,003$) и применение антибиоти-

ков (>3 раз/год) (OR=5,0; 95% ДИ 1,26–19,839; $p=0,018$).

Для оценки вклада каждого фактора в патологический процесс мы использовали систему баллов. С этой целью при отсутствии признака присваивали 0 баллов, при наличии – от 1 до 2 баллов. При значении суммарном балле (СБ) $\geq 6,97$ прогнозируется высокий риск прогрессирования пневмофиброза, при СБ в диапазоне 3,47–6,96 диагностируется умеренный риск прогрессирования пневмофиброза, при СБ $\leq 3,46$ и менее баллов – минимальный риск прогрессирования пневмофиброза.

По данным проведенного исследования получен патент на изобретение 2816053 «Способ прогнозирования риска прогрессирования очагового пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких» и свидетельство о государственной регистрации Программы для ЭВМ 2024683832 «Прогноз риска прогрессирования пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких»

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

В ходе сравнительного клинического исследования (n-24) была проведена оценка эффективности включения метаболического препарата «Кудесан» в классический комплекс санаторно-курортной реабилитации детей с ХНЗЛ. Пациенты были разделены на две группы (по 12 человек): классическая терапия и классическая терапия + Кудесан в течение 60 дней. Установлено, что применение комбинированной терапии приводит к выраженному клиническому улучшению (уменьшение кашля, одышки, повышение толерантности к физическим нагрузкам), что подтверждается данными опросника SGRQ. В группе с классической терапией и Кудесаном через 8 недель зафиксировано достоверное улучшение показателей качества жизни практически в 2 раза (Таблица 3).

Значимая положительная динамика отмечена по всем шкалам: «Симптомы», «Активность» и «Влияние» ($p<0,001$). В группе с классической терапией

статистически значимых изменений качества жизни не выявлено ($p > 0,05$).

Доказано патогенетическое влияние метаболической терапии на восстановление клеточного энергообмена и фагоцитарного звена иммунитета: на фоне приема комбинированной терапии достоверно снизилась активность спонтанного НСТ-теста с $45,9 \pm 6,3$ до $17,77 \pm 4,29$ усл. ед. ($p < 0,001$), что свидетельствует о купировании гиперактивации кислородзависимых процессов в нейтрофилах и может способствовать замедлению фиброзированию легочной ткани. Отмечено достоверное увеличение стимулированного фагоцитарного числа (ФЧ ст.) в 1,6 раза (с $3,79 \pm 0,34$ до $5,92 \pm 0,49$; $p < 0,001$), что указывает на восстановление способности фагоцитов к элиминации патогенов. Анализ цитоэнзиматического статуса выявил достоверное повышение активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) в лимфоцитах ($p < 0,05$) — ключевого фермента цикла Кребса.

Таблица 3 – Оценка качества жизни у пациентов с ХНЗЛ, получавших классическую терапию и с дополнительным включением кудесана (в динамике до и после лечения)

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

Примечание - p1 – уровень статистической значимости различий показателей в группе классической терапии до и после лечения; p2 – уровень статистической значимости различий показателей в группе классической терапии+ Кудесан до и после лечения.

Зафиксировано выраженное снижение доли клеток с пониженным МПМ лимфоцитов в 1,7 раза (с $50,85 \pm 3,71$ % до $29,9 \pm 2,5$ %; $p < 0,001$) только в группе пациентов, получавших комбинированную терапию с Кудесаном. Отмечено достоверное уменьшение доли нейтрофильных гранулоцитов со сниженным МПМ: в 1,8 раза при классической терапии и в 3,4 раза при добавлении Кудесана ($p < 0,001$), что подтверждает улучшение функциональной активности клеток, ответственных за тканевую фагоцитоз и регенерацию.

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У детей с ХНЗЛ и ППФ показано использование оценки риска прогрессирования пневмофиброза с помощью онлайн калькулятора расчета инди-

видуального риска прогрессирования ППФ, основанного на анализе медико-социальных данных и генетических маркеров.

2. Оправдана целесообразность включения препарата Кудесан в классические схемы лечения детей с ХНЗЛ с пневмофиброзом для улучшения показателей здоровья и патогенетической коррекции нарушений энергетического обмена иммунокомпетентных клеток крови у детей с ХНЗЛ с прогрессированием пневмофиброза.

СПИСОК ОСНОВНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

2. Оценка мембранного потенциала митохондрий гранулоцитов у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких / Г. П. Евсеева, О. А. Лебедько, С. В. Супрун, Е. И. Яковлев, Н. И. Кудерова, Е. В. Книжникова и др. // Якутский медицинский журнал. – 2020. – № 4. – С. 10-13.

3. Полиморфизм гена фермента антиоксидантной системы (SOD1 G7958A) у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких / Е. В. Книжникова, Г. П. Евсеева, Е. Б. Наговицына // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 288-289.

4. Гены синтаз оксида азота (NOS) в патогенезе хронических неспецифических заболеваний легких у детей / Г. П. Евсеева, Е. В. Книжникова, Р. С. Телепнёва и др. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 4. – С. 302.

5. Книжникова, Е. В. Митохондриальная дисфункция иммунокомпетентных клеток крови и их функциональная активность у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких с пневмофиброзом / Е. В. Книжникова, // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2022. – Т. 67, № 4. – С. 369-372.

6. Особенности мембранного потенциала митохондрий иммунокомпетентных клеток крови у детей с хроническими неспецифическими заболева-

ниями легких сопровождаемыми явлениями пневмофиброза / Г. П. Евсеева, Е. В. Книжникова, Е. Н. Супрун и др. // Медицинская иммунология. – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 187-194.

7. Показатели функции внешнего дыхания у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких с пневмофиброзом / Е. В. Книжникова, Г. П. Евсеева, В. В. Полубарцева и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2022. – Вып. 84. – С. 23-31.

8. Книжникова, Е. В. Индивидуальный прогностический алгоритм риска прогрессирования поствоспалительного пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких / Е. В. Книжникова, Г. П. Евсеева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2023. – Т. 68, S. 4. – С. 392-395.

9. Прогнозирование риска прогрессирования поствоспалительного пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких / Е. В. Книжникова, Г. П. Евсеева, С. В. Пичугина и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2023. – Вып. 89. – С. 88-94.

10. Импульсная осциллометрия в оценке функционального состояния бронхолегочной системы у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких / Е. В. Книжникова, Г. П. Евсеева, В. В. Полубарцева и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2024. – Вып. 94. – С. 29-39.

11. Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов крови у детей с хроническим неспецифическими заболеваниями легких с поствоспалительным пневмофиброзом / Г. П. Евсеева, Е. В. Книжникова, Н. О. Абдулина и др. // Российский иммунологический журнал. – 2024. – Т. 27, № 4. – С. 1001-1008.

Результаты интеллектуальной деятельности

1. Патент № 2816053 Российская Федерация Способ прогнозирования риска прогрессирования очагового пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких : № 2023115928 ; заявлен 19.06.2023; опубликован 26.03.2024 / Е. В. Книжникова, Г. П. Евсеева, Е. Б. Наговицына, С. В. Пичугина, С. В. Супрун, О. А. Лебедько; Патентообладатель ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания». – 10 с.

2. Патент № 2778269 Российская Федерация Способ диагностики риска обострения хронического воспалительного бронхолегочного процесса у детей с врожденными пороками развития легких : № 2021134302 ; заявлен 24.11.2021 ; опубликован 17.08.2022 / Г. П. Евсеева, С. В. Супрун, Е. И. Яковлев, Е. В. Книжникова, Н. И. Кудерова, Р. С. Телепнева, О. А. Лебедько ; Патентообладатель ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания». – 7 с.

3. Патент № 2766747 Российская Федерация Способ комплексной оценки энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови : № 2020115963 ; заявлен 21.04.2020 ; опубликован 15.03.2022 / С. В. Супрун, Н. И. Кудерова, Е. Н. Супрун, Г. П. Евсеева, О. А. Лебедько, Р. С. Телепнева, Е. В. Книжникова ; Патентообладатель ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания». – 11 с.

4. Программа ЭВМ 2024683832 «Прогноз риска прогрессирования пневмофиброза у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких» / Е. В. Книжникова, Г. П. Евсеева, Е. Б. Наговицына, С. В. Супрун, О. А. Лебедько Дата регистрации 14.10.2024.

5. Свидетельство о регистрации Базы данных 2021621522 «Полиморфизм генов системы детоксикации ксенобиотиков у детей с хронической бронхолегочной патологией с явлениями пневмофиброза» / Е. В. Книжникова, Г. П. Евсеева, Е. Б. Наговицына, Р. С. Телепнева, С. В. Супрун, С. В. Пичугина, О. А. Лебедько. Дата регистрации 14.07.2021.

6. Свидетельство о регистрации Базы данных 2021622387 «Показатели митохондриальной дисфункции иммунокомпетентных клеток крови у детей с хронической бронхолегочной патологией с пневмофиброзом» / Е. В. Книжникова, Г. П. Евсеева, С. В. Супрун, Н. И. Кудерова, С. В. Пичугина, О. А. Лебедько Дата регистрации: 02.11.2021.

7. Свидетельство о регистрации Базы данных 2021623027 «Характеристика очаговых изменений в легких при спиральной томографии у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких с пневмофиброзом» / Е. В. Книжникова, Г. П. Евсеева, С. В. Супрун, С. В. Пичугина, О. А. Лебедько Дата регистрации 17.12.2021.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

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