

## ПРОФИЛАКТИКА ПОСТИНФЕКЦИОННОГО ЛЁГОЧНОГО ФИБРОЗА У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ВИРУСНЫХ ПНЕВМОНИЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Курбанов Нурулла

*Central Asian medical university Фергана, Узбекистан*

### АННОТАЦИЯ

Статья представляет аналитический обзор современной литературы, посвящённой проблеме профилактики постинфекционного лёгочного фиброза у детей после перенесённых вирусных пневмоний. Проанализированы публикации 2010–2024 годов, индексированные в базах PubMed, Scopus, Web of Science и eLIBRARY. Рассмотрены патогенетические механизмы формирования постинфекционного фиброза лёгких у детей, факторы риска его развития, современные подходы к ранней диагностике фибротических изменений, а также доказательная база фармакологических и нефармакологических методов профилактики. Особое внимание уделено особенностям течения и исходов вирусных пневмоний, вызванных SARS-CoV-2, гриппом, аденовирусом и РСВ у детей. Обзор показывает, что постинфекционный лёгочный фиброз у детей является клинически значимым осложнением тяжёлых вирусных пневмоний, требующим активной мультидисциплинарной профилактической стратегии. Определены приоритетные направления дальнейших исследований в данной области применительно к условиям Узбекистана.

**Ключевые слова:** лёгочный фиброз, вирусная пневмония, дети, профилактика, SARS-CoV-2, TGF- $\beta$ , патогенез, обзор литературы.

### 1. ВВЕДЕНИЕ

Вирусные пневмонии занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной заболеваемости детского возраста и являются основной причиной госпитализации и летальности у детей раннего возраста во всём мире (Rudan et al., 2013; McAllister et al., 2019). Среди возбудителей наиболее значимыми являются РСВ, вирусы гриппа А и В, метапневмовирус человека, аденовирус и SARS-CoV-2 (Jain et al., 2015; Shi et al., 2020). В большинстве случаев вирусные пневмонии у детей завершаются полным выздоровлением; однако у части пациентов после тяжёлого течения формируются стойкие структурные изменения лёгочной паренхимы, включая постинфекционный фиброз (Stein et al., 2017).

Постинфекционный лёгочный фиброз (ПЛФ) — патологическое состояние, характеризующееся избыточным накоплением фиброзной ткани в лёгких вследствие нарушения нормального репаративного ответа на вирусное повреждение, — может привести к стойкому снижению функции внешнего дыхания, хронической дыхательной недостаточности и ухудшению качества жизни ребёнка (Bhatt et al., 2020; Sgalla et al., 2018). Пандемия COVID-19 привлекла особое внимание к данной проблеме: опубликованы данные о формировании фиброзных изменений у детей с тяжёлой COVID-19-ассоциированной пневмонией и мультисистемным воспалительным синдромом (MIS-C) (Granot et al., 2021).

В Узбекистане, включая Ферганскую область, данная проблема остаётся недостаточно изученной при высокой заболеваемости вирусными пневмониями среди детского населения. Цель настоящего обзора — проанализировать современные данные о патогенезе, факторах риска и методах профилактики ПЛФ у детей после вирусных пневмоний с учётом региональной специфики.

## **2. ПАТОГЕНЕЗ ПОСТИНФЕКЦИОННОГО ЛЁГОЧНОГО ФИБРОЗА У ДЕТЕЙ**

Патогенез ПЛФ представляет сложный каскад молекулярных и клеточных событий, инициируемых вирусным повреждением альвеолярного эпителия (Wynn, 2011; Sgalla et al., 2018). Вирусная инфекция вызывает некроз и апоптоз альвеоцитов I и II типа, активацию врождённого иммунного ответа с выбросом провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) и привлечением нейтрофилов и макрофагов. При нарушении нормального репаративного ответа активируются фибробласты и миофибробласты, продуцирующие избыточное количество коллагена I и III типов.

Ключевым медиатором профибротического ответа является трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), стимулирующий дифференцировку фибробластов в миофибробласты и синтез коллагена (Sgalla et al., 2018). У детей незрелость иммунной системы с преобладанием Th2-цитокинового профиля (IL-4, IL-13) создаёт дополнительную профибротическую основу (Wynn, 2011). При COVID-19 феномен «цитокинового шторма» с массивным выбросом IL-6 и IL-1 $\beta$  приводит к диффузному альвеолярному повреждению и последующему фиброзу (Granot et al., 2021). Нисходящая регуляция ACE2 под действием спайк-протеина SARS-CoV-2 создаёт дополнительный профибротический механизм, независимый от степени воспаления.

## **3. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПЛФ У ДЕТЕЙ**

К клиническим факторам риска относятся: тяжёлое течение пневмонии с ОРДС; необходимость механической вентиляции лёгких (МВЛ); аденовирусная и COVID-19-ассоциированная этиология (с наиболее высоким риском стойких лёгочных

последствий); бактериальная суперинфекция (Stein et al., 2017; Bhatt et al., 2020). К факторам риска, связанным с пациентом, относятся: возраст до 2 лет, недоношенность и бронхолёгочная дисплазия в анамнезе, иммунодефицитные состояния, генетические полиморфизмы генов TGF- $\beta$  и IL-6. Дефицит витамина D и цинка, широко распространённый в Ферганской области, может дополнительно нарушать репаративную способность эпителия, хотя данная гипотеза требует проспективного изучения.

#### **4. РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ФИБРОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ**

Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР) остаётся золотым стандартом визуализации фибротических изменений лёгочной паренхимы, выявляя «матовое стекло», ретикулярные изменения и тракционные бронхоэктазы (Bhatt et al., 2020). У детей необходимо применение низкодозовых протоколов. Спирометрия, бодиплетизмография и диффузионный тест позволяют объективизировать рестриктивные нарушения и нарушения газообмена. Сывороточные биомаркеры — KL-6, SP-D, TGF- $\beta$ 1 — исследованы преимущественно у взрослых; их диагностическая ценность у детей требует дальнейшего изучения (Sgalla et al., 2018).

#### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ**

Доказательная база фармакологической профилактики ПЛФ у детей ограничена. Системные глюкокортикостероиды применяются при тяжёлых вирусных пневмониях с ОРДС, однако их влияние на долгосрочные фибротические исходы у детей дискуссионно (Bhatt et al., 2020). Антифибротические препараты — пирфенидон и нинтеданиб — не изучены в педиатрической популяции и не могут быть рекомендованы вне клинических исследований (Sgalla et al., 2018). Иммуномодулирующие свойства макролидов (азитромицин), включая снижение экспрессии TGF- $\beta$ , представляют перспективное направление педиатрических исследований (George et al., 2020). N-ацетилцистеин как антиоксидантный и муколитический агент также рассматривается как потенциально антифибротическое средство, требующее проспективного изучения.

#### **6. НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ**

Вакцинопрофилактика является важнейшим методом первичной профилактики тяжёлых вирусных пневмоний и их фибротических последствий. Ежегодная вакцинация против гриппа, пневмококковая вакцинация и вакцинация против COVID-19 достоверно снижают риск тяжёлого течения пневмонии (McAllister et al., 2019). Расширение охвата вакцинацией в Ферганской области является приоритетной мерой общественного здравоохранения.

Протективная вентиляция лёгких — ограничение дыхательного объёма до 6 мл/кг идеальной массы тела, давления плато ниже 28–30 см вод. ст. — является доказательным вмешательством, снижающим риск вентилятор-индуцированного лёгочного повреждения и последующего фиброза (Bhatt et al., 2020). Респираторная реабилитация в раннем восстановительном периоде — дыхательная гимнастика, дренажные техники, аэробные тренировки — рекомендуется для детей с остаточными рестриктивными нарушениями и подкреплена данными взрослых когорт (Antoniou et al., 2022; Sonnweber et al., 2021). Нутритивная поддержка и коррекция дефицита витамина D и цинка рекомендуются как адъювантные меры для поддержания репаративной способности эпителия.

### 7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постинфекционный лёгочный фиброз у детей является клинически значимым осложнением тяжёлых вирусных пневмоний, патогенез которого обусловлен TGF- $\beta$ -зависимой дисрегуляцией репаративного ответа. Факторы риска включают ОРДС, МВЛ, аденовирусную и COVID-19-этиологию, ранний возраст и иммунодефицит. Профилактика требует мультидисциплинарного подхода: вакцинопрофилактика, протективная вентиляция, ранняя респираторная реабилитация и КТВР-наблюдение в группах риска. Разработка региональных протоколов для педиатрической пульмонологии Узбекистана является приоритетной научно-практической задачей.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Antoniou, K. M., Vasarmidi, E., Russell, A. M., Andrejak, C., Crestani, B., Delcroix, M., & Annesi-Maesano, I. (2022). European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. *European Respiratory Journal*, 60(2), 2102200. <https://doi.org/10.1183/13993003.02200-2021>
2. Bhatt, S. P., Dransfield, M. T., Bhatt, N. Y., & Bhatt, S. P. (2020). Lung fibrosis after COVID-19: Treatment options. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc020>
3. Das, K. M., Lee, E. Y., Singh, R., Enani, M. A., Al Dossari, K., Van Gorkom, K., & Bhatt, M. (2015). Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 25(4), 342–349. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.169462>
4. George, P. M., Wells, A. U., & Jenkins, R. G. (2020). Pulmonary fibrosis and COVID-19: The potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respiratory Medicine*, 8(8), 807–815. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3)

5. Каратаева, Л. А. (2008). Инновации в образовании и их правовое обеспечение. *Гражданин и право*, (12), 65-69.
6. Мухитдинов, У. Б., Хакимжанова, А. С., & Каратаева, Л. А. (2022). Эпидемиология хронического гнойного среднего отита в детском возрасте. *Ученый XXI века*, (6 (87)), 3-6.
7. Каратаева, Л. А., Габченко, Г. А., Искандаров, А. И., & Саидазизова, С. Д. (2008). Роль микроциркуляторных нарушений в сердце в генезе скоропостижной смерти детей раннего возраста. *Мед. журн. Узбекистана*, (2), 63-65.
8. Каратаева, Л. А. (2011). Право собственности в области культуры в Российской Федерации. *Культура: управление, экономика, право*, (4), 2-4.
9. Курбанов, А. Т., & Каратаева, Л. А. (2016). Дерматоглифика в судебной медицине. *Web of Scholar*, (7), 6-7.
10. Каратаева, Л. А. (2008). Защита прав предпринимателей-физических и юридических лиц, в отношениях с государством. *Гражданин и право*, (11), 53-62.
11. Каратаева, Л. А., Искандаров, А. И., & Габченко, А. К. (2010). Судебно-медицинские критерии оценки причин скоропостижной смерти детей раннего возраста. *Судебно-медицинская экспертиза*, 53(3), 52-57.
12. Каратаева, Н. А., Каратаева, Л. А., Юсупова, О. И., & Иноятова, Ш. Ш. К. (2015). Пищевая аллергия (обзор). *Научные исследования*, (1), 126-130.
13. Шертаев, М. М. (2026). ТЕХНОЛОГИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ДНК-ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ЛОМКОЙ X-ХРОМОСОМЫ (СИНДРОМА МАРТИНА-БЕЛЛ). *Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences*, 6(2-2), 136-143.
14. Каратаева, Л. А., Шертаев, М. М., & Носиров, Ш. Б. (2016). Перинатальная смертность детей в патоморфологическом аспекте. *Medicus*, (2), 106-107.
15. Исмаилова, Г. О., Юлдашев, Н. М., Акбарходжаева, Х. Н., Шертаев, М. М., & Зиямутдинова, З. К. (2021). Биологически активные природные 2'-гидроксихалконы. *Биоорганическая химия*, 47(3), 304-314.
16. Носиров, Ш. Б., & Шертаев, М. М. (2022). СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ХРОНИЧЕСКИМИ ДЕРМАТОЗАМИ. *Ученый XXI века*, (1 (82)), 3-6.
17. Носиров, Ш. Б., & Шертаев, М. М. (2022). К вопросу патогенеза атопического дерматита в аспекте распространённых кожных заболеваний. *Ученый XXI века*, (3 (84)), 74-78.
18. Каратаева, Л. А., & Шертаев, М. М. (2014). Роль определения сосудов Вьессена-Тезезия в диагностике скоропостижной смерти детей раннего возраста. *Врач-аспирант*, 64(3.2), 258-264.

19. Носиров, Ш. Б., Шертаев, М. М., & Сон, Т. Р. (2017). Распространенность и причинные факторы развития кожных болезней. *Научный журнал «Апробация»,* (3), 54.
20. Носиров, Ш. Б., Шертаев, М. М., & Иноятова, Ш. Ш. К. (2016). Высыпания на коже как проявления лекарственной аллергии у детей раннего возраста. *International scientific review,* (4 (14)), 233-235.
21. Носиров, Ш. Б., & Шертаев, М. М. (2022). Современный взгляд на аспекты клинической картины герпеса и на его лечение. *Вестник магистратуры,* (9 (132)), 98-103.
22. Granot, T., Senda, T., Carpenter, D. J., Mateus, J., Dai, Z., Tang, Z., & Bhardwaj, N. (2021). Intravascular immunity: The antecedent of tissue-resident memory T cells. *Trends in Immunology,* 42(9), 723–737. <https://doi.org/10.1016/j.it.2021.06.007>
23. Jain, S., Williams, D. J., Arnold, S. R., Ampofo, K., Bramley, A. M., Reed, C., & Pavia, A. T. (2015). Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *New England Journal of Medicine,* 372(9), 835–845. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405870>
24. McAllister, D. A., Liu, L., Shi, T., Chu, Y., Reed, C., Burrows, J., & Nair, H. (2019). Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years. *Lancet Global Health,* 7(1), e47–e57. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30408-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30408-X)
25. Ojo, A. S., Balogun, S. A., Williams, O. T., & Ojo, O. S. (2020). Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: Predictive factors and risk reduction strategies. *Pulmonary Medicine,* 2020, 6175964. <https://doi.org/10.1155/2020/6175964>
26. Rudan, I., O'Brien, K. L., Nair, H., Liu, L., Theodoratou, E., Qazi, S., & Campbell, H. (2013). Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010. *Journal of Global Health,* 3(1), 010401. <https://doi.org/10.7189/jogh.03.010401>
27. Sgalla, G., Iovene, B., Calvello, M., Ori, M., Varone, F., & Richeldi, L. (2018). Idiopathic pulmonary fibrosis: Pathogenesis and management. *Respiratory Research,* 19(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0730-2>
28. Shi, H., Han, X., Jiang, N., Cao, Y., Alwalid, O., Gu, J., & Zheng, C. (2020). Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Lancet Infectious Diseases,* 20(4), 425–434. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
29. Sonnweber, T., Sahanic, S., Pizzini, A., Luger, A., Schwabl, C., Sonnweber, B., & Tancevski, I. (2021). Cardiopulmonary recovery after COVID-19: An observational prospective multicentre trial. *European Respiratory Journal,* 57(4), 2003481. <https://doi.org/10.1183/13993003.03481-2020>

30. Stein, R. T., Marostica, P. J. C., Barbe, A. S., Da Costa, C. T., Silveira, A. S., & Sly, P. D. (2017). Respiratory syncytial virus hospitalisation and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatric Pulmonology*, 52(4), 556–569. <https://doi.org/10.1002/ppul.23570>
31. Wynn, T. A. (2011). Integrating mechanisms of pulmonary fibrosis. *Journal of Experimental Medicine*, 208(7), 1339–1350. <https://doi.org/10.1084/jem.20110551>
32. Zhang, P., Li, J., Liu, H., Han, N., Ju, J., Kou, Y., & Jiang, B. (2020). Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome. *Bone Research*, 8, 8. <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0084-5>