



Нозологическая структура и особенности интерстициальных заболеваний легких у детей первых 2 лет жизни: результаты многоцентрового исследования

Овсянников Д.Ю.¹⁻³, Беляшова М.А.¹, Бойцова Е.В.⁴, Ашерова И.К.⁵, Бронин Г.О.², Волков С.Н.⁶, Гитинов Ш.А.¹, Даниэл-Абу М.¹, Дегтярева Е.А.^{1, 3}, Жакота Д.А.⁷, Зайцева С.В.⁸, Закиров И.И.⁹, Запевалова Е.Ю.⁴, Зенина О.М.¹⁰, Колтунов И.Е.^{1, 2}, Кондратчик К.Л.², Корсунский А.А.¹¹, Петрова С.И.¹², Постникова Е.В.¹³, Разумовский А.Ю.^{7, 10}, Старевская С.В.¹⁴, Турина И.Е.¹¹, Федоров И.А.¹⁵

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

² ГБУЗ «Морозовская городская детская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы

³ ГБУЗ «Детская инфекционная клиническая больница № 6» Департамента здравоохранения г. Москвы

⁴ Научно-исследовательский институт пульмонологии научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

⁵ ГУЗ Ярославской области «Детская клиническая больница № 1», Ярославль

⁶ Перинатальный медицинский центр «Мать и дитя», Москва

⁷ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

⁸ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

⁹ Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ВО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

¹⁰ ГБУЗ «Городская детская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы

¹¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

¹² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

¹³ ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы

¹⁴ СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 19 им. К.А. Раухфуса»

¹⁵ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

В статье приведены данные об исследовании, в которое вошли 76 детей первых 2 лет жизни с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ). При оценке симптомов, входящих в детский ИЗЛ-синдром, у всех пациентов наблюдались объективные клинические симптомы и интерстициальные изменения по данным рентгенологических исследований. У 93,4% пациентов отмечались респираторные симптомы, у 68,4% по данным пульсоксиметрии была выявлена гипоксемия, что позволило установить детский ИЗЛ-синдром у всех пациентов, а на основании проведенных клинических и лабораторно-инструментальных исследований была уточнена нозологическая форма. ИЗЛ у наблюдавшихся детей включали врожденную альвеоларно-капиллярную дисплазию (1,3%), легочную гипоплазию (17%), синдром Вильсона–Микити (21,1%), субплевральные кисты у пациентов с синдромом Дауна (6,6%), нейроэндокринную гиперплазию младенцев (23,7%), врожденный дефицит сурфактантного протеина В (1,3%), синдром «мозг–легкие–щитовидная железа» (2,6%), облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией (10,5%), интерстициальные поражения легких при системных заболеваниях (гистиоцитоз из клеток Лангерганса – 14,6%, болезнь Ниманна–Пика – 1,3%). Проанализированы особенности клинической картины, данные лабораторно-инструментальных методов обследования, тяжесть течения заболеваний, прогноз, выявлены предикторы летального исхода у пациентов с данными редкими заболеваниями, в том числе у недоношенных детей.

Ключевые слова:

дети, интерстициальные заболевания легких, компьютерная томография, диагностика, легочная гипертензия

Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 6. № 2. С. 93–104.

Статья поступила в редакцию: 14.05.2018. Принята в печать: 15.02.2018.

The nosological structure and features of interstitial lung diseases in children during the first 2 years of life: results of a multicenter study

Ovsyannikov D.Yu.¹⁻³, Belyashova M.A.¹, Boytsova E.V.⁴, Asherova I.K.⁵, Bronin G.O.², Volkov S.N.⁶, Gitinov Sh.A.¹, Daniel-Abu M.¹, Degtyareva E.A.^{1,3}, Zhakota D.A.⁷, Zaytseva S.V.⁸, Zakirov I.I.⁹, Zapevalova E.Yu.⁴, Zenina O.M.¹⁰, Koltunov I.E.^{1,2}, Kondratchik K.L.², Korsunsky A.A.¹¹, Petrova S.I.¹², Postnikova E.V.¹³, Razumovsky A.Yu.^{7,10}, Starevskaya S.V.¹⁴, Turina I.E.¹¹, Fedorov I.A.¹⁵

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow

³ Children's Infectious Diseases Clinical Hospital # 6, Moscow

⁴ Scientific Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

⁵ Children's Clinical Hospital No 1, Yaroslavl

⁶ Perinatal Medical Center «Mother and Child», Moscow

⁷ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

⁸ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

⁹ Kazan State Medical Academy– Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

¹⁰ Children's Municipal Clinical Hospital # 13 named after N.F. Filatovof, Moscow

¹¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

¹² Saint Petersburg State Pediatric-Medical University

¹³ Scientific-Practical Center of Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voino-Yasenetsky, Moscow

¹⁴ Rauhufus Children's City Hospital # 19, Saint Petersburg

¹⁵ South-Ural State Medical University, Chelyabinsk

The article presents data about study included 76 children of the first two years of life with interstitial lung diseases (ILD). According to symptoms of chILD-syndrome, all patients had respiratory signs and interstitial changes on X-ray. 93.4% of patients had respiratory symptoms, hypoxemia was revealed in 68.4% of patients by pulsoximetry. The presence of those symptoms allowed to establish chILD-syndrome in all patients, and, on the basis of clinical and laboratory-instrumental studies, nosological form was refined. Children of our study have

forms of ILD such as congenital alveolar-capillary dysplasia (1.3%), pulmonary hypoplasia (17%), Wilson–Mikity syndrome (21.1%), subpleural cysts in patients with Down syndrome (6.6%), neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (23.7%), congenital deficiency of surfactant protein B (1.3%), brain-lung-thyroid syndrome (2.6%), bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia (10.5%), disorders related to systemic disease processes (Langerhans cell histiocytosis – 14.6%, Niemann–Pick disease – 1.3%). The features of clinical picture, data of laboratory-instrumental methods of investigation, severity of the disease's course, prognosis, predictors of the death outcome in patients with these rare diseases, have been analyzed in all patients including preterm infants.

Keywords:

children, interstitial lung diseases, computed tomography, diagnosis, pulmonary hypertension

Neonatology: News, Opinions, Training. 2018; 6 (2): 93–104.

Received: 14.05.2018. Accepted: 15.02.2018.

Первые публикации, посвященные интерстициальным заболеваниям легких (ИЗЛ, синоним: диффузные паренхиматозные легочные болезни), относятся к 1898 г., когда G. Rindfleisch описал тяжелое легочное заболевание, основным симптомом которого была выраженная одышка, и назвал его кистозным циррозом легких [1]. Прошло много лет до того времени, когда была разработана первая терапевтическая классификация ИЗЛ, основанная на результатах гистологического исследования.

По мнению большинства исследователей, классификация ИЗЛ, применяемая во взрослой практике, не может быть использована у детей [2–4]. Признанные специалисты по ИЗЛ у детей L.L. Fan и C. Langston еще в 2002 г. опубликовали обзорную статью с красноречивым названием: «Педиатрические интерстициальные заболевания легких: дети – не маленькие взрослые» [2]. Связано это с тем, что имеются существенные различия в формах, течении, гистологических особенностях, прогнозе ИЗЛ у детей и взрослых. Например, самая частая форма ИЗЛ у взрослых – идиопатический фиброзирующий альвеолит, или идиопатический фиброз легких, очень редко встречается у детей и только в подростковом возрасте [5–7]. У детей имеются формы ИЗЛ, не встречающиеся у взрослых, такие как нейроэндокринная гиперплазия младенцев (НЭГМ) и легочный интерстициальный гликогеноз, диффузные нарушения развития и роста легкого, описанные в последнее 10-летие [3, 4, 8]. У детей чаще, чем у взрослых, встречаются ИЗЛ с известной этиологией, семейные формы заболеваний, и прогноз детских ИЗЛ в целом лучше, чем у взрослых.

Если в 1990-е гг. в публикациях, посвященных детским ИЗЛ, были представлены единичные наблюдения на базе отдельных специализированных центров [5, 9], то в последние годы сформированы регистры данных больных на основании многоцентровых национальных и международных исследований [10–12]. Имеются лишь единичные сообщения о распространенности ИЗЛ у детей. В 3 исследованиях была подсчитана частота детских ИЗЛ [11, 13, 14]. Заболеваемость варьировала от 0,13 случая на 100 тыс. детей младше 17 лет за год в Германии [11] до 10,8–16,2 случая на 100 тыс. детей младше 15 лет за год в Дании [14]. В исследовании, выполненном в Англии с 1995 по 1998 г., частота ИЗЛ у детей

в возрасте 0–16 лет составила 0,36 на 100 тыс., при этом в данное исследование не вошли пациенты с заболеваниями, наиболее распространенными в младенчестве, такими как НЭГМ, легочный интерстициальный гликогеноз, а также ИЗЛ, ассоциированными с дефектами синтеза белков сурфактанта [13].

Частота ИЗЛ тесно связана с возрастом больных. По данным A. Clement и E. Eber (2008), из 185 больных, лечившихся в европейских медицинских центрах по поводу ИЗЛ, 31% были в возрасте младше 2 лет [15]. В США и Канаде за 5-летний период (с 1999 по 2004 г.) диагноз ИЗЛ, подтвержденный биопсией, был поставлен 187 больным в возрасте до 2 лет, из них у 68% болезнь соответствовала классификационной категории «ИЗЛ, преобладающие у младенцев» [4]. В настоящее время полагают, что ИЗЛ встречаются в любом возрасте, но у детей они не менее чем в половине случаев связаны с периодом новорожденности и первыми годами жизни.

Достижения в понимании патогенеза в дополнение к стандартизации терминологии и классификации детских ИЗЛ способствовали увеличению случаев своевременной диагностики данных заболеваний [4]. К сожалению, в России ИЗЛ мало известны педиатрам, в результате чего отмечается гиподиагностика болезней данной группы, особенно у детей первых 2 лет жизни. У многих пациентов данного возраста диагноз детского ИЗЛ скрывается под маской других болезней – бронхолегочной дисплазии (БЛД), идиопатического фиброзирующего альвеолита, гиперсенситивного пневмонита (экзогенного аллергического альвеолита), пневмонии (врожденной, интерстициальной, затяжного течения). В результате данные об эпидемиологии, клинической и рентгенологической семиотике ИЗЛ у детей первых 2 лет жизни в нашей стране отсутствуют, однако врачи любой специальности могут столкнуться с необходимостью дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Материал и методы

Основным материалом для данной работы послужили собственные наблюдения и анализ историй болезни 76 пациентов с детскими ИЗЛ, проходивших лечение в период

с 1985 по 2016 г. в клиниках Москвы, Санкт-Петербурга, Ярославля, Казани, Челябинска. Среди пациентов было 47 (61,8%) мальчиков и 29 (38,2%) девочек в возрасте от 1 сут жизни до 24 мес. Гестационный возраст (ГВ) пациентов варьировал от 24 до 41 нед [медиана (Me) – 39,0; интерквартильный размах (ИКР) – 30,5–40,0], масса тела при рождении – от 485 до 4450 г (Me – 2885,0; ИКР – 1505,0–3395,0)].

Дизайн исследования – амбиспективное многоцентровое открытое несравнительное исследование.

Критерии включения в исследование: возраст младше 2 лет, наличие детского ИЗЛ-синдрома.

Критерии исключения из исследования: возраст старше 2 лет, установленные диагнозы муковисцидоза, первичного иммунодефицита.

Все стадии исследования соответствуют законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, а также одобрены соответствующими комитетами. От родителей пациентов, ставших объектами исследования, получено информированное согласие.

У всех пациентов были проанализированы следующие данные: анамнез жизни, анамнез и течение заболевания, результаты лабораторно-инструментальных обследований, проводимая терапия, исходы. Лабораторное и инструментальное обследование пациентов с ИЗЛ включало общий клинический и биохимический анализы крови, определение насыщения крови кислородом (сатурация, SatO₂), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с оценкой систолического давления в легочной артерии (СДЛА) по скорости трикуспидальной регургитации [при этом критерием диагностики легочной гипертензии (ЛГ) было СДЛА >35 мм.рт. ст.], рентгенографию органов грудной клетки у всех больных; компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки у 53 пациентов, генетическое исследование у 11 детей, патологоанатомическое исследование у 15 пациентов [биопсия кожи при гистиоцитозе из клеток Лангерганса (ГКЛ) – у 11 детей, аутопсия – у 4]; по показаниям для исключения инфекционной патологии проводили серологические исследования и полимеразную цепную реакцию крови, по показаниям для исключения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни выполняли эзофагогастроудоденоскопию.

У всех детей была проведена оценка симптомов ИЗЛ, входящих в так называемый детский ИЗЛ-синдром, включающий следующие критерии: 1) респираторные симптомы (кашель, тахипноэ, непереносимость физической нагрузки); 2) объективные симптомы (дополнительные дыхательные шумы,

затруднение дыхания, втяжение уступчивых мест грудной клетки, задержка темпов развития, симптом «барабанных палочек»); 3) гипоксемия при исследовании SatO₂ и 4) диффузные изменения по данным рентгенограмм и/или КТ органов грудной клетки [16].

Степень тяжести детских ИЗЛ оценивали согласно предложенной L.L. Fan и соавт. в 1998 г. классификации, представленной в табл. 1 [9].

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакетов программ IBM SPSS Statistics 23v., Microsoft Excel 2016. Для описания распределения количественных показателей рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение, Me и ИКР. Для качественных показателей рассчитывали частоты встречаемости признака и составляли таблицы сопряженности. Анализ взаимосвязей качественных показателей проводили с использованием непараметрического рангового коэффициента корреляции Спирмена (rho). Анализ предикторов бинарного исхода выполняли путем построения логистических регрессионных моделей с определением отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Уровень статистической значимости p для всех методов был принят менее 0,05.

Результаты и обсуждение

При оценке симптомов, входящих в детский ИЗЛ-синдром, у всех пациентов наблюдались объективные клинические симптомы и интерстициальные изменения по данным рентгенологических исследований. У 93,4% пациентов отмечались респираторные симптомы, у 68,4% по данным пульсоксиметрии была выявлена гипоксемия, о чем свидетельствовал показатель SatO₂ <90%. Согласно критериям R.R. Deterding, наличие как минимум 3 из 4 групп признаков [16] позволило установить детский ИЗЛ-синдром у всех пациентов, а на основании проведенных клинических и лабораторно-инструментальных исследований была уточнена нозология. Подробная характеристика детского ИЗЛ-синдрома у наблюдавшихся пациентов представлена в табл. 2.

В структуре ИЗЛ у наблюдавшихся детей преобладали заболевания, наиболее распространенные в младенчестве (73,7%). В табл. 3 представлена данная структура в соответствии с рубриками классификации ИЗЛ Американского торакального общества (ATS) 2013 г. [17].

Наиболее часто ИЗЛ в целом в исследуемой группе пациентов манифестировали в возрасте от 1 до 6 мес (46,1%). Самая ранняя манифестация симптомов и наиболее тяжелый прогноз отмечались у пациентов с ИЗЛ из групп диффузных

Таблица 1. Оценка тяжести детских интерстициальных заболеваний легких [9]

Степень тяжести	Симптом	Гипоксемия (SatO ₂ <90%) во сне или при физической нагрузке	Гипоксемия (SatO ₂ <90%) в покое	Легочная гипертензия
1-я	Нет	Нет	Нет	Нет
2-я	Да	Нет	Нет	Нет
3-я	Да	Да	Нет	Нет
4-я	Да	Да	Да	Нет
5-я	Да	Да	Да	Да

Таблица 2. Частота симптомов, входящих в детский синдром интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), у пациентов с ИЗЛ первых 2 лет жизни

Группа	Количество пациентов, абс. (%)	Симптом	Количество пациентов, абс. (%)
Респираторные симптомы	71 (93,4)	Кашель	16 (21,1)
		Тахипноэ	68 (89,5)
		Непереносимость физической нагрузки	60 (78,9)
Объективные симптомы	76 (100)	Сухие хрипы	24 (31,6)
		Влажные хрипы/крепитация	37 (48,7)
		Втяжение уступчивых мест грудной клетки	66 (86,8)
		Задержка темпов развития	52 (68,4)
		Симптом «барабанных палочек»	0 (0)
Гипоксемия	52 (68,4)	SatO ₂ <90%	52 (68,4)
Диффузные изменения при имидж-диагностике	76 (100)	Диффузные изменения на рентгенограммах органов грудной клетки	76 (100)
		Диффузные изменения на КТ органов грудной клетки	53* (100)

* Исследование выполнено у 53 пациентов.

Таблица 3. Структура интерстициальных заболеваний легких у детей первых 2 лет жизни

Группа заболеваний	Нозологическая форма	Количество детей (n=76)	
		абс.	%
Диффузные нарушения развития легких	Врожденная альвеоларно-капиллярная дисплазия	1	1,3
Нарушения роста легких	Первичная легочная гипоплазия	1	1,3
	Вторичная легочная гипоплазия:		
	- Легочная гипоплазия при синдроме Жёна	8	10,5
	- Легочная гипоплазия при синдроме Эдвардса (трисомия 18-й хромосомы)	2	2,6
	- Легочная гипоплазия при омфалоцеле	1	1,3
	- Легочная гипоплазия при неиммунной водянке плода	1	1,3
	Субплевральные кисты при синдроме Дауна (трисомии 21-й хромосомы)	5	6,6
	Синдром Вильсона–Микити	16	21,1
Специфические состояния неустановленной этиологии	Нэйроэндокринная гиперплазия младенцев	18	23,7
Дисфункции системы сурфактанта	Мутация гена <i>SFTPB</i> – врожденный дефицит сурфактантного протеина В	1	1,3
	Мутации гена <i>NKX2.1</i> – синдром «мозг–легкие–щитовидная железа»	2	2,6
Расстройства у лиц с нормальной иммунной системой	Постинфекционные и другие процессы – облитерирующий бронхиолит с организуемой пневмонией	8	10,5
Расстройства, ассоциированные с системными заболеваниями	Болезнь Ниманна–Пика	1	1,3
	Гистиоцитоз из клеток Лангерганса	11	14,5

нарушений роста и развития легких. У 2 детей диагнозы ИЗЛ были установлены посмертно – врожденная альвеоларно-капиллярная дисплазия у доношенной девочки с летальным исходом в возрасте 10 сут жизни и первичная легочная гипоплазия у недоношенной девочки (ГВ – 26 нед) с БЛД. Врожденная альвеоларно-капиллярная дисплазия в данном наблюдении характеризовалась типичными признаками: тяжелой дыхательной недостаточностью (ДН) и персистирующей ЛГ, манифестировавшими в раннем неонатальном периоде. При патологоанатомическом исследовании ткани легкого ребенка с врожденной альвеоларно-капиллярной дисплазией при окраске гематоксилином и эозином определялось утолщение межальвеоларных перегородок, альвеоларных ходов и альвеол в виде трубочек, нарушение дихотомического строения бронхиол, гипертрофия средней оболочки мелких мышечных артерий в сочетании

с клеточной пролиферацией интимы сосудов, расположение легочных вен вдоль легочных артериол внутри общей адвентиции.

У 34 (44,7%) пациентов исследования были диагностированы ИЗЛ, относящиеся к диффузным нарушениям роста легких, в том числе первичная и вторичная легочная гипоплазия, интерстициальное поражение легких при синдроме Дауна, синдром Вильсона–Микити (СВМ). Данная группа заболеваний превалировала в структуре ИЗЛ у наблюдавшихся пациентов.

Диагноз легочной гипоплазии был установлен у 13 пациентов (первичная – у 1 ребенка с БЛД, вторичная – у 12 детей), родившихся с ГВ 24–40 нед (*Me* – 34,0; ИКР – 28,0–40,0), с массой тела при рождении 485–3700 г (*Me* – 2316,0; ИКР – 690,0–3000,0). Причинами вторичной легочной гипоплазии явились различные аномалии, в том числе

скелетные (синдром Жёна) у 8 пациентов, хромосомные (синдром Эдвардса) у 2 пациентов, омфалоцеле у 1 пациента, неиммунная водянка плода у 1 пациента. В неонатальном периоде у 12 из 13 пациентов данной группы наблюдались дыхательные нарушения, требовавшие проведения респираторной терапии. В качестве инициальной респираторной поддержки данным пациентам проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с переходом на постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры, у 5 пациентов сформировалась тяжелая БЛД. 6 детей с легочной гипоплазией после выписки из отделения патологии новорожденных нуждались в домашней кислородотерапии, у 5 из них была БЛД. У всех этих пациентов отмечались частые рецидивирующие респираторные инфекции, ставшие причиной повторных госпитализаций с развитием тяжелой ДН, требовавшей дополнительной оксигенации, 9 детям повторно проводили ИВЛ.

У всех пациентов с легочной гипоплазией на рентгенограммах органов грудной клетки отмечалось уменьшение объема легких. 5 пациентам с легочной гипоплазией была проведена КТ органов грудной клетки, определялись признаки уменьшения объема легких, кистозно-фиброзные изменения. По данным ЭхоКГ у 10 пациентов с легочной гипоплазией была зарегистрирована высокая ЛГ (СДЛА >50 мм рт.ст.).

Летальный исход был зарегистрирован у 5 пациентов (у 3 пациентов с синдромом Жёна в возрасте от 5 мес до 1 года 9 мес, у 1 пациента с первичной легочной гипоплазией в возрасте 5 мес, у 1 пациента с неиммунной водянкой плода в 1-е сутки жизни). Критериями диагноза легочной гипоплазии на аутопсии являются уменьшение величины и массы легких, уменьшение отношения массы легких к массе тела [5], что и было выявлено у умерших пациентов с первичной легочной гипоплазией и легочной гипоплазией, ассоциированной с неиммунной водянкой плода. Кроме того, у ребенка с первичной легочной гипоплазией и БЛД, умершего в возрасте 5 мес, при проведении микроскопии легких были выявлены выраженный фиброз межалвеолярных перегородок, множественные ателектазы, альвеоларно-радиальный счет составил 2–3 (при норме у доношенных новорожденных 4–5). По классификации L.L. Fan и соавт. [9], пациенты с нарушениями роста легких находились на 3-й (35,3%), 4-й (35,3%) и 5-й (29,4%) ступенях тяжести течения ИЗЛ.

Для интерстициальных поражений легких у детей с синдромом Дауна типичны легочная гипоплазия и субплевральные кисты (СК). Среди наблюдавшихся пациентов было 5 детей с подтвержденным кариотипированием синдромом Дауна и СК. В неонатальном периоде у всех пациентов с синдромом Дауна респираторных нарушений не было, детям не проводилась дополнительная оксигенация. Однако в дальнейшем у них отмечались частые рецидивирующие респираторные инфекции, в том числе пневмонии затяжного течения, явившиеся причиной повторных госпитализаций с развитием ДН. Вместе с тем при отсутствии инфекций дыхательных путей у всех детей периодически регистрировали эпизоды тахипноэ, гипоксемии в покое, а также задержку темпов развития.

По данным ЭхоКГ у 4 пациентов с синдромом Дауна были выявлены врожденные пороки сердца. Всем пациентам с СД проводилась КТ органов грудной клетки либо в качестве предоперационного обследования по поводу врожденных пороков сердца, либо ввиду затяжного течения пневмонии, у всех были обнаружены множественные СК, ставшие случайной КТ-находкой. Верификация СК у пациентов с синдромом Дауна представляется очень важной в рамках проведения дифференциального диагноза с врожденными пороками развития легких, как это имело место у наблюдавшихся нами пациентов.

Несмотря на то что СВМ не вошел в классификацию детских ИЗЛ, предложенную ATS в 2013 г. [17], ряд симптомов, в том числе признаки вовлечения в патологический процесс легочного интерстиция на КТ органов грудной клетки и при морфологическом исследовании, позволяет отнести СВМ к группе ИЗЛ, ассоциированных с нарушением роста легких, подгруппе хронических заболеваний легких новорожденных [18, 19]. Под наблюдением находились 16 детей с СВМ, родившихся в ГВ от 26 до 39 нед ($Me - 29,5$, ИКР – 27,5–30,5) с массой тела при рождении 935–3020 г ($Me - 1415,0$, ИКР – 1015,0–1500,0), большинство (15) пациентов были недоношенными. В неонатальном периоде у 8 детей был диагностирован респираторный дистресс-синдром новорожденных, разрешившийся к 3–5-м суткам жизни, у 1 ребенка – пневмония, у 7 пациентов респираторных симптомов до манифестации СВМ не было. В возрасте 5–64 ($25,3 \pm 16,7$) сут отмечено ухудшение состояния в виде апноэ, манифестации ДН, появления одышки с втяжением уступчивых мест грудной клетки, цианоза, влажных мелкопузырчатых хрипов в легких, свистящих хрипов.

На рентгенограммах органов грудной клетки у этих пациентов отмечались гиперинфляция, интерстициальные изменения в верхних отделах легочных полей в виде тяжей, чередующихся с участками вздутия легочной ткани. Воспалительной инфильтрации на рентгенограммах, маркеров бактериальной инфекции в общем клиническом и биохимическом анализе крови не отмечалось, были исключены инфекционные причины ДН.

В связи с развитием ДН всем детям этой группы потребовалась кислородотерапия – с помощью кислородной маски (4 ребенка), кислородной палатки (10 детей), ИВЛ (2 ребенка). Разрешение кислородозависимости у детей с СВМ отмечено к возрасту 17–137 ($55,1 \pm 30,5$) сут. После выписки из отделения патологии новорожденных 1 девочка была госпитализирована повторно в связи с эпизодом апноэ, потребовав ИВЛ в течение 17 сут. По классификации L.L. Fan и соавт. [9], все пациенты находились на 3-й (43,8%) и 4-й (56,2%) ступенях тяжести течения ИЗЛ.

7 из наблюдавшихся пациентов с СВМ была выполнена КТ легких. На компьютерных томограммах определялись односторонние изменения – грубые уплотнения перибронхиального, периваскулярного и междолевого интерстиция, транспульмональные тяжи, участки «матового стекла», множественные вздутия.

После выписки из стационаров пациентам с СВМ домашнюю кислородотерапию не проводили. ЛГ и летальные исходы у них не зарегистрированы.

Под наблюдением находились 18 пациентов с НЭГМ, родившихся с ГВ 24–40 нед ($Me - 39,5$, ИКР – 38,0–40,0), с массой тела при рождении 880–3800 г ($Me - 3175,0$, ИКР – 2690,0–3550,0), 4 (22,2%) ребенка были недоношенными. У 1 ребенка с НЭГМ одновременно была БЛД, новая форма, легкой степени тяжести, однако на момент манифестации НЭГМ в возрасте 2 мес жизни, ребенок не получал терапии БЛД.

Возраст манифестации заболевания составил от 3 нед до 5 ($2,8 \pm 1,1$) мес. Клинические симптомы включали тахипноэ от 60 до 100 в минуту, одышку с втяжением уступчивых мест грудной клетки у всех пациентов, непостоянные влажные хрипы/крепитацию при auscultации легких, непереносимость физической нагрузки.

Несмотря на однотипную клиническую картину в виде персистирующего тахипноэ, у 6 из 15 пациентов с НЭГМ показатели $SatO_2$ были нормальными (96–98%), а у остальных обнаруживалось снижение $SatO_2$ не менее 91%. Течение заболевания осложнялось развитием белково-энергетической недостаточности I степени у 11 (61,1%) детей.

На рентгенограммах органов грудной клетки у всех пациентов с НЭГМ определялась гиперинфляция. Всем пациентам была проведена КТ, на которой обнаруживался паттерн «мозаичной перфузии», затрагивающий как минимум 4 доли легких, симптом «матового стекла» в разных отделах легких с обязательной и преимущественной локализацией в средней доле и языковых сегментах.

У всех пациентов с НЭГМ заболевание протекало волнообразно, с эпизодами ухудшения и относительной стабилизации состояния, тяжесть течения ИЗЛ по классификации L.L. Fan и соавт. [9] соответствовала 2-й ступени. 7 пациентам с НЭГМ проводилась кислородотерапия, в том числе домашняя (4 пациентам). Основанием для ее назначения явился клинический статус больных, а не данные пульсоксиметрии. При назначении дополнительной оксигенации у таких пациентов отмечалось улучшение темпов прибавки массы тела, на фоне терапии купировалась белково-энергетическая недостаточность. Кроме того, до поступления под наше наблюдение лечение детей с НЭГМ включало ингаляционные глюкокортикоиды (ГК) у 17 пациентов, системные ГК у 9 больных; эффекта от данной терапии не получено.

В проведенном исследовании у всех пациентов с НЭГМ отмечалось постепенное улучшение как клинических, так и рентгенологических симптомов. Полное разрешение клинической и КТ-симптоматики установлено у 8 детей в возрасте от 3 мес до 5 лет, за остальными больными продолжается наблюдение. Об аналогичных сроках (в среднем – 4 года) разрешения симптоматики НЭГМ без выявления альтернативных причин персистирующих респираторных симптомов сообщается и в других исследованиях [20, 21].

По контрасту с НЭГМ заболевания из группы дисфункции системы сурфактанта часто характеризуются неблагоприятным прогнозом и фатальным течением [22, 23]. Подтверждением этому может служить врожденный дефицит сурфактантного протеина В, диагностированный у 1 пациентки исследования – доношенной девочки с тяжелым респираторным дистресс-синдромом новорожденных, рефрактерным к заместительной терапии препаратами экзогенного

сурфактанта (6 введений), длительно находившейся на ИВЛ, закончившийся летальным исходом. На КТ органов грудной клетки, проведенной данной пациентке в возрасте 2 мес, были выявлены диффузные уплотнения по типу «матового стекла», утолщение междольковых перегородок, образующие так называемый crazy-paving pattern. Диагноз был подтвержден обнаружением мутации в гене *SFTPB*.

К этой же группе заболеваний относится синдром «мозг–легкие–щитовидная железа» (СМЛЩЖ), который представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, манифестирующее в раннем детстве. Его причиной являются мутации гена *NKX2.1*, участвующего в развитии головного мозга, легких и щитовидной железы [24]. Среди пациентов, включенных в исследование, СМЛЩЖ был диагностирован у 2 детей. У 1 пациента второго года жизни сочетание патологии со стороны нервной системы (задержка моторного развития, атактический синдром, синдром мышечной гипотонии), длительно текущих респираторных симптомов (частые рецидивирующие респираторные инфекции, длительный кашель) и первичного гипотиреоза позволило предположить данный диагноз, подтвердившийся при генетическом обследовании (мутация с.344delG). У второго пациента, доношенного новорожденного, наличие длительной кислородозависимости в сочетании с данными КТ (crazy-paving) потребовало исключения врожденного дефицита сурфактантных протеинов В и С, а сочетание у пациента патологии со стороны нервной системы (синдром угнетения с элементами возбуждения), длительной кислородозависимости и врожденного гипотиреоза позволило предположить диагноз СМЛЩЖ. При секвенировании генов *SFTPB* и *SFTPC*, кодирующем сурфактантный протеин С, мутации не обнаружены, в то время как в гене *NKX2.1* была выявлена мутация с.584G>A (p.Arg195Gln) в гетерозиготном состоянии, подтверждающая диагноз СМЛЩЖ.

Под наблюдением находились 8 детей с облитерирующим бронхиолитом с организуемой пневмонией (ОБОП), родившихся с ГВ 35–40 нед ($Me - 39,5$; ИКР – 37,5–40,0), с массой тела при рождении 2240–4450 г ($Me - 3330,0$; ИКР – 3170,0–3505,0), 2 ребенка были недоношенными. Возраст манифестации заболевания варьировал от 4 до 20 ($8,8 \pm 5,8$) мес. Пациенты были госпитализированы для стационарного лечения инфекций нижних дыхательных путей и/или при выявлении длительно сохраняющихся респираторных симптомов (одышка, кислородозависимость) неясной этиологии. Всем пациентам проводили дополнительную оксигенацию.

Такие признаки, как сохранение одышки и других симптомов поражения нижних дыхательных путей, инфильтративных изменений на рентгенограммах грудной клетки, затяжное течение пневмонии, несмотря на адекватную антибактериальную терапию, являются основанием для включения в диагностический поиск ОБОП, а наличие положительной клинко-инструментальной динамики заболевания на фоне терапии ГК в совокупности со специфическими признаками на КТ (субплевральные трапециевидные очаги консолидации, симптом «обратного ободка») подтверждает данный диагноз [25]. У всех пациентов исследования отмечали вышеперечисленные критерии. Этиологическими

факторами ОБОП у наблюдавшихся пациентов были инфекции (аденовирус, вирус кори, респираторно-синцитиальный вирус, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа, синегнойная палочка, пневмоциста), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у 1 пациента, БЛД у 1 ребенка.

У 1 ребенка с фатальным течением заболевания, развитием острого респираторного дистресс-синдрома ОБОП, осложненный ЛГ, был диагностирован на аутопсии.

У 12 детей были диагностированы ИЗЛ, ассоциированные с системными заболеваниями. Под наблюдением находились 11 пациентов с ГКЛ, родившихся с ГВ 36–40 нед ($Me - 39,0$, ИКР – 38,0–40,0), с массой тела при рождении 2690–3600 г ($Me - 2870,0$, ИКР – 2690,0–3450,0), 1 ребенок был недоношенным. Диагноз ГКЛ был верифицирован на основании результатов биопсии кожи. Заболевание манифестировало в возрасте от 1 до 19 ($7,1 \pm 6,2$) мес. У всех пациентов с ГКЛ отмечалась мультисистемная форма заболевания.

Респираторные проявления заболевания отмечались у 5 больных с ГКЛ и включали кашель, тахипноэ, ослабленное дыхание, влажные хрипы при auscultации, у 6 пациентов поражение легких протекало бессимптомно. У 5 данных больных поражения легких сопровождалось явлениями ДН, что потребовало проведения кислородотерапии. Диагноз поражения легких во всех случаях ГКЛ был поставлен на основании рентгенографии грудной клетки, выполненной всем пациентам, при этом определялись множественные мелкие тени до 20 мм в диаметре, местами сливающиеся между собой. 7 пациентам была проведена КТ органов грудной клетки. Основными проявлениями ГКЛ на КТ были множественные инфильтративные очаги до 20 мм в диаметре. Кроме того, на КТ были выявлены тонко- и толстостенные кисты, деформация легочного рисунка.

У 1 ребенка в возрасте 2 мес течение ГКЛ осложнилось развитием высокой ЛГ, протекавшей с реканализацией артериального протока, признаками ишемии миокарда, выявленными при проведении ЭхоКГ.

Всем больным с ГКЛ проводилась системная химиотерапия. Респираторные симптомы были купированы на фоне терапии основного заболевания, антибактериальной, противогрибковой терапии, кислородотерапии.

Для болезни Ниманна–Пика типа В, диагностированной у 1 пациента, типичным является вовлечение легких с развитием ИЗЛ [26]. При клиническом обследовании данного пациента в возрасте 1 года 5 мес обнаруживались одышка с втяжением уступчивых мест грудной клетки, тахипноэ, диффузные мелко- и среднепузырчатые хрипы, гипоксемия. Обращали на себя внимание отставание в росте, увеличение в объеме живота, гепатомегалия. При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки обнаруживались множественные диффузные мелкие очаговые тени. На КТ органов грудной клетки была выявлена картина диссеминации с наличием мелких очагов 1–2 мм в диаметре, ретикулярный паттерн. Диагноз был подтвержден при генетическом исследовании, а именно секвенированием 3 экзонов гена *SMPD1*. В экзоне 6 обнаружена делеция 3 нуклеотидов (с.1867_1869delCGC).

Кроме представленной выше характеристики пациентов в зависимости от нозологической формы ИЗЛ, у всех

наблюдавшихся пациентов проанализированы тяжесть течения ИЗЛ по классификации L.L. Fan и соавт. [9], частота ЛГ, исходы и их предикторы, а также особенности ИЗЛ у недоношенных пациентов.

В соответствии с принятой градацией ИЗЛ по степеням тяжести на основании клинических данных, показателей пульсоксиметрии (в покое, во сне и при нагрузке), оценки ЛГ посредством ЭхоКГ [9] все пациенты были распределены на 5 ступеней (см. табл. 1), при этом 1-я ступень тяжести была установлена 4 пациентам, 2-я – 20, 3-я – 19, 4-я – также 19, 5-я – 14. Наиболее часто (76,3%) тяжесть течения ИЗЛ соответствовала 2–4-й ступеням. 5-я ступень тяжести у 13 из 14 больных регистрировалась при манифестации ИЗЛ в неонатальном периоде.

Респираторную терапию проводили 67,1% пациентов, в том числе домашнюю – 15,8%. Важно отметить, чем раньше манифестировало ИЗЛ, тем чаще требовалась кислородотерапия.

Глюкокортикоиды, используемые в терапии ИЗЛ, эффективны лишь при отдельных нозологических формах. Так, по нашим данным, не оказывала эффекта терапия ингаляционными или системными ГК у пациентов с НЭГМ и, напротив, на фоне лечения с применением системных ГК наблюдалась отчетливая положительная динамика у пациентов с ОБОП.

Частота ЛГ среди всех детей с ИЗЛ составила 18,4%. У 13 из 14 пациентов с ЛГ ИЗЛ манифестировало в неонатальном возрасте.

Частота летальных исходов составила 10,5%, причем среди умерших пациентов у половины была ЛГ, что соответствовало 5-й ступени тяжести течения ИЗЛ по классификации L.L. Fan и соавт. [9], остальные летальные исходы были зарегистрированы у пациентов с 4-й ступенью тяжести. В ходе корреляционного анализа установлено, что наличие гипоксемии было статистически значимо и положительно ассоциировано с недоношенностью ($\rho=0,259$; $p<0,05$), но отрицательно связано с ГВ ($\rho=-0,256$; $p<0,05$). Достоверность взаимосвязи гипоксемии с домашней кислородотерапией не подтвердилась ($p>0,05$), однако для ЛГ была показана слабая, но значимая корреляционная связь с домашней кислородотерапией ($\rho=0,260$; $p<0,05$). В ходе корреляционного анализа также установлено, что гипоксемия слабо коррелировала с развитием летального исхода ($\rho=0,233$; $p<0,05$). Вместе с тем была выявлена достоверная корреляционная связь средней силы между ЛГ и летальным исходом ($\rho=0,390$; $p<0,05$).

Для определения предикторов летального исхода в исследуемой группе больных выполнен регрессионный анализ, в ходе которого определены 2 фактора, имеющих высокую прогностическую значимость, – диагноз легочной гипоплазии и наличие ЛГ. Шанс летального исхода в подгруппе пациентов с ЛГ был в 10,9 (2,16–55,25) раза выше, чем в подгруппе больных с нормальными значениями систолического давления в легочной артерии ($p<0,01$). Отношение шансов летального исхода для пациентов с установленным диагнозом легочной гипоплазии по сравнению с больными с другими нозологическими единицами составило 12,50 (2,43–64,25) ($p<0,01$).

По данным литературы, показатель летальности при ИЗЛ у детей варьирует от 6 до 30% [4, 11, 15]. В исследовании G.H. Deutsch и соавт. (2007) данный показатель при анализе включенных в исследование 187 пациентов с ИЗЛ первых 2 лет жизни составил 30% [4]. Частота летальных исходов, установленная в нашем исследовании, значительно ниже – 10,5%. Известно, что данный показатель варьирует среди разных нозологических форм ИЗЛ. Важно отметить, что в настоящее исследование было включено относительно малое число пациентов из групп диффузного нарушения развития легких и дисфункции системы сурфактанта, показатель летальности при них достигает 100%. Напротив, при НЭГМ данный показатель равен 0 [4], а пациенты с НЭГМ в проведенном нами исследовании составили 23,7% выборки. Все перечисленные факторы могут объяснять относительно низкие уровень летальности и низкую частоту выявления ЛГ в проведенном исследовании.

Все пациенты с летальным исходом находились на 4-й или 5-й ступени тяжести ИЗЛ, что подтверждает валидность классификации L.L. Fan и соавт. [9].

В проведенном исследовании впервые установлено, что БЛД, которая сама по себе является ИЗЛ, согласно классификации ATS 2013 г. [17], может быть коморбидной патологией с другими ИЗЛ. В этой связи особый интерес представляет тот факт, что 7 (9,2%) пациентов одновременно с ИЗЛ страдали БЛД. Так, в наших наблюдениях у детей с БЛД были диагностированы легочная гипоплазия, НЭГМ, ОБОП. Кроме того, у ряда пациентов ИЗЛ скрывались под маской БЛД. Другими масками ИЗЛ были гиперсенситивный пневмонит, интерстициальные пневмонии.

Сравнение установленной в проведенном исследовании нозологической структуры ИЗЛ у детей первых 2 лет жизни с зарубежными регистрами больных, страдающих аналогичными заболеваниями, демонстрирует их сопоставимость

[4, 15]. Так, например, в собственной серии наблюдений преваляровали заболевания, наиболее распространенные в младенчестве (73,7%), а в исследованиях G.H. Deutsch и соавт. (2007) и C. Langston и соавт. (2009), наблюдавших пациентов аналогичного возраста, данные заболевания составили 60 и 63% соответственно [4, 27]. Вместе с тем такие болезни, как СВМ и СМЛЩЖ, не вошедшие в классификацию ATS 2013 г. [17], безусловно, можно отнести к ИЗЛ, учитывая морфологическое, клиническое и рентгенологическое сходство с данной группой заболеваний. Установленная в настоящем исследовании структура заболеваний важна для создания регистра детских ИЗЛ в Российской Федерации [28, 29].

Заключение

Как показало проведенное нами исследование, в связи с клинической доступностью генетического тестирования и улучшением качества распознавания КТ органов грудной клетки для постановки диагноза детских ИЗЛ должны рассматриваться менее инвазивные стратегии. Программа обследования детей с ИЗЛ должна включать ЭхоКГ для оценки ЛГ. Результаты проведенного исследования демонстрируют, что ИЗЛ у детей первых 2 лет жизни в настоящее время не являются казуистикой, а прогноз подобных пациентов далеко не всегда неблагоприятен. В целом сотрудничество неонатологов, педиатров, пульмонологов, рентгенологов, детских хирургов, детских кардиологов, гематологов и патологоанатомов, как продемонстрировало настоящее исследование, имеет важнейшее значение для диагностики детских ИЗЛ.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Овсянников Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com

Беяшова Мария Александровна – ассистент кафедры педиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

E-mail: belyashova@gmail.com.

Бойцова Евгения Викторовна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией детской пульмонологии Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

E-mail: evboitsova@mail.ru

Ашерова Ирина Карловна – доктор медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии ГУЗ Ярославской области «Детская клиническая больница № 1», Ярославль

E-mail: irina_asherova@mail.ru

Бронин Глеб Олегович – кандидат медицинских наук, врач отделения гематологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы

E-mail: gleb-bronin@ya.ru

Волков Сергей Николаевич – заведующий отделением реанимации новорожденных Перинатального медицинского центра «Мать и дитя», Москва

E-mail: volkov-s.n@mail.ru

Гитинов Шамиль Абдувахидович – ассистент кафедры педиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

E-mail: dr.gitinov@mail.ru

Даниэл-Абу Моджосола – аспирант кафедры педиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва
E-mail: mojisola.danielabu@gmail.com

Дегтярева Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», главный врач ГБУЗ «Детская инфекционная клиническая больница № 6» Департамента здравоохранения г. Москвы
E-mail: dib6@yandex.ru

Жакота Дмитрий Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической и патологической анатомии № 2 педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
E-mail: zhakota@mail.ru

Зайцева Светлана Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
E-mail: zsv16@mail.ru

Закиров Ильнур Илгизович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ВО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
E-mail: zakirov.ilnur@inbox.ru

Запезалова Елена Юрьевна – младший научный сотрудник лаборатории детской пульмонологии Научно-исследовательского института пульмонологии Научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России
E-mail: elena-zapevalova-13@ya.ru

Зенина Ольга Михайловна – заведующая выездной службой паллиативной помощи при ГБУЗ «Городская детская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы
E-mail: olgazenina1984@yandex.ru

Колтунов Игорь Ефимович – доктор медицинских наук, главный врач ГБУЗ «Морозовская городская детская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующий кафедрой доказательной медицины ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва
E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru

Кондратчик Константин Леонидович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская городская детская клиническая больница» Департамента здравоохранения г. Москвы
E-mail: mdgkb@zdrav.mos.ru

Корсунский Анатолий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии и инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)
E-mail: info@dgkb9.mosgorzdrav.ru

Петрова Светлана Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России
E-mail: dmsvetlana1@ya.ru

Постникова Евгения Владимировна – заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы
E-mail: oritnpc@gmail.com

Разумовский Александр Юрьевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой детской хирургии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий отделением торакальной хирургии ГБУЗ «Городская детская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы, главный детский хирург Департамента здравоохранения г. Москвы
E-mail: 1595105@mail.ru

Старевская Светлана Валерьевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 19 им. К.А. Раухфуса»
E-mail: pulmo_dgb19@mail.ru

Турина Ирина Евгеньевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и инфекционных болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)
E-mail: info@dgkb9.mosgorzdrav.ru

Федоров Игорь Анатольевич – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской педиатрии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск
E-mail: ifedorov@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Rindfleisch G.E. Cirrhosis cysticapulmonum // Verh. Ges. Dtsch. Natl Forsch. Arzt. 1898. Vol. 69. P. 22–24.
2. Fan L.L., Langston C. Pediatric interstitial lung disease. Children are not small adults // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. Vol. 165. P. 1466–1467.
3. Bush A. Paediatric interstitial lung disease: not just kids' stuff // Eur. Respir. J. 2004. Vol. 24. P. 521–523.
4. Deutsch G.H., Young L.R., Deterding R.R., Fan L.L. et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. Vol. 176. P. 1120–1128.
5. Fan L.L., Mullen A.L., Brugman S.M., Inscore S.C. et al. Clinical spectrum of chronic interstitial lung disease in children // J. Pediatr. 1992. Vol. 121. P. 867–872.
6. Sharief N., Crawford O.F., Dinwiddie R. Fibrosing alveolitis and desquamative interstitial pneumonitis // Pediatr. Pulmonol. 1994. Vol. 17. P. 359–365.
7. Nicholson A.G., Kim H., Corrin B., Bush A. et al. The value of classifying interstitial pneumonitis in childhood according to defined histological patterns // Histopathology. 1998. Vol. 33. P. 203–211.
8. Bush A., Nicholson A.G. Paediatric interstitial lung disease // Eur. Respir. Mon. 2009. Vol. 46. P. 319–354.
9. Fan L.L., Kozinetz C.A., Deterding R.R., Brugman S.M. Evaluation of a diagnostic approach to pediatric interstitial lung disease // Pediatrics. 1998. Vol. 101, N 1. Pt 1. P. 82–85.
10. Clement A. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children // Eur. Respir. J. 2004. Vol. 24, N 4. P. 686–697.
11. Griese M., Haug M., Brasch F., Freihorst A. et al. Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany // Orphanet J. Rare Dis. 2009. Vol. 4. P. 26.
12. Nathan N., Taam R.A., Epaul R., Delacourt C. et al. A national internet-linked based database for pediatric interstitial lung diseases: the French network // Orphanet J. Rare Dis. 2012. Vol. 7. P. 40.
13. Dinwiddie R., Sharief N., Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland // Pediatr. Pulmonol. 2002. Vol. 34, N 1. P. 23–29.
14. Kornum J.B., Christensen S., Grijota M., Pedersen L. et al. The incidence of interstitial lung disease 1995–2005: a Danish nationwide population-based study // BMC Pulm. Med. 2008. Vol. 8. P. 24.
15. Clement A. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children // Eur. Respir. J. 2004. Vol. 24, N 4. P. 686–697.
16. Deterding R.R. Evaluating infants and children with interstitial lung disease // Semin. Respir. Crit. Care Med. 2007. Vol. 28. P. 333–341.
17. Kurland G., Deterding R.R., Hagood J.S., Young L.R. et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2013. Vol. 188, N 3. P. 376–394.
18. Hoepker A., Seear M., Petrocheilou A., Hayes D. Jr et al. Wilson-Mikity syndrome: updated diagnostic criteria based on nine cases and a review of the literature // Pediatr. Pulmonol. 2008. Vol. 43. P. 1004–1012.
19. Reittner P., Fotter R., Tillich M., Popper H. et al. High-resolution CT findings in Wilson-Mikity syndrome: a case report // Pediatr. Radiol. 1998. Vol. 28. P. 691–693.
20. Deterding R.R., Pye C., Fan L.L., Langston C. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia // Pediatr. Pulmonol. 2005. Vol. 40. P. 157–165.
21. Gomes V.C., Silva M.C., Maia Filho J.H., Daltro P. et al. Diagnostic criteria and follow-up in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a case series // J. Bras. Pneumol. 2013. Vol. 39, N 5. P. 569–578.
22. Wert S.E., Whitsett J.A., Nogee L.M. Genetic disorders of surfactant dysfunction // Pediatr. Dev. Pathol. 2009. Vol. 12, N 4. P. 253–274.
23. Shulenin S., Nogee L.M., Annilo T., Wert S.E. et al. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350, N 13. P. 1296–1303.
24. Willemsen M.A., Breedveld G.J., Wouda S., Otten B.J. et al. Brain-thyroid-lung syndrome: a patient with a severe multi-system disorder due to a de novo mutation in the thyroid transcription factor 1 gene // Eur. J. Pediatr. 2005. Vol. 164. P. 28–30.
25. Sara A., Hamdan A., Hanaa B., Khan A.N. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: Pathogenesis, clinical features, imaging and therapy review // Ann. Thorac. Med. 2008. Vol. 3, N 2. P. 67–75.
26. Vanier M.T. Niemann-Pick diseases // Handb. Clin. Neurol. 2013. Vol. 113. P. 1717–1721.
27. Langston C., Dishop M.K. Diffuse lung disease in infancy: a proposed classification applied to 259 diagnostic biopsies // Pediatr. Dev. Pathol. 2009. Vol. 12, N 6. P. 421–437.
28. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Беяшова М.А. Педиатрические интерстициальные заболевания легких: дети – не маленькие взрослые // Педиатрия. 2015. Т. 94, № 4. С. 171–176.
29. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Беяшова М.А., Ашерова И.К. Интерстициальные заболевания легких у младенцев. М. : РУДН, 2014. 182 с.

REFERENCES

1. Rindfleisch G.E. Cirrhosis cysticapulmonum. Verh Ges Dtsch Natl Forsch Arzt. 1898; 69: 22–4.
2. Fan L.L., Langston C. Pediatric interstitial lung disease. Children are not small adults. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165: 1466–7.
3. Bush A. Paediatric interstitial lung disease: not just kids' stuff. Eur Respir J. 2004; 24: 521–3.
4. Deutsch G.H., Young L.R., Deterding R.R., Fan L.L., et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176: 1120–8.
5. Fan L.L., Mullen A.L., Brugman S.M., Inscore S.C., et al. Clinical spectrum of chronic interstitial lung disease in children. J Pediatr. 1992; 121: 867–72.
6. Sharief N., Crawford O.F., Dinwiddie R. Fibrosing alveolitis and desquamative interstitial pneumonitis. Pediatr Pulmonol. 1994; 17: 359–65.
7. Nicholson A.G., Kim H., Corrin B., Bush A., et al. The value of classifying interstitial pneumonitis in childhood according to defined histological patterns. Histopathology. 1998; 33: 203–11.
8. Bush A., Nicholson A.G. Paediatric interstitial lung disease. Eur Respir Mon. 2009; 46: 319–54.
9. Fan L.L., Kozinetz C.A., Deterding R.R., Brugman S.M. Evaluation of a diagnostic approach to pediatric interstitial lung disease. Pediatrics. 1998; 101 (1 pt 1): 82–5.

10. Clement A. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J*. 2004; 24 (4): 686–97.
11. Griesse M., Haug M., Brasch F., Freihorst A., et al. Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany. *Orphanet J Rare Dis*. 2009; 4: 26.
12. Nathan N., Taam R.A., Epaud R., Delacourt C., et al. A national internet-linked based database for pediatric interstitial lung diseases: the French network. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 40.
13. Dinwiddie R., Sharief N., Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Pulmonol*. 2002; 34 (1): 23–9.
14. Kornum J.B., Christensen S., Grijota M., Pedersen L., et al. The incidence of interstitial lung disease 1995–2005: a Danish nationwide population-based study. *BMC Pulm Med*. 2008; 8: 24.
15. Clement A. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J*. 2004; 24 (4): 686–97.
16. Deterding R.R. Evaluating infants and children with interstitial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007; 28: 333–41.
17. Kurland G., Deterding R.R., Hagood J.S., Young L.R., et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 188 (3): 376–94.
18. Hoepker A., Seear M., Petrocheilou A., Hayes D. Jr, et al. Wilson-Mikity syndrome: updated diagnostic criteria based on nine cases and a review of the literature. *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43: 1004–12.
19. Reittner P., Fotter R., Tillich M., Popper H., et al. High-resolution CT findings in Wilson-Mikity syndrome: a case report. *Pediatr Radiol*. 1998; 28: 691–3.
20. Deterding R.R., Pye C., Fan L.L., Langston C. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 40: 157–65.
21. Gomes V.C., Silva M.C., Maia Filho J.H., Daltro P., et al. Diagnostic criteria and follow-up in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a case series. *J Bras Pneumol*. 2013; 39 (5): 569–78.
22. Wert S.E., Whitsett J.A., Nogee L.M. Genetic disorders of surfactant dysfunction. *Pediatr Dev Pathol*. 2009; 12 (4): 253–74.
23. Shulenin S., Nogee L.M., Annilo T., Wert S.E., et al. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med*. 2004; 350 (13): 1296–303.
24. Willemsen M.A., Breedveld G.J., Wouda S., Otten B.J., et al. Brain–thyroid–lung syndrome: a patient with a severe multi-system disorder due to a de novo mutation in the thyroid transcription factor 1 gene. *Eur J Pediatr*. 2005; 164: 28–30.
25. Sara A., Hamdan A., Hanaa B., Khan A.N. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: Pathogenesis, clinical features, imaging and therapy review. *Ann Thorac Med*. 2008; 3 (2): 67–75.
26. Vanier M.T. Niemann-Pick diseases. *Handb Clin Neurol*. 2013; 113: 1717–21.
27. Langston C., Dishop M.K. Diffuse lung disease in infancy: a proposed classification applied to 259 diagnostic biopsies. *Pediatr Dev Pathol*. 2009; 12 (6): 421–37.
28. Boytsova E.V., Ovsyannikov D.Yu., Belyashova M.A. Pediatric interstitial lung diseases: children patients are not little adults. *Pediatriya [Pediatrics]*. 2015; 94 (4): 171–76. (in Russian)
29. Ovsyannikov D.Yu., Boytsova E.V., Belyashova M.A., Asherova I.K. Interstitial lung diseases in infants. Moscow: RUDN, 2014: 182 p. (in Russian)