

УДК 616.24-06-036.1-002-053.2+612.27+577+578.7+579.61

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАЗВИТИИ И НАРУШЕНИЯХ РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ

© Евгения Викторовна Бойцова¹, Дмитрий Юрьевич Овсянников²,
Елена Витальевна Макаренко², Максим Александрович Карпенко²

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Российский университет дружбы народов. 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9

Контактная информация:

Дмитрий Юрьевич Овсянников — д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии. E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

Поступила: 21.07.2021

Одобрена: 26.08.2021

Принята к печати: 22.09.2021

Резюме: Заболевания органов дыхания занимают ведущее место в структуре заболеваемости в детском возрасте. Для понимания этиологии, патогенеза и течения заболевания легких у детей необходимо знать особенности их развития. Представленные в обзоре данные об антенатальных и постнатальных стадиях развития легких демонстрируют адаптацию морфологического строения органов дыхания на различных этапах онтогенеза к функциональным потребностям осуществления дыхания. Нарушения тонких механизмов респираторного морфогенеза в результате влияния генетических или внешних факторов приводят к формированию пороков развития, диффузным нарушениям развития легких и легочной гипоплазии, интерстициальным заболеваниям легких. С возрастными морфофункциональными особенностями легких у детей связаны и особенности предрасположенности к различным заболеваниям, их клинической картины, диагностических и лечебно-профилактических подходов к ведению пациентов.

Ключевые слова: развитие легких; нарушения развития легких; гипоплазия легких; мукоцилиарный клиренс; респираторный микробиом; дети.

MODERN IDEAS ABOUT THE DEVELOPMENT AND DEVELOPMENTAL DISORDERS OF THE LUNGS IN CHILDREN

© Evgeniya V. Boytsova¹, Dmitriy Yu. Ovsyannikov², Elena V. Makarenko²,
Maksim A. Karpenko²

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

² Peoples' Friendship University. 19049, Russia, Moscow, 4th Dobryninsky per., 1/9

Contact information:

Dmitry Yu. Ovsyannikov — D. Med. Sc., Head of the Department. E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

Received: 21.07.2021

Revised: 26.08.2021

Accepted: 22.09.2021

Summary: Respiratory diseases occupy a leading place in the structure of morbidity in childhood. To understand the etiology, pathogenesis and course of lung disease in children, it is necessary to know the features of their development. The data presented in the review about the antenatal and postnatal stages of lung development demonstrate the adaptation of the morphological structure of the respiratory organs at various stages of ontogenesis to the functional needs of breathing. Violations of the subtle mechanisms of respiratory morphogenesis as a result of the influence of genetic or external factors leads to the formation of malformations, diffuse disorders of the development of the lungs and pulmonary hypoplasia, interstitial lung diseases. The age-related morphofunctional features of the lungs in children are also associated with the features of predisposition to various diseases, their clinical picture, diagnostic and therapeutic and preventive approaches to patient management.

Key words: lung development; lung development disorders; lung hypoplasia; mucociliary clearance; respiratory microbiome; children.

Развитие дыхательной системы человека представляет собой многоуровневый процесс, в результате чего формируется сложная морфологическая и функциональная структура, основной функцией которой является газообмен. Морфогенез легких в основном зависит от взаимодействия между легочной энтодермой и окружающей ее мезодермой. Эти взаимодействия строго регулируются во время внутриутробного развития, и любой дефект — генетический или эпигенетический — может привести к формированию различной легочной патологии в постнатальном периоде [1, 2]. Развитие дыхательной системы

человека проходит несколько последовательных, связанных между собой стадий или периодов, выделенных, прежде всего, на основании морфологических критериев. Нарушения во время внутриутробного развития могут привести к формированию врожденных пороков легкого или другим врожденным заболеваниями. Нормальное развитие легких, одновременно с которым происходит и развитие легочных сосудов, включает шесть стадий, охватывающих ante- и постнатальный онтогенез. Нарушения развития на каждой из данных стадий сопровождается соответствующими патологическими состояниями (табл. 1).

Таблица 1. Стадии развития легких, их морфологическая характеристика и результат нарушения [2–4]

Table 1. Stages of lung development, their morphological characteristics and the result of the violation [2–4]

Стадия / Stage	Возраст / Age	Формирование структур легкого / Development of lung structures	Рост сосудов / Vascular development	Результат нарушения / The result of the violation
Эмбриональная / Embryonic	3–7 недель гестации / 3–7 weeks of gestation	Из выроста вентральной стенки передней кишки формируются проксимальные структуры респираторного тракта: трахея, главные бронхи, 5 долей и 18 основных долек, крупные дыхательные пути / The proximal structures of the respiratory tract are formed from the outgrowth of the ventral wall of the anterior intestine: trachea, main bronchi, 5 lobes and 18 main lobes, large airways	Васкулогенез в незрелой мезенхиме; ветви легочных артерий образуются из 6-й пары артериальных жаберных дуг, вены как отростки от левого предсердия / Vasculogenesis in the immature mesenchyma; the branches of the pulmonary arteries are formed from the 6 th pair of arterial gill arches, veins as appendages from the left atrium	Атрезия гортани, трахеи или пищевода, стеноз трахеи, трахеопищеводный свищ, легочная агенезия, артериовенозная мальформация, врожденные легочные кисты (включая бронхогенные кисты) / Atresia of the larynx, trachea or esophagus, tracheal stenosis, tracheoesophageal fistula, pulmonary agenesis, arteriovenous malformation, congenital pulmonary cysts (including bronchogenic cysts)
Псевдогландулярная / Pseudoglandular	5–16 недель гестации / 5–16 weeks of gestation	Деление дыхательных путей, формирование проводящих дыхательных путей, терминальных бронхиол, 16 уровней разветвления дыхательных путей / Division of the respiratory tract, formation of conducting airways, terminal bronchioles, 16 levels of branching of the respiratory tract	Ветвление крупных артерий легких параллельно с ветвлением дыхательных путей; появление лимфатических сосудов / Branching of the major arteries of the lungs in parallel with the branching of the respiratory tract; development of lymphatic vessels	Ацинарная дисплазия, секвестрация легкого, врожденный порок развития нижних дыхательных путей (врожденная кистозно-аденоматозная мальформация), врожденная диафрагмальная грыжа, легочная гипоплазия, врожденная лобарная эмфизема, синдром Вильямса–Кэмпбелла, врожденный стеноз бронха, синдром Мунье–Куна (трахеобронхо-мегалия) / Acinar dysplasia, lung sequestration, congenital malformation of the lower respiratory tract (congenital cystic adenomatoid malformation), congenital diaphragmatic hernia, pulmonary hypoplasia, congenital lobar emphysema, Williams–Campbell syndrome, congenital bronchial stenosis, Mounier–Kuhn syndrome (tracheobronchomegaly)

Окончание табл. 1

Стадия / Stage	Возраст / Age	Формирование структур легкого / Development of lung structures	Рост сосудов / Vascular development	Результат нарушения / The result of the violation
Каналикулярная / Canalicular	17–26 недель гестации / 17–26 weeks of gestation	Превращение дистальных дыхательных путей в окончательный первичный ацинус, состоящий из респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и рудиментарных альвеол, разветвление до 23-го уровня / Transformation of the distal airways into the final primary acinus, consisting of respiratory bronchioles, alveolar passages and rudimentary alveoli, branching to level 23	Повышенная пролиферация сосудов и их организация в капиллярную сеть вокруг воздушных пространств / Increased proliferation of blood vessels and their organization into a capillary network around air spaces	Легочная гипоплазия, врожденная альвеолярная дисплазия, альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным местоположением легочных вен, гипоплазия легкого, легочная гипертензия / Pulmonary hypoplasia, congenital alveolar dysplasia, alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins, lung hypoplasia, pulmonary hypertension
Саккулярная / Saccular	24–36 недель гестации / 24–36 weeks of gestation	Расширение ацинарных трубочек, истончение их стенок, увеличение числа мешочков, начало формирования перегородок / Expansion of acinar tubules, thinning of their walls, an increase in the number of sacs, the beginning of the formation of partitions	Заметное разрастание сосудов с истончением и сгущением мезенхимы; тонкий барьер «воздух–кровь»; двойная капиллярная сеть в перегородке / Vascular proliferation with thinning of the mesenchyme; thin «air–blood» barrier; double capillary network in the septum	Легочная гипоплазия, РДС новорожденных, БЛД, легочная гипертензия / Lung hypoplasia, RDS in newborns, BPD, pulmonary hypertension
Альвеолярная / Alveolar	С 36 недель гестации до 2–3 лет постнатальной жизни / From 36 weeks of gestation to 2–3 years of postnatal life	Вторичные перегородки внутри мешочков, относительно толстые альвеолярные перегородки / Secondary partitions inside the pouches, thick alveolar septa	Ускорение роста сосудов, слияние двойной капиллярной сети с истончением перегородки / Acceleration of vascular growth, fusion of the double capillary network with thinning of the septum	Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев, легочный интерстициальный гликогеноз; нарушение альвеоляризации, роста бронхиол, бронхиальная гиперреактивность, ремоделирование стенки бронхов вследствие легочной инфекции, ИВЛ, другой респираторной терапии, пассивного курения / Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy, pulmonary interstitial glycogenosis, violation of alveolarization and growth of bronchioles, bronchial hyperreactivity, remodeling of the bronchial wall due to lung infection, AVL, other respiratory therapy and passive smoking
Постнатального созревания / Postnatal development	От 3 до 18 лет после рождения / From 3 to 18 years after birth	Формирование новых альвеол, истончение альвеолярных перегородок / Formation of new alveoli, thinning of alveolar partitions	Заметный рост и ремоделирование сосудов, так как площадь поверхности увеличивается более чем в 20 раз / Vascular growth and remodeling, the surface area increases by more than 20 times	Постнатальные нарушения развития, бронхиальная гиперреактивность вследствие пассивного и активного курения / Postnatal developmental disorders, bronchial hyperactivity due to active and passive smoking

Примечание: РДС — респираторный дистресс-синдром (RDS — Respiratory Distress Syndrome); БЛД — бронхолегочная дисплазия (BPD — Bronchopulmonary Dysplasia); ИВЛ — искусственная вентиляция легких (AVL — artificial lung ventilation).

ЭМБРИОНАЛЬНАЯ СТАДИЯ

Закладка органов дыхания происходит у человека в конце 3-й недели эмбрионального развития. Органы дыхания — производные пищеварительной трубки. В каудальной части первичной глотки, в центре ее вентральной стенки, формируется ларинготрахеальная борозда, выстланная энтодермой. Через несколько дней каудальный конец ларинготрахеальной борозды увеличивается в размерах и раздваивается за счет клеточной пролиферации, формируя так называемые первичные бронхиоларные (бронхолегочные) почки, которые внедряются в окружающую мезенхиму. В возрасте 28–32 дней после зачатия бронхиоларные почки увеличиваются в размерах и происходит второй этап разветвления с формированием закладки первичных долевых почек, третий этап разветвления приводит к формированию структур, которые в зрелых легких будут соответствовать долям и сегментам. Одновременно с этими этапами краниальная порция зачатка является основой для формирования трахеи и гортани, которые к концу данного этапа отделяются от пищевода трахеозофагеальной перегородкой [1, 5].

ПСЕВДОГЛАНДУЛЯРНАЯ (ПСЕВДОЖЕЛЕЗИСТАЯ) СТАДИЯ

На этом этапе легкое выглядит как железа, отсюда и название данной стадии. Псевдожелезистая стадия протекает с 6-й по 16-ю неделю внутриутробного развития. На этой стадии продолжают рост и ветвление первичных бронхов. Конечным этапом этого ветвления (дихотомического и латерального) является образование 16 генераций бронхов. Дистальные отделы ветвящихся первичных бронхов и их генераций образуют в дистальных отделах так называемые терминальные почки, представляющие собой группы активно пролиферирующих клеток. Формирующаяся капиллярная сеть соединяется с артериями и венами. На данном этапе контакта немногочисленных кровеносных капилляров, лежащих в мезенхиме, и первичных бронхов еще не происходит [2]. Эпителий бронхов цилиндрический с рудиментарными ресничками. Гладкие мышцы бронхов появляются на 6–8-й неделе гестации, на 8–12-й неделе в трахее и бронхах появляются хрящи, на 10-й неделе в трахее появляются железы [6]. На 8-й неделе иммуногистохимическими методами обнаруживаются легочные нейроэндокринные клетки [7]. С 16-й недели гестации обнаруживаются внутриэпителиальные лимфоциты [6].

КАНАЛИКУЛЯРНАЯ СТАДИЯ

Просвет дыхательных путей расширяется, увеличивается количество капилляров, формируются респираторные бронхиолы и альвеолярные про-

токи, появляются альвеолярные мешочки. Клетки эпителия дифференцируются на альвеолоциты I и II типов, появляется альвеолярно-капиллярная мембрана. На этой стадии выявляются примитивные ацинусы, состоящие из респираторных бронхиол, альвеолярных протоков и альвеол. Формируется аэрогематический барьер: за счет истончения интерстиция происходит сближение примитивных ацинусов между собой, капиллярная сеть окружает развивающиеся ацинусы и приближается к воздушному пространству, образуя контакт с эпителием. Одним из ключевых моментов на этой стадии является дифференциация альвеолоцитов I типа в альвеолоциты II типа. Альвеолоциты II типа, начинающие синтезировать сурфактант, находятся в фазе становления, и их можно обнаружить в дистальных отделах воздухоносных путей. Резко разрастается капиллярное звено, проникая в легочную паренхиму [1, 2, 4]. К концу этого периода легкое способно осуществлять газообмен, хотя дефицит сурфактанта резко повышает риск респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденных. Считается, что до 22 недель внутриутробного развития площадь поверхности газообмена в дистальных отделах легких недостаточна для надежной оксигенации и вентиляции даже при наличии сурфактанта. В настоящее время интенсивная терапия и искусственная вентиляция легких (ИВЛ) возможны у недоношенных новорожденных, начиная с 22 недель внутриутробного развития. Именно на этапе формирования первичного аэрогематического барьера незрелые легкие наиболее чувствительны к гипоксии, а дефицит сурфактанта резко повышает риск РДС у новорожденных [8].

САККУЛЯРНАЯ (МЕШОТЧАТАЯ) СТАДИЯ

Терминальные ацинарные трубочки на периферии легких продолжают ветвиться, резко увеличивая площадь воздушного пространства. Созревают альвеолоциты II типа, продуцирующие сурфактант. Альвеолоциты I типа дифференцируются и обеспечивают рост дистальной поверхности легких, увеличивая эффективную площадь газообмена. Появляются гребни с эластическими волокнами, которые делят альвеолярные мешочки на альвеолы, истончается мезенхима. Увеличение числа альвеол сопровождается развитием микроваскулярной структуры внутри ацинуса, капилляры приближаются к альвеолоцитам I типа. В этой стадии уменьшается содержание соединительной ткани в межальвеолярных перегородках, сокращается расстояние диффузии между воздушным пространством и капиллярным руслом [1, 2]. Переход от каналикулярной к сакулярной стадии в развитии легких отмечает порог жизнеспособности недоношенного плода. Синтез сурфактанта на-

чинается с 22–24-й недели гестации и нарастает к рождению. Этот процесс чувствителен к гипоксии, гипотермии и ацидозу, поэтому у недоношенных детей имеется не только снижение синтеза сурфактанта, но и быстро истощается его пул. Недостаток и нарушения синтеза сурфактанта играют важную патогенетическую роль в развитии РДС новорожденных. Главная функция легких в период внутриутробного развития — это образование

фетальной легочной жидкости, изливающейся через трахею, рот или нос в амниотическую жидкость. В условиях усиленного дренажа фетальной легочной жидкости или при маловодии развивается гипоплазия легких. После рождения фетальная легочная жидкость подвергается резорбции, нарушение этого процесса приводит к транзиторному тахипноэ новорожденных [9]. Первые дыхательные движения регистрируются у 7-месячного

Таблица 2. Клинические, гистологические и генетические особенности диффузных нарушений развития легких [10]

Table 2. Clinical, histological and genetic features of diffuse lung development disorders [10]

Показатели	АКД/НРЛВ	АД	ВАД
<i>Клинические особенности</i>			
ЗВУР плода	–	Возможна	+
Гестационный возраст	Доношенные >90%	Доношенные 80%	Доношенные 50%
Манифестация симптомов	24–48 ч	<24 ч	24–48 ч
Исход заболевания	Смерть в первые часы/дни	Смерть в первые часы/дни	Смерть в первые недели, некоторые выживают
Гипоксемия	Рефрактерная	Рефрактерная	Умеренная
Респираторный ацидоз	+	+	–
ЛАГ	+	+	+
<i>Генетические особенности</i>			
Ген	FOXF1	TBX4, FGF10, FGFR2	TBX4, FGF10
Тип наследования	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный
<i>Гистологические особенности</i>			
Легочная гипоплазия	–	Тяжелая	–
Фаза развития легкого	Каналикулярная	Псевдо-глангулярная	Каналикулярная/ранняя саккулярная
Альвеолы	+	–	+, но не до конца сформированы
Ацинарные структуры	+	–	Симплификация, снижено количество
Смещение легочных вен	+	–	–
Лимфангиозкаты	+	–	Редко
<i>Внелегочные пороки развития</i>			
Желудочно-кишечный тракт	+	+	+
Мочеполовая система	+	+	+
Сердечно-сосудистая система	+	+	+
Костно-мышечная система	–	+	+
ЛОП-органы	–	–	+
Кожа	–	+	+
Лицевой дисморфизм	–	+	–

Примечания: АД — ацинарная дисплазия; АКД/НРЛВ — альвеолярно-капиллярная дисплазия с нарушением расположения легочных вен; ВАД — врожденная альвеолярная дисплазия; ЗВУР — задержка внутриутробного роста; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

Таблица 3. Патологические состояния и заболевания, ассоциированные с легочной гипоплазией [12]

Table 3. Pathological conditions and diseases associated with hypoplasia of the lungs [12]

Механизм	Патологические состояния и заболевания
Уменьшение внутригрудного объема	<ul style="list-style-type: none"> • Диафрагмальная грыжа. • Врожденный порок развития нижних дыхательных путей (врожденная кистозно-аденоматозная мальформация). • Легочная секвестрация. • Фетальный гидротаракс (гемолитическая болезнь плода, неиммунная водянка плода). • Врожденные деформации грудной клетки. • Ахондроплазия. • Незавершенный остеогенез. • Внутригрудная нейробластома. • Эвентрация диафрагмы
Пролонгированный олигогидроамнион	<ul style="list-style-type: none"> • Агенезия почек. • Врожденная обструкция мочевыводящих путей. • Двусторонняя почечная дисплазия. • Двусторонний поликистоз почек. • Пролонгированный преждевременный разрыв околоплодных оболочек
Уменьшение фетальных дыхательных движений	<ul style="list-style-type: none"> • Внутриутробные повреждения ЦНС, в особенности ствола головного мозга, спинного мозга. • Внутриутробные повреждения диафрагмального нерва. • Врожденный множественный артрогрипоз. • Прием матерью во время беременности антидепрессантов
Врожденные пороки сердца с нарушением легочной гемодинамики	<ul style="list-style-type: none"> • Тетрада Фалло. • Гипоплазия правого сердца. • Гипоплазия легочной артерии. • Синдром ятагана с правосторонней гипоплазией
Хромосомные и генетические болезни	<ul style="list-style-type: none"> • Трисомия хромосом 13, 18, 21. • X-сцепленная мутация гена филамина А (<i>FLANA</i>). • Синдром Элерса–Данлоса

плода, они необходимы для стимуляции развития дыхательных мышц [6].

Нарушение развития легкого на каналикулярной и саккулярной стадиях сопровождается гипоплазией легкого, представляющей собой нарушение развития периферических отделов бронхиального дерева, легочных сосудов (что сопровождается легочной гипертензией) и альвеолярной ткани, в ряде случаев сочетающейся с пролиферацией интерстициальной ткани. Первичная гипоплазия — дефект ангиогенеза, васкулогенеза и морфогенеза легких в результате нарушения регуляторной функции сигнальных систем. Проявлениями первичной гипоплазии легких являются такие летальные в первые месяцы жизни генетически обусловленные заболевания, как ацинарная дисплазия, врожденная альвеолярная дисплазия, альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен, относящиеся к разновидности интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), — диффузным нарушениям развития легких (табл. 2). Возникновение вторичной гипоплазии легких, часто недооцениваемой в клинической практике, связано с генетическими заболеваниями, большим числом различных

внутриутробных аномалий, следствием которых является нарушение дыхательных движений плода или ограничение внутригрудного пространства, например, олиго- или полигидроамнион, деформации грудной клетки [10–13]. Гипоплазия легких также может быть результатом наличия дополнительных внутригрудных или внутрибрюшных масс, нейромышечных заболеваний, приводящих к нарушению функции диафрагмы (табл. 3).

Деформация грудной клетки, характеризующаяся как уплощение, может быть признаком гипоплазии легкого. О гипоплазии легких также будет свидетельствовать задержка увеличения окружности грудной клетки. Ярким примером этого является синдром Жена [14]. Гипоплазия легких сопровождается большим числом различных патологических состояний и негативно влияет на их течение: предрасполагает к частым и тяжелым легочным инфекциям (например, острому или облитерирующему бронхоолиту); способствует более тяжелому повреждению альвеол при использовании ИВЛ в послеоперационном периоде (например, при операциях по поводу врожденных пороков сердца); определяет неэффективность терапии (заместительная сурфак-

тантная, респираторная терапия) у части пациентов; может предрасполагать к развитию пневмоторакса; приводит к развитию легочной гипертензии; изменяет показатели функции внешнего дыхания на весь период предстоящей жизни [4, 15–19].

АЛЬВЕОЛЯРНАЯ СТАДИЯ

Альвеолярная стадия начинается с 36-й недели внутриутробного развития и продолжается вплоть до 3 лет. В эту стадию происходит формирование истинных альвеол. Наиболее активный рост и дифференцировка всех структур ацинуса с образованием новых альвеол происходят на первом году жизни. Альвеолы формируются не только из мешотчатых структур, но также берут начало от терминальных бронхиол, которые перестраиваются в респираторные бронхиолы. Интерстициальный компонент в первичных межалвеолярных перегородках заметно истончается, одновременно происходит слияние двойной капиллярной сети во вторичных межалвеолярных перегородках в одну. В результате стремительно увеличивается количество альвеол — примерно с 30–50 млн у новорожденных до 300–600 млн у взрослых. Диаметр альвеол новорожденного (0,05 мм) в 4–5 раз меньше, чем альвеол взрослого (0,2–0,25 мм). Число альвеол увеличивается до 2-летнего возраста, особенно интенсивно в первые 6 месяцев [5]. Этот процесс в легких сопровождается ростом числа альвеолоцитов I и II типов. Альвеолоциты I типа выстилают на данном этапе 95% поверхности альвеол. На поверхность конечной площади газообмена и альвеоляризацию негативно влияют дефицитное питание беременной, гипоксия плода, внутриутробные инфекции, глюкокортикостероиды. В периоде новорожденности ИВЛ и токсическое воздействие кислорода также могут нарушать рост легких и предрасполагать к развитию хронических заболеваний легких, к которым относится бронхолегочная дисплазия (БЛД) [20].

Метаболические изменения (гипоксемия, гиперкапния, ацидоз и др.), возникающие в родах, и внешнее воздействие на плод активируют ретикулярную формацию, нисходящее влияние которой на дыхательный центр приводит к осуществлению первого вдоха [21]. Пневматизация легких новорожденных происходит постепенно в течение первых 48 часов жизни. Неравномерность пневматизации легких у новорожденных сохраняется в течение 7–10 дней, что может определяться в этом возрасте методами визуализации.

Имеются определенные половые особенности легких у новорожденных: средние размеры легких у новорожденных девочек меньше, чем у мальчиков; дыхательные движения во внутриутробном периоде раньше возникают у девочек; легкие девочек

имеют более зрелый сурфактант и количество его больше; дыхательные пути мальчиков вплоть до 12-летнего возраста уже и длиннее, чем у девочек, что создает худшие условия вентиляции [22, 23].

Хрящи в бронхах продолжают формироваться до 2 месяцев постнатальной жизни. У недоношенных мышечная масса бронхов относительно их размеров больше, чем у доношенных. У детей раннего возраста мышечная масса бронхов значительно увеличивается после ИВЛ или перенесенного острого бронхита [6]. К рождению в норме происходит регресс легочных нейроэндокринных клеток, ответственных за нормальное внутриутробное развитие легких, и клеток легкого, содержащих гликоген. При нарушении этих процессов развиваются такие ИЗЛ, связанные с персистенцией гистологических структур фетального легкого, как нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев, легочный интерстициальный гликогенез [11, 24].

СТАДИЯ ПОСТНАТАЛЬНОГО СОЗРЕВАНИЯ ЛЕГКИХ

Считается возможным формирование ацинусов на постнатальном этапе развития легких. С ростом увеличиваются размеры хрящевых пластинок в стенках бронхов при уменьшении относительно объема хрящевой ткани в составе бронхиальной стенки, происходит некоторое относительное увеличение мышечного слоя, хотя абсолютное количество мышечной ткани убывает. Аналогично увеличиваются бронхиальные железы. Адвентиция крупных бронхов частично замещается жировой клетчаткой. С возрастом нарастает количество эластических волокон в межалвеолярных перегородках [6, 21]. Если у новорожденного межсегментарные прослойки рыхлой соединительной ткани выражены довольно четко, то в дальнейшем границы между сегментами сглаживаются и определяются с трудом, особенно в нижних долях. К 8 годам структура ацинусов полностью соответствует их структуре у взрослых. После 8 лет рост объема легких осуществляется путем увеличения размеров структур ацинусов до тех пор, пока объем грудной клетки не достигнет стабильных размеров [5].

Альвеолы отделены друг от друга межалвеолярными перегородками, в которых имеются отверстия — поры Кона диаметром 2–13 мкм. Через поры Кона осуществляется коллатеральный обмен (воздухом, а также макрофагами в норме, воспалительным экссудатом при крупозной пневмонии) между альвеолами, а с помощью коротких каналов (поры Ламберта) альвеолы соединяются с бронхиолами, что обеспечивает еще один коллатеральный путь поступления воздуха в альвеолы. В легких взрослого человека на одну альвеолу приходится до 20 пор. Легкое детей грудного и раннего возраста богато

соединительной тканью, имеющей обилие кровеносных сосудов. С возрастом количество соединительной ткани уменьшается, по мере редукции соединительной ткани (в возрасте после 6 месяцев) в межальвеолярных перегородках возникают поры Кона, диаметр которых составляет 2–13 мкм. Поры Кона полностью формируются к 2 годам, а каналы Ламберта — к 7. Недоразвитием пор Кона и каналов Ламберта у детей первых лет жизни определяется снижение функционального резерва органов дыхания при развитии дыхательной недостаточности и быстрое наступление утомления дыхательной мускулатуры, более высокая частота ателектазов и развития синдрома утечки воздуха (пневмоторакс, пневмомедиастинум), повышение вероятности вентиляционно-перфузионных нарушений, редкость крупозной пневмонии [1, 3, 6, 25].

Легкие в детском возрасте богаты рыхлой интерстициальной тканью, содержащей большое количество лимфатических и кровеносных сосудов, что при патологических состояниях приводит к более легкому возникновению и значительному отеку и способствует генерализации инфекции [21]. Объем межклеточного матрикса резко увеличивается при БЛД и ряде других ИЗЛ [10–12, 20]. Богатство коллагеновыми волокнами объясняет меньшую растяжимость легкого (ригидность) и требует большей механической работы для адекватной вентиляции. Бедность эластическими волокнами, которые определяют эластичность и растяжимость легких, с одной стороны, предрасполагает к более легкому возникновению альвеолярного вздутия, и с другой — к ателектазированию [25]. Клетчатка, окружающая средостение, рыхлая и податливая, в связи с чем у маленьких детей, особенно новорожденных, средостение легко смещается при любых патологических процессах, возможен перегиб крупных магистральных сосудов и сдавление легкого при сдвиге средостения [21].

МУКОЦИЛИАРНЫЙ КЛИРЕНС

Выведение из дыхательных путей слизи, инородных частиц, мокроты осуществляется мукоцилиарной системой, включающей слизь, реснитчатый (цилиарный) эпителий, а также продуценты слизи — подслизистые железы и бокаловидные клетки. По своей структуре бронхиальный секрет состоит из двух фаз: нерастворимой (гель) и растворимой (золь). Более плотная и вязкая консистенция гелевого слоя определяется содержанием в нем гликопротеидов — муцинов. Золь-слой — жидкий, лежит периферически под слоем геля, в него погружены реснички мерцательного эпителия, которые только касаются своими верхушками наружного гелевого слоя. Разделяет две фазы бронхиально-го секрета прослойка из сурфактанта. В перифе-

риальном слое происходят движения ресничек. На поверхности одной реснитчатой клетки расположено около 200 ресничек, биения которых с частотой 9–15 Гц у детей способствуют передвижению слизи и мукоцилиарному клиренсу. Эффективный мукоцилиарный клиренс осуществляется при координированной работе ресничек и адекватной продукции слизи. Однако ряд особенностей детского организма может снижать эффективность мукоцилиарного клиренса. Это относительно низкий уровень секреторного IgA на слизистой оболочке дыхательных путей, достигающий значений показателя у взрослых лишь к 12 годам жизни, а также повышенная способность у детей грудного и раннего возраста к гиперсекреции вязкой слизи бокаловидными клетками дыхательных путей. Именно поэтому не следует назначать мукоактивные препараты детям первых двух лет жизни. Это связано также с особенностями каркаса грудной клетки и малым развитием дыхательных мышц у детей данного возраста, что приводит к физиологической слабости кашлевого рефлекса и легкому возникновению нарушения эвакуации мокроты, получившего название эффекта «заболачивания» нижних дыхательных путей [26].

МИКРОБИОМ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА

Длительное время считалось, что слизистая оболочка гортани, трахеи, бронхов и респираторных отделов легкого в состоянии здоровья сохраняется стерильной благодаря активности эпителия, макрофагов, а также продукции секреторного IgA. Однако в последние годы с использованием некультуральных методов идентификации микроорганизмов было продемонстрировано, что нижние дыхательные пути содержат разнообразные сообщества микробов, которые представляют собой микробиом легких. Плотность бактерий меняется от 10^5 бактерий на 1 мл в ротоглотке (*Streptococcus* spp., *Haemophilus* spp., *Neisseria* spp. и др.) до 10^3 в носоглотке (*Corynebacterium* spp., *Staphylococcus* spp.) и 10^1 – 10^2 в 1 мл бронхоальвеолярного лаважа. Верхние дыхательные пути — экологическая ниша для условно-патогенных бактерий (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*). До 93% детей первых двух лет жизни колонизированы одним из данных патобионтов на уровне верхних дыхательных путей. С одной стороны, такая колонизация — фактор риска инфекции; с другой, колонизация патобионтами не обязательно приводит к инфекции, она даже может обеспечивать устойчивость к приобретению новых патогенных штаммов. Факт носительства патобионтов необходимо учитывать в клинической практике [27]. Нарушение принципа минимальной достаточности при проведении антибиотикотерапии и применение антибиотиков с преимущественно грамоти-

цательным спектром активности (цефалоспорины III поколения, аминогликозиды, карбапенемы) при внебольничных респираторных инфекциях может способствовать, например, селекции метициллин-резистентных штаммов *S. aureus*, повышать риск деструктивной пневмонии [28].

Различные представители респираторной микробиоты находятся в антагонистических или мутуалистических взаимоотношениях. Состав микробиома нижних дыхательных путей значительно коррелирует с аналогичным составом верхних дыхательных путей, что необходимо учитывать при микробиологической диагностике муковисцидоза, затяжного бактериального бронхита [29, 30]. У детей вклад микробиома носоглотки в композицию микробиома легких выше. Важнейшей функцией микробиома является участие в формировании устойчивости к заселению патогенной микробиотой. Кроме этого, микробиом легких участвует в созревании иммунной системы (накопление НКТ-лимфоцитов), в иммунологических реакциях и поддержании нормальной функции и целостности эпителиального барьера. Заселение микроорганизмами происходит при прохождении новорожденного через родовой канал, более быстрому становлению респираторной микробиоты способствуют раннее прикладывание к груди и грудное вскармливание. У младенцев, рожденных путем кесарева сечения, наблюдается задержка в общем развитии профилей респираторной микробиоты и уменьшение колонизации здоровыми комменсалами, что, возможно, влияет на здоровье органов дыхания в дальнейшей жизни. Измененный микробиом легких может играть потенциальную роль в развитии острых и хронических заболеваний дыхательных путей. Например, роды кесаревым сечением повышают риск развития бронхиальной астмы [27, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания органов дыхания занимают ведущее место в структуре заболеваемости в детском возрасте. Для понимания этиологии, патогенеза и течения заболевания легких у детей необходимо знать особенности их развития. Представленные в лекции данные убедительно демонстрируют адаптацию морфологического строения органов дыхания на различных этапах онтогенеза к функциональным потребностям осуществления дыхания. Нарушения тонких механизмов респираторного морфогенеза в результате влияния генетических или внешних факторов приводит к формированию пороков развития, первичной легочной гипоплазии, связанной с диффузным нарушением развития легких, ИЗЛ вследствие персистенции фетальных клеточных популяций гликогенсодержащих или нейроэндокринных клеток легких. С возрастными

морфофункциональными особенностями легких у детей связаны и особенности предрасположенности к различным заболеваниям, их клинической картины, диагностических и лечебно-профилактических подходов к ведению пациентов. Знания о развитии и особенностях легких у детей позволяют лучше понять многообразие морфологических изменений и функциональных сдвигов при легочной патологии, осознать своеобразие течения заболевания у конкретного пациента и в конечном итоге индивидуализировать диагностический поиск и лечение больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самсонова М.В., Туманова Е.Л., Жакота Д.А., Воробьева Т.Э. Под ред. А.Г. Чучалина. Развитие легких. В кн.: Респираторная медицина: руководство: в 3 т. М.: Литтерра; 2017: 30–8.
2. Банкалари Э. Легкие новорожденных. Проблемы и противоречия в неонатологии. Под ред. Р.А. Полин. Пер. с англ. под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: Логосфера, 2015; 672.
3. Шамсиев С.Ш., Шабалов Н.П. Острые пневмонии у детей раннего возраста. Ташкент: Медицина; 1986: 318.
4. Вауэр Р. Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных. М.: Мед. лит.; 2011: 96.
5. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. Практич. руководство. М.: ПедиатрЪ; 2012: 479.
6. Делягин В.М. Пренатальное и постнатальное развитие и рост легкого. В кн.: Детская пульмонология. Национальное руководство. Под ред. Б.М. Блохина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021: 73–95.
7. Делягин В.М., Петрайкина Е.Е. Легкие как эндокринный орган. В кн.: Детская пульмонология. Национальное руководство. Под ред. Б.М. Блохина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021: 202–17.
8. Овсянников Д.Ю., Кравчук Д.А., Николаева Д.Ю. Клиническая патофизиология органов дыхания недоношенных детей. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018; 6 (3): 74–98. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-13003.
9. Кршеминская И.В., Халед М., Овсянников Д.Ю. Транзиторное тахипноэ новорожденных. В кн.: Педиатрия: учебник. В 5 т. Под ред. Д.Ю. Овсянникова. Сердечно-легочная реанимация, неонатология, лихорадка и основы антибиотикотерапии. М.: РУДН. 2021; 1: 164–8.
10. Vincent M., Karolak J.A., Deutsch G. et al. Clinical, Histopathological, and Molecular Diagnostics in Lethal Lung Developmental Disorders. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2019; 200(9): 1093–1101. DOI: 10.1164/rccm.201903-0495TR.
11. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Беляшова М.А., Ашерова И.К. Интерстициальные заболевания

- легких у младенцев. Монография. М.: РУДН; 2014: 182.
12. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. К вопросу об интерстициальных заболеваниях легких у детей: диффузные нарушения роста и развития легких. Педиатр. 2016; 7 (2): 104–12. DOI: 10.17816/PED72104-112.
13. Жесткова М.А., Мамаева Е.А., Овсянников Д.Ю. Заболевания, ассоциированные с мутациями в гене филамина А (FLNA). Росс. вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66 (3): 20–6. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-3-20-26>.
14. Овсянников Д.Ю., Степанова Е.В., Беляшова М.А. Торакоасфиктическая дистрофия (синдром Жена). Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2015; 94 (4): 69–77.
15. Петрайкина Е.С., Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., и др. Современные представления об облитерирующем бронхолите у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (2): 255–62. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-255-262>.
16. Бойцова Е.В. Облитерирующий бронхолит у детей. Детская медицина Северо-Запада. 2011; 2 (1): 21–5.
17. Овсянников Д.Ю., Кантемирова М.Г., Павлова Е.С. и др. Современные подходы к диагностике и терапии легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (1): 171–81. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-1-175-185>.
18. Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю. Легочная гипертензия, обусловленная заболеваниями легких и гипоксемией. Руководство по легочной гипертензии у детей. Под ред. Л.А. Бокерия, С.В. Горбачевского, М.А. Школьниковой. М.; 2013: 241–70.
19. Karnaushkina M.A., Strutinskaya A.D., Ovsyannikov D.Yu. Prematurity and early childhood infection of lower respiratory tract as risk factors of developing chronic obstructive bronchopulmonary pathology in adults. СТМ. 2017; 9(1): 129–34. DOI: 10.17691/stm20179.1.17.
20. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Давыдова И.В. и др. Бронхолегочная дисплазия: от Норсвея до наших дней. Монография. Под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: РУДН; 2016: 384.
21. Мазурин А.В., Воронцов И.М. Пропедевтика детских болезней. СПб.: Фолиант; 1999: 986.
22. Swarr D.T., Wert S.E., Whitsett J.A. Molecular Determinants of Lung Morphogenesis. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. 9 ed. Ed. by R.W. Wilmott, R. Deterding, A. Li, F. Ratjen, P. Sly, H.J. Zar, A Bush. ELSEVIER. 167–222.
23. Овсянников Д.Ю., Фурман Е.Г., Елисеева Т.И. Бронхиальная астма у детей. Монография. Под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: РУДН; 2019: 211.
24. Овсянников Д.Ю., Карпенко М.А., Жесткова М.А. и др. Трудности диагностики и ведения пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020; 99 (4): 78–87. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-4-78-87>.
25. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В. Респираторная поддержка при критических состояниях в педиатрии и неонатологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020: 272.
26. Овсянников Д.Ю., Духанин А.С. Мукоактивная терапия у детей: взгляд педиатра и фармаколога. Вопросы практической педиатрии. 2016; 11 (4): 24–32. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-4-24-32.
27. Стома И.О. Микробиом в медицине. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020: 320.
28. Белобородова Н.В., Тараканов В.А., Барова Н.К. Анализ причин деструктивных пневмоний у детей и возможности оптимизации антимикробной терапии. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2016; 95 (2): 66–71.
29. Bashir G., Bhat J.I., Mohammad S. et al. Airway Microbiology in Children with Cystic Fibrosis: A Prospective Cohort Study from Northern India. J Trop Pediatr. 2021; 67(2): fmab030. DOI: 10.1093/tropej/fmab030.
30. Фурман Е.Г., Мазунина Е.С., Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Затяжной бактериальный бронхит — «новая» «старая» болезнь. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2017; 96 (2): 136–44.
31. Украинцев С.Е., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. и др. Ребенок, рожденный путем операции кесарева сечения: возможные риски для здоровья и возможности их минимизации. Неонатология: новости, мнения, обучения. 2020; 8 (2): 28–38. DOI: 10.33029/2308-2402-2020-8-2-28.

REFERENCES

1. Samsonova M.V., Tumanova Ye.L., Zhakota D.A., Vorozhbiyeva T.E. Pod red. A.G. Chuchalina. Razvitiye legkikh. [Lung development]. V kn.: Respiratornaya meditsina: rukovodstvo: v 3 t. Moskva: Litterra Publ.; 2017: 30–8. (in Russian).
2. Bankalari E. Legkiye novorozhdennykh. Problemy i protivorechiya v neonatologii. [Lungs of newborns. Problems and contradictions in neonatology]. Pod red. R.A. Polin. Per. s angl. pod red. D.Yu. Ovsyannikova. Moskva: Logosfera, 2015; 672. (in Russian).
3. Shamsiyev S.Sh., Shabalov N.P. Ostryye pnevmonii u detey rannego vozrasta. [Acute pneumonia in young children]. Tashkent: Meditsina Publ.; 1986: 318. (in Russian).
4. Vauer R. Surfactant v neonatologii. Profilaktika i lecheniye respiratornogo distress-sindroma novorozhdennykh. [Surfactant in neonatology. Prevention and treatment of respiratory distress syndrome of the newborn]. Moskva: Med. lit. Publ.; 2011: 96. (in Russian).

5. Tatochenko V.K. Bolezni organov dykhaniya u detey. Praktich. rukovodstvo. [Respiratory diseases in children]. Moskva: Pediatr Publ.; 2012: 479. (in Russian).
6. Delyagin V.M. Prenatal'noye i postnatal'noye razvitiye i rost legkogo. [Prenatal and postnatal lung development and growth]. V kn.: Detskaya pul'monologiya. Natsional'noye rukovodstvo. Pod red. B.M. Blokhina. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2021: 73–95. (in Russian).
7. Delyagin V.M., Petryaykina Ye.Ye. Legkiye kak endokrinnyy organ. [Lungs as an endocrine organ]. V kn.: Detskaya pul'monologiya. Natsional'noye rukovodstvo. Pod red. B.M. Blokhina. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2021: 202–17. (in Russian).
8. Ovsyannikov D.Yu., Kravchuk D.A., Nikolayeva D.Yu. Klinicheskaya patofiziologiya organov dykhaniya nedonoshennykh detey. [Clinical pathophysiology of the respiratory system in premature infants]. Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye. 2018; 6 (3): 74–98. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-13003. (in Russian).
9. Krsheminskaya I.V., Khaled M., Ovsyannikov D. Yu. Tranzitornoye takhipnoe novorozhdennykh. [Transient tachypnea of newborns]. V kn.: Pediatriya: uchebnik. V 5 t. Pod red. D.Yu. Ovsyannikova. Serdechno-legochnaya reanimatsiya, neonatologiya, likhoradka i osnovy antibiotikoterapii. Moskva: RUDN Publ.; 2021; 1: 164–8. (in Russian).
10. Vincent M., Karolak J.A., Deutsch G. et al. Clinical, Histopathological, and Molecular Diagnostics in Lethal Lung Developmental Disorders. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2019; 200(9): 1093–1101. DOI: 10.1164/rccm.201903-0495TR.
11. Ovsyannikov D.Yu., Boytsova Ye.V., Belyashova M.A., Asherova I.K. Interstitsial'nyye zabolevaniya legkikh u mladentsev. [Interstitial lung diseases in infants]. Monografiya. Moskva: RUDN Publ.; 2014: 182. (in Russian).
12. Boytsova Ye.V., Ovsyannikov D.Yu. K voprosu ob interstitsial'nykh zabolevaniyakh legkikh u detey: dif-fuznyye narusheniya rosta i razvitiya legkikh. [On the question of interstitial lung diseases in children: diffuse disorders of the growth and development of the lungs]. Pediatr. 2016; 7 (2): 104–12. DOI: 10.17816/PED72104-112. (in Russian).
13. Zhestkova M.A., Mamayeva Ye.A., Ovsyannikov D.Yu. Zabolevaniya, assotsirovannyye s mutatsiyami v gene filamina A (FLNA). [Diseases associated with mutations in the filamin A gene (FLNA)]. Ross. vestnik perinatologii i pediatrii. 2021; 66 (3): 20–6. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-3-20-26>. (in Russian).
14. Ovsyannikov D.Yu., Stepanova Ye.V., Belyashova M.A. Torakoasfikticheskaya distrofiya (sindrom Zhena). [Thoracoasphic dystrophy (Wife syndrome)]. Pediatriya im. G.N. Speranskogo. 2015; 94 (4): 69–77. (in Russian).
15. Petryaykina Ye.S., Boytsova Ye.V., Ovsyannikov D.Yu., i dr. Sovremennyye predstavleniya ob obliterated bronkhiole u detey. [Petryaykina ES, Boytsova EV, Ovsyannikov D.Yu., et al. Modern concepts of obliterating bronchiolitis in children. Pediatrics. G.N. Speransky]. Pediatriya im. G.N. Speranskogo 2020; 99 (2): 255–62. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-255-262>. (in Russian).
16. Boytsova Ye.V. Obliteriruyushchiy bronkhiole u detey. [Obliterating bronchiolitis in children]. Detskaya meditsina Severo-Zapada. 2011; 2 (1): 21–5. (in Russian).
17. Ovsyannikov D.Yu., Kantemirova M.G., Pavlova Ye.S. i dr. Sovremennyye podkhody k diagnostike i terapii legochnoy gipertenzii u detey s bronkholegochnoy displaziyey. [Modern approaches to the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension in children with bronchopulmonary dysplasia]. Pediatriya im. G.N. Speranskogo. 2020; 99 (1): 171–81. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-1-175-185>. (in Russian).
18. Degtyareva Ye.A., Ovsyannikov D.Yu. Legochnaya gipertenziya, obuslovlennaya zabolevaniyami legkikh i gipoksemiyey. [Pulmonary hypertension due to lung disease and hypoxemia]. Rukovodstvo po legochnoy gipertenzii u detey. Pod red. L.A. Bokeriya, S.V. Gorbachevskogo, M.A. Shkol'nikovoy. M.; 2013: 241–70. (in Russian).
19. Karnaushkina M.A., Strutinskaya A.D., Ovsyannikov D.Yu. Prematurity and early childhood infection of lower respiratory tract as risk factors of developing chronic obstructive bronchopulmonary pathology in adults. [Prematurity and early childhood infection of lower respiratory tract as risk factors of developing chronic obstructive bronchopulmonary pathology in adults]. STM. 2017; 9(1): 129–34. DOI: 10.17691/stm2017.9.1.17.
20. Ovsyannikov D.Yu., Boytsova Ye.V., Davydova I.V. i dr. Bronkholegochnaya displaziya: ot Norsveya do nashikh dney. [Bronchopulmonary dysplasia: from Northway to the present day]. Monografiya. Pod red. D.Yu. Ovsyannikova. Moskva: RUDN Publ.; 2016: 384. (in Russian).
21. Mazurin A.V., Vorontsov I.M. Propedevtika detskikh bolezney. [Propedeutics of childhood diseases]. Sankt-Peterburg: Foliant Publ.; 1999: 986. (in Russian).
22. Swarr D.T., Wert S.E., Whitsett J.A. Molecular Determinants of Lung Morphogenesis. Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children. 9 ed. Ed. by R.W. Wilmott, R. Deterding, A. Li, F. Ratjen, P. Sly, H.J. Zar, A Bush. ELSEVIER. 167–222.
23. Ovsyannikov D.Yu., Furman Ye.G., Yeliseyeva T.I. Bronkhial'naya astma u detey. monografiya. [Bronchial asthma in children]. Pod red. D.Yu. Ovsyannikova. Moskva: RUDN Publ.; 2019: 211. (in Russian).

24. Ovsyannikov D.Yu., Karpenko M.A., Zhestkova M.A. i dr. Trudnosti diagnostiki i vedeniya patsiyentov s neyroendokrinnoy kletочноy giperplaziyey mladentsev. [Difficulties in the diagnosis and management of patients with neuroendocrine cell hyperplasia in infants]. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2020; 99 (4): 78–87. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-4-78-87>. (in Russian).
25. Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnov K.V. Respiratornaya podderzhka pri kriticheskikh sostoyaniyakh v pediatrii i neonatologii. [Respiratory support for critical conditions in pediatrics and neonatology]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2020: 272. (in Russian).
26. Ovsyannikov D.Yu., Dukhanin A.S. Mukoaktivnaya terapiya u detey: vzglyad peditra i farmakologa. [Mucoactive therapy in children: the view of a pediatrician and pharmacologist]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2016; 11 (4): 24–32. DOI: 10.20953/1817-7646-2016-4-24-32. (in Russian).
27. Stoma I.O. Mikrobiom v meditsine. [The microbiome in medicine]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2020: 320. (in Russian).
28. Beloborodova N.V., Tarakanov V.A., Barova N.K. Analiz prichin destruktivnykh pnevmoniy u detey i vozmozhnosti optimizatsii antimikrobnoy terapii. [Analysis of the causes of destructive pneumonia in children and the possibility of optimizing antimicrobial therapy]. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2016; 95 (2): 66–71. (in Russian).
29. Bashir G., Bhat J.I., Mohammad S. et al. Airway Microbiology in Children with Cystic Fibrosis: A Prospective Cohort Study from Northern India. *J Trop Pediatr*. 2021; 67(2): fmab030. DOI: 10.1093/tropej/fmab030.
30. Furman Ye.G., Mazunina Ye.S., Boytsova Ye.V., Ovsyannikov D.Yu. Zatyazhnay bakterial'nyy bronkhit — «novaya» «staraya» bolezni'. [Lingering bacterial bronchitis is a «new» «old» disease]. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2017; 96 (2): 136–44. (in Russian).
31. Ukrainsev S.Ye., Zakharova I.N., Zaplatnikov A.L. i dr. Rebenok, rozhdennyy putem operatsii kesareva secheniya: vozmozhnyye riski dlya zdorov'ya i vozmozhnosti ikh minimizatsii. [A child born by caesarean section: possible health risks and opportunities to minimize them]. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniya*. 2020; 8 (2): 28–38. DOI: 10.33029/2308-2402-2020-8-2-28. (in Russian).