

NKX2.1 gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 197–203.

29. Galambos C, Levy H, Cannon CL, et al. Pulmonary pathology in thyroid transcription factor-1 deficiency syndrome. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2010; 182: 549–554.

30. Kamnasaran D, O'Brien PC, Schuffenhauer S, et al. Defining the breakpoints of proximal chromosome 14q rearrangements in nine patients using flow-sorted chromosomes. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 102: 173–182.

31. Breedveld GJ, Van Dongen JW, Danesino C, et al. Mutations in TITF-1 are associated with benign hereditary chorea. *Hum. Mol. Genet.* 2002; 11: 971–979.

32. Ferrara JM, Adam OR, Kirwin SM, et al. Brain-lung-thyroid disease: clinical features of a kindred with a novel thyroid transcription factor 1 mutation. *J. Child Neurol.* 2012; 27 (1): 68–73.

33. Barnett CP, Mencil JJ, Gecz J, et al. Choreoathetosis, congenital hypothyroidism and neonatal respiratory distress syndrome with intact NKX2-1. *Am. J. Med. Genet. A.* 2012; 158A (12): 3168–3173.

34. Teissier R, Guillot L, Carre A, et al. Chantal Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Improves the Detection Rate of NKX2.1 Mutations in Patients Affected by

Brain-Lung-Thyroid Syndrome. *Horm. Res. Paediatr.* 2012; 77: 146–151.

35. Shetty VB, Kiraly-Borri C, Lamont P, et al. NKX2-1 mutations in brain-lung-thyroid syndrome: a case series of four patients. *J. Pediatr. Endocr. Met.* 2014; 27 (3–4): 373–378.

36. Peall KJ, Lumsden D, Kneen R, et al. Benign hereditary chorea related to NKX2.1: expansion of the genotypic and phenotypic spectrum. *Dev. Med. Child Neurol.* 2014; 56 (7): 642–648.

37. Williamson S, Kirkpatrick M, Greene S, Goudie D. A Novel Mutation of NKX2-1 Affecting 2 Generations With Hypothyroidism and Choreoathetosis: Part of the Spectrum of Brain-Thyroid-Lung Syndrome. *J. Child Neurol.* 2014; 29 (5): 666–669.

38. Asmus F, Horber V, Pohlenz J, et al. A novel TITF-1 mutation causes benign hereditary chorea with response to levodopa. *Neurology.* 2005; 64: 1952–1954.

39. Friederich RL. Benign hereditary chorea improved on stimulant therapy. *Pediatr. Neurol.* 1996; 14: 326–327.

40. Fernandez M, Rashkind W, Matsushita M, et al. Hereditary benign chorea: clinical and genetic features of a distinct disease. *Neurology.* 2001; 57: 106–110.

© Старевская С.В., Голобородько М.М., 2014

С.В. Старевская, М.М. Голобородько

РЕДКОЕ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ 2 ЛЕТ ЖИЗНИ – НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ МЛАДЕНЦЕВ: КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Лаборатория бронхологии и эндоскопической хирургии отдела хирургии легких ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, СПбГБУЗ ДГБ № 19 им. К.А. Раухфуса, Санкт-Петербург

Нейроэндокринная гиперплазия младенцев (НЭГМ) – редкое интерстициальное заболевание легких у детей первых 2 лет жизни. В статье представлены истории болезней 3 пациентов с НЭГМ. Обсуждаются вопросы дифференциального диагноза и терапии.

Ключевые слова: нейроэндокринная гиперплазия младенцев, дифференциальная диагностика, клиника, лечение.

Neuroendocrine hyperplasia of infancy (NEHI) – a rare interstitial lung disease of children of the first 2 years of life. Medical records of 3 patients with NEHI are presented in the article. Issues of differential diagnosis and therapy are discussed.

Key words: hyperplasia of infancy, differential diagnostics, clinic, treatment.

Нейроэндокринная гиперплазия младенцев (НЭГМ) – редкое заболевание неизвестной этиологии у детей первых 2 лет жизни, характеризующееся наличием синдрома персистирующего тахипноэ и неспецифических изменений при биопсии легких в виде гиперплазии бомбезин-позитивных нейроэндокринных клеток (НЭК) периферических дыхательных путей, характеризующееся доброкачественным течением.

В 2005 г. Deterding и соавт. на основании анализа 15 пациентов впервые описали данное заболевание, при котором у детей первого года

жизни отмечались персистирующее тахипноэ, ретракция (втяжение уступчивых мест) грудной клетки, гипоксемия, кашель. Единственной специфической гистопатологической находкой при проведении биопсии легкого было обнаружение большого числа бомбезин-позитивных НЭК в дистальных дыхательных путях, что и дало название заболеванию [1].

95% НЭК с бомбезиноподобной иммунореактивностью располагаются в мелких бронхах, терминальных и респираторных бронхиолах. НЭК обнаруживаются в легких плода во все

Контактная информация:

Старевская Светлана Валерьевна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории бронхологии и эндоскопической хирургии отдела хирургии легких ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, НИИ пульмонологии, зав. отделением пульмонологии СПбГБУЗ ДГБ № 19 им. К.А. Раухфуса
 Адрес: Россия, 191014 г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-кт, 8
 Тел.: (812) 578-75-40, E-mail: bigushkina@rambler.ru, pulmo_dgb19@mail.ru
 Статья поступила 30.11.14, принята к печати 10.12.14.

периоды онтогенеза, появляются на 12-й неделе внутриутробного развития, количество их возрастает пропорционально увеличению возраста плода и достигает максимума перед рождением. В течение 6 месяцев постнатальной жизни их количество уменьшается, а в легких взрослых людей НЭК встречаются редко. НЭК продуцируют различные нейропептиды (серотонин, кальцитонин, бомбезиноподобный пептид), влияющие на кровоток, тонус гладких мышц, секрецию белково-слизистых желез воздухопроводящих путей, метаболизм клеток и тканей [2].

Этиология НЭГМ изучена недостаточно, рассматриваются различные факторы: влияние окружающей среды, генетическая предрасположенность, вирусная инфекция, а также климатические факторы (проживание в высокогорье, недостаточная инсоляция, гипоксия) [3, 4].

Клиническая картина НЭГМ неспецифична. Заболевание развивается у детей возрасте до 2 лет и чаще всего дебютирует в первом полугодии жизни. Одышка является характерным симптомом заболевания и часто сопровождается свистящим дыханием. Цианоз возникает и/или усиливается при физической нагрузке. Непродуктивный кашель у больных НЭГМ – редкий и непостоянный симптом. У всех детей отмечаются низкие весовые прибавки, связанные с выраженной гипоксемией и энергетическими затратами организма на интенсивную работу дыхательной мускулатуры. При аускультации легких выслушиваются нежные непостоянные крепитирующие «целлофановые» хрипы [5–7].

Для диагностики НЭГМ необходимо проведение компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения. Рентгенологически выявляются участки пониженной пневматизации легких по типу матового стекла, минимум в 4 сегментах легких, более выраженные в средней доле и язычковых сегментах [7–9]. Чувствительность и специфичность метода по данным А. Brody и соавт. достигает 78–88% [8].

«Золотым» стандартом диагностики интерстициальных заболеваний легких считается гистологическая верификация диагноза. Для НЭГМ отсутствуют специфические гистологические изменения, при иммуногистохимическом исследовании выявляется значительное увеличение количества НЭК и числа нейроэндокринных телец в периферических дыхательных путях. Однако увеличение числа НЭК описано и при других состояниях, сопровождающихся гипоксемией, таких как острый респираторный дистресс-синдром, врожденная панацинарная эмфизема, синдром внезапной младенческой смерти, бронхолегочная дисплазия, синдром Вильсона–Микити; у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких; у детей, проживающих в высокогорье. Данное обстоятельство снижает информативность и значимость биопсии легкого для верификации диагноза. Таким образом, диагноз НЭГМ может быть уста-

новлен на основании клинических симптомов в сочетании со специфическими рентгенологическими изменениями, независимо от результатов биопсии легкого. Отсутствие достоверных иммунологических маркеров НЭГМ, редкость и малоизученность заболевания, сходство клинических симптомов интерстициальных заболеваний легких у детей создают немалые трудности при проведении дифференциальной диагностики.

Ниже представляем собственные наблюдения 3 детей с НЭГМ в возрасте от 4 месяцев до 1 года 3 месяцев (два мальчика и одна девочка). Два ребенка – жители г. Санкт-Петербург, одна девочка проживает в г. Мурманск. Все дети родились доношенными. Течение беременности в первом случае характеризовалось наличием угрозы прерывания, у 2 детей матери переносили ОРЗ. У 2 детей наследственностьотягощена по атопии (аллергический ринит у матери, атопический дерматит у сибсов). У одного ребенка (девочка) у женщин по материнской линии варикозная болезнь с тромбоэмболическими осложнениями, у матери – аутоиммунный тиреоидит (во время беременности получала тироксин). Масса тела при рождении наблюдаемых пациентов составляла 3400–4050 г. У 2 детей в родах кратковременный эпизод острой гипоксии (тугое обвитие пуповины вокруг шеи). При этом оценка по шкале Апгар у всех детей была выше 7 баллов. Не отмечалось респираторных и неврологических нарушений в периоде новорожденности. Двум детям проводились стандартные возрастные профилактические прививки, один ребенок не прививался (отказ родителей). Все дети находились на грудном вскармливании не менее 6 месяцев. Проявления атопии были у всех детей: у 2 детей транзиторные высыпания на коже на облигатные аллергены, у одного ребенка с 2 месяцев распространенный атопический дерматит. С возраста 2–3 месяцев у всех детей отмечалась гипотрофия. У одного ребенка регистрировались эпизоды поперхивания во время еды, периодически срыгивания, у одного ребенка неустойчивый стул с эпизодами стеатореи. При этом у всех пациентов психомоторное развитие соответствовало возрасту. Первым симптомом заболевания, появившимся в возрасте от 1 до 3 месяцев, было тахиное, которое не вызывало беспокойства родителей. Частота дыхания (ЧД) достигала при бодрствовании 80 в мин. Поводом для обращения к педиатру у 2 детей были явления ринофарингита после семейного контакта с больным ОРЗ (в возрасте 4 и 6 месяцев жизни), один ребенок был осмотрен педиатром профилактически в возрасте 4 месяцев после смены места жительства. Ни у одного ребенка не было повышения температуры тела, симптомов интоксикации. При осмотре обращало внимание наличие гипотрофии, периорального цианоза при физической нагрузке, вздутие и втяжение податливых мест грудной клетки при дыхании, в легких выслушивались мелкопу-

зырчатые и свистящие хрипы. Первоначальным диагнозом у 2 детей был острый бронхиолит, у одного ребенка – пневмония. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки отмечались вздутие легких, неравномерное снижение пневматизации в нижних отделах с двух сторон, обогащение и деформация легочного рисунка. У одного ребенка в г. Мурманск была проведена КТ легких (в возрасте 6 месяцев), где выявлены множественные участки снижения пневматизации легких по типу матового стекла, практически гомогенное в проекции язычковых сегментов и средней доли и неравномерное в проекции нижних долей с двух сторон. Был заподозрен синдром Хаммена–Рича, назначены системные глюкокортикостероиды в течение месяца. 2 детей получали антибактериальную терапию, ингаляционно бронхолитики и топические стероиды.

При поступлении в наш стационар отмечались отставание детей в физическом развитии, гипотрофия I степени, общая мышечная гипотония, снижение тургора и повышенная эластичность кожи в сочетании с ее бледностью, мраморностью, у одного ребенка распространенный атопический дерматит, периоральный цианоз при физической нагрузке. Для всех детей были характерны общительность и положительный эмоциональный статус. Грудная клетка вздута, с развернутой нижней апертурой, дыхание с участием вспомогательной мускулатуры и втяжением яремной ямки и межреберий. Выслушивались незвучные крепитирующие или «целлофановые» хрипы преимущественно над язычковыми сегментами и средней долей. Перкуторно коробочный оттенок легочного звука. Sat O₂ была снижена до 92–93%, ЧД составляла 48–50 в мин во сне и до 80 в мин при бодрствовании. Лабораторных признаков активного воспалительного процесса выявлено не было (в клиническом анализе крови умеренный тромбоцитоз 340–520 · 10⁹/л, в остальном – без особенностей, биохимический анализ крови не имел отклонений от нормы, СРБ 0,11–0,26 МЕ/мл). ЭКГ без особенностей. При ЭХОКГ у одного ребенка выявлено открытое овальное окно размером 2 мм, гемодинамически незначимое, признаков легочной гипертензии не выявлялось (СДЛА 22–24 мм рт. ст.). У всех детей отмечалась выраженная гипоксемия – pO₂ 57,3–59,8 мм рт. ст. Не было выявлено иммунологической недостаточности. Не выявлено признаков вирусной инфекции: ПЦР к РС-вирусу, аденовирусу, вирусу Эпштейна–Барра, цитомегаловирусу отрицательные. При бактериологическом исследовании отделяемого из зева и носа на флору у всех детей выделена условно-патогенная флора в значительном количестве: у 2 детей *S. aureus* 10⁴–10⁵, у одного ребенка *Klebsiella oxytoca* 10⁵. Клинически патологии со стороны ЛОР-органов не выявлялось. Повышения уровня общего и специфических IgE ни у одного ребенка выявлено не было.

У мальчика с распространенным атопическим дерматитом, отягощенным семейным анамнезом по атопии, однократно отмечено незначительное повышение уровня общего IgE до 84 МЕ/мл. При мультиспиральной КТ (МСКТ) органов грудной клетки у всех детей выявлены сходные изменения (см. рисунок): снижение пневматизации по типу матового стекла в медиальных, прикорневых отделах, средней доле правого легкого и язычковых сегментах левого легкого. Данных за врожденные пороки развития трахеи, главных и сегментарных бронхов не получено.

При бронхофиброскопии анатомическое деление бронхиального дерева без особенностей. Выявлен двусторонний катаральный I степени эндобронхит. Цитологическое исследование промывных вод бронхов – картина неспецифического продуктивного воспалительного процесса с умеренными реактивно-десквамативными изменениями эпителия бронхиального дерева. Браш-биопсия слизистой оболочки бронха – картина минимальных дистрофических изменений бронхиального дерева с атрофическими изменениями. Исследование бронхоальвеолярного лаважа – окраска OilRed (на липиды) отрицательная у 2 пациентов; у одного ребенка слабо положительная (единичные макрофаги с жировыми включениями). ШИК-реакция отрицательная во всех случаях. При бактериологическом исследовании промывных вод бронхов у всех детей выявлено незначительное количество условно-патогенной микрофлоры: *Enterobacter* 5 · 10³ у одного ребенка, *S. viridans* 10³–10⁵. При микроскопическом исследовании промывных вод бронхов микобактерии туберкулеза не обнаружены.

УЗИ органов брюшной полости патологии не выявило. У одного ребенка в копрограмме однократно определялся нейтральный жир +/-, проведена потовая проба (хлориды 36,6 ммоль/л). У ребенка с отягощенной наследственностью по заболеваниям щитовидной железы проводилось УЗИ щитовидной железы, оценка гормональ-

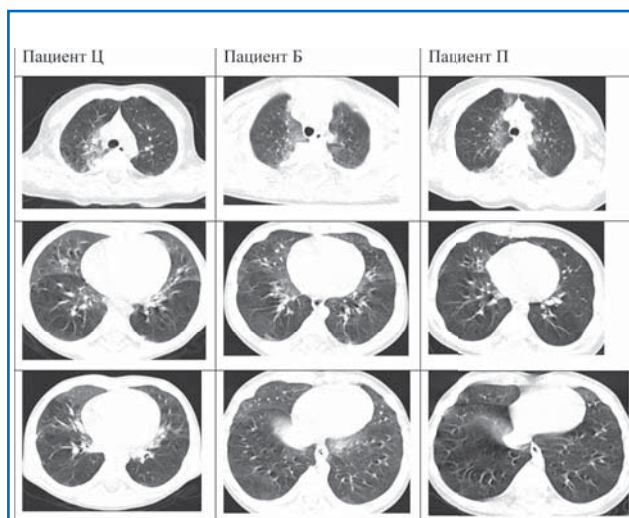


Рисунок. Результаты МСКТ органов грудной клетки у наблюдаемых детей с НЭГМ (пояснения в тексте).

ного статуса – данных за гипотиреоз не получено, у этого же ребенка проводилось исключение антифосфолипидного синдрома (АФС), определялся антитромбин III (отрицательный), D-димер (однократно повышен до 530 нг/мл, в последующих пробах двухкратно в пределах нормы), антитела к кардиолипину, антитела к β_2 -гликопротеину и АНФ отрицательные, АФС исключен. Определяли волчаночный антикоагулянт, ревматоидный фактор, АПФ – отрицательные. Данных за системный васкулит не получено. Был исключен легочный аспергилез. Для оценки активности фиброзирующего процесса проводилось определение альвеоломуцина в сыворотке крови (у 2 детей отрицательный – 28 и 54 ед/мл), у одного ребенка незначительно повышен – 72 ед/мл (норма до 70 ед/мл).

Таким образом, на основании клинической картины заболевания (тахипноэ, гипоксемия, крепитирующие хрипы в легких) в сочетании с характерными рентгенологическими изменениями (наличие участков снижения пневматизации по типу матового стекла типичной локализации в язычковых сегментах и средней доле, напоминающих «географическую карту») при исключении других интерстициальных заболеваний легких установлен диагноз НЭГМ. В настоящее время мы воздерживаемся от проведения биопсии легкого для гистологической верификации диагноза ввиду ее недостаточной информативности и достоверности в сочетании с высоким риском для пациента.

Особую сложность представляет лечение пациентов, подходы к терапии НЭГМ разработаны недостаточно. В терапии могут быть использованы кислородотерапия, системные и ингаляционные глюкокортикостероиды, бронхолитики. Существует мнение, что применение ингаляционной и системной глюкокортикостероидной терапии не влияет на длительность симптомов заболевания [6]. Заболевание имеет благоприятный прогноз и не ведет к летальному исходу [4, 7]. В ряде случаев наблюдаются самопроизвольное исчезновение симптомов дыхательной недостаточности и регресс изменений в паренхиме легких [3, 6]. Таким образом, встает вопрос о

целесообразности медикаментозной терапии при НЭГМ.

Продолжительность наблюдения за нашими пациентами с НЭГМ к настоящему моменту составила от 6 до 10 месяцев. Как уже указывалось, все дети к моменту поступления в стационар получали бронхолитики, топические и один ребенок – системные глюкокортикостероиды (ГКС). Несмотря на наличие признаков выраженной дыхательной недостаточности ни в одном случае не требовалось назначение кислородотерапии. У всех детей отмечался положительный дозозависимый клинический эффект от проведения ингаляционной терапии. Требовалось использование высоких возрастных доз селективных ГКС и применение бронхолитиков. Один ребенок получал только ингаляционную терапию. В 2 случаях дополнительно были назначены системные ГКС. Проведенные мероприятия привели к улучшению общего состояния, стабилизации весовых прибавок, снижению выраженности одышки у одного ребенка и нормализации ЧД у 2 детей, уменьшению количества хрипов в легких. Снизилась выраженность гипоксемии pO_2 62,7–68,2 мм рт. ст. У одного ребенка после 3-месячного курса системных ГКС отмечалась значительная положительная динамика данных МСКТ. Проводилось постепенное снижение дозы системных ГКС, однако уже через 1 месяц после отмены рентгенологические изменения и одышка вновь выросли до исходного уровня, что потребовало возобновления стероидной терапии. Попытки снижения объема ингаляционной терапии также приводили к заметному ухудшению самочувствия пациентов, появлению кашля, усилению одышки и хрипов в легких. Таким образом, мы получили положительный клинический эффект от использования бронхолитической, системной и ингаляционной ГКС-терапии.

Длительное наблюдение пациентов с редкими заболеваниями легких неустановленной этиологии и патогенеза, таких как НЭГМ, изучение отдаленных результатов проведенного лечения являются единственным доступным способом оптимизировать терапию и улучшить прогноз заболевания.

Литература

1. Deterding RR, Pye C, Fan LL, Langston C. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. *Pediatr. Pulmonol.* 2005; 40 (2): 157–165.
2. Блинова С.А. Нейроэндокринная система органов дыхания. В кн.: Клеточная биология легких в норме и при патологии. В.В. Ерохин, Л.К. Романова, ред. М.: Медицина, 2000: 221–234.
3. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Зайцева Н.О. и др. Редкое интерстициальное заболевание легких – нейроэндокринная гиперплазия младенцев. *Педиатрия.* 2013; 92 (3): 32–37.
4. Bush A, Nicholson AG. Paediatric interstitial lung disease. *Respir. Mon.* 2009; 46: 319–354.
5. Gomes VC, Silva MC, Maia Filho JH, et al. Diagnostic criteria and follow-up in neuroendocrine cellhyperplasia of infancy: a case series. *J. Bras. Pneumol.* 2013; 39 (5): 569–578.
6. Lukkarinen H, Pelkonen A, Lohi J. Neuroendocrine cellhyperplasia of infancy: a prospective follow-up of nine children. *Arch. Dis. Child.* 2013; 98 (2): 141–144.
7. Clement A, Nathan N, Epaud R. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet. Journal of Rare Diseases.* 2010; 5: 22.
8. Brody AS, Guillerman RP, Hay TC, et al. Neuroendocrine Cell Hyperplasia of Infancy: Diagnosis With High-Resolution CT. *AJR. Am. J. Roentgenol.* 2010; 194 (1): 238–244.
9. Fohr A, Kajosaari M, Lohi J. Infants with NEHI and their HRCT findings <http://www.ipr2011.org/documents/796.pdf>