

© Коллектив авторов, 2015

Д.Ю. Овсянников^{1,2,3}, М.А. Беляшова¹, Е.В. Бойцова⁴, А.А. Авакян³, О.В. Алексеева¹,
И.К. Ашерова⁵, Д.В. Ашерова-Юшкова⁶, А.В. Богданова⁴,
А.М. Болибок^{1,3}, Г.О. Бронин², Н.Л. Вальтц², А.В. Власова⁶, С.Н. Волков⁷,
И.Е. Волкова⁶, Ш.А. Гитинов¹, А.А. Глазырина², М.М. Голобородько⁸, А.В. Горбунов^{2,9},
Н.Л. Гришкевич², Е.А. Дегтярева^{1,3}, И.М. Донин², А.П. Есипенко⁶,
Д.А. Жакота⁹, О.И. Жданова³, Н.О. Зайцева³, С.В. Зайцева¹⁰, Е.Ю. Запеевалова⁴,
Л.А. Захарова³, Н.Н. Иванова¹¹, Т.Ю. Илларионова¹, И.Е. Колтунов^{1,2},
К.Л. Кондратчик², А.А. Корсунский¹², Ал.А. Крушельницкий³, Ан.А. Крушельницкий¹,
О.В. Кустова¹³, О.В. Малинина⁶, Я.В. Марченков¹⁴, Т.И. Назарова¹,
М.В. Нароган¹⁵, Е.С. Павлова³, Н.И. Петрук^{1,3}, Е.Е. Петряйкина^{1,2},
Е.В. Постникова¹⁶, И.А. Пугачева², Ю.Э. Пушкарева¹⁷, Л.В. Пушко¹,
П.С. Рогаткин², И.Р. Самсонович², Л.П. Семенова², С.В. Старевская⁸,
О.Г. Степанов¹⁷, Е.В. Степанова¹, О.В. Сурьянинова⁶, О.В. Сулова⁷, И.Е. Турина¹⁸,
О.В. Усачева⁵, И.А. Фегоров¹⁷, О.П. Феготова⁵, Л.И. Фельдфикс¹², А.В. Хромова²,
А.П. Черняев¹⁹, К.П. Чусов², А.В. Шолтоян³, А.А. Шокин^{2,3}

СТРУКТУРА ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ ДВУХ ЛЕТ ЖИЗНИ

¹Российский университет дружбы народов, Москва, ²Морозовская городская детская клиническая больница, Москва, ³Детская инфекционная клиническая больница № 6, Москва, ⁴НИИ Пульмонологии научно-клинического исследовательского центра ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, ⁵Детская клиническая больница № 1, г. Ярославль, ⁶Областная детская клиническая больница, г. Ярославль, ⁷Перинатальный медицинский центр, Москва, ⁸Детская городская больница № 19 им. К.А. Раухфуса, Санкт-Петербург, ⁹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, ¹⁰Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, ¹¹Ярославский государственный медицинский университет, г. Ярославль, ¹²Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва, ¹³Научный центр здоровья детей, Москва, ¹⁴Консультативно-диагностический центр МЕДСИ, Москва, ¹⁵Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. ак. В.И. Кулакова, Москва, ¹⁶Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы, Москва, ¹⁷Южно-уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск, ¹⁸Первый государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, ¹⁹НИИ пульмонологии ФМБА, Москва, РФ

D.Y. Ovsyannikov^{1,2,3}, M.A. Belyashova¹, E.V. Boytsova⁴, A.A. Avakyan³, O.V. Alekseeva¹,
I.K. Asherova⁵, D.V. Asherova-Yushkova⁶, A.V. Bogdanova⁴,
A.M. Bolibok^{1,3}, G.O. Bronin², N.L. Valts², A.V. Vlasova⁶, S.N. Volkov⁷,
I.E. Volkova⁶, S.A. Gitinov¹, A.A. Glazyrina², M.M. Goloborodko⁸, A.V. Gorbunov^{2,9},
N.L. Grishkevich², E.A. Degtyareva^{1,3}, I.M. Donin², A.P. Esipenko⁶,
D.A. Zhakota⁹, O.I. Zhdanova³, N.O. Zaytseva³, S.V. Zaytseva¹⁰, E.J. Zapevalova⁴,
L.A. Zaharova³, N.N. Ivanova¹¹, T.Y. Illarionova¹, I.E. Koltunov^{1,2},
K.L. Kondratchik², A.A. Korsunskiy¹², Al.A. Krushelnitskiy³, An.A. Krushelnitskiy¹,

Контактная информация:

Овсянников Дмитрий Юрьевич – д.м.н.,
зав. каф. педиатрии Российского университета
дружбы народов
Адрес: Россия, 117198, г. Москва,
ул. Миклухо-Маклая, 8
Тел.: (499) 236-11-52,
E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com
Статья поступила 16.11.15,
принята к печати 18.12.15.

Contact Information:

Ovsyannikov Dmitry Yuryevich – Ph.D., Head
of Pediatrics Department, People's Friendship
University of Russia
Address: Russia, 117198, Moscow,
Mikluho-Maklay str., 8
Tel.: (499) 236-11-52,
E-mail: mdovsyannikov@yahoo.com
Received on Nov. 16, 2015,
submitted for publication on Dec. 18, 2015.

O.V. Kustova¹³, O.V. Malinina¹⁶, Y.V. Marchenkov¹⁴, T.I. Nazarova¹,
M.V. Narogan¹⁵, E.S. Pavlova³, N.I. Petruk^{1,3}, E.E. Petryaykina^{1,2},
E.V. Postnikova¹⁶, I.A. Pugacheva², J.E. Pushkareva¹⁷, L.V. Pushko¹,
P.S. Rogatkin², I.R. Samsonovich², L.P. Semenova², S.V. Starevskaya⁸,
O.G. Stepanov¹⁷, E.V. Stepanova¹, O.V. Suryaninova⁶, O.V. Suslova⁷, I.E. Turina¹⁸,
O.V. Usacheva⁵, I.A. Fedorov¹⁷, O.P. Fedotova⁵, L.I. Feldfiks¹², A.V. Hromova²,
A.P. Chernyaev¹⁹, K.P. Chusov², A.V. Sholtoyanu³, A.A. Shokin^{2,3}

THE STRUCTURE OF INTERSTITIAL LUNG DISEASES IN CHILDREN OF THE FIRST TWO YEARS OF LIFE

¹People's Friendship University of Russia; ²Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow;

³Children's Infectious Diseases Clinical Hospital № 6, Moscow; ⁴Scientific Research Institute of Pulmonology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; ⁵Children's Clinical Hospital № 1, Yaroslavl;

⁶Regional Children's Hospital, Yaroslavl; ⁷Perinatal Medical Center, Moscow; ⁸Rauhfus Children's City Hospital № 19;

⁹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ¹⁰Moscow State University of Medicine and

Dentistry named after A.I. Evdokimov; ¹¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl; ¹²Children Clinical Hospital

№ 9 named after G.N. Speransky; ¹³Scientific Center of Children's Health, Moscow; ¹⁴Consultative and Diagnostic

Center MEDSI, Moscow; ¹⁵Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov;

¹⁶Scientific-Practical Center of Medical Care for Children with Craniofacial Developmental Disabilities and Congenital

Diseases of the Nervous System, Moscow; ¹⁷South Ural State Medical University, Chelyabinsk;

¹⁸I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ¹⁹Scientific Research Institute of Pulmonology, Federal Biomedical Agency, Moscow, Russia

В статье впервые в РФ приведены данные о структуре интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) у детей первых 2 лет жизни на основании серии наблюдений 68 пациентов с данными редкими заболеваниями в рамках многоцентрового амбиспективного исследования. ИЗЛ у наблюдавшихся детей включали следующие: синдром Вильсона–Микити (23,4%), нейроэндокринная гиперплазия младенцев (22%), облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией (7,4%), первичная легочная гипоплазия (1,5%), вторичная легочная гипоплазия при синдроме Жёна (10,3%), вторичная легочная гипоплазия при синдроме Эдвардса (2,9%), вторичная легочная гипоплазия при другой сопутствующей патологии (омфалоцеле – 1,5%, неиммунная водянка плода – 1,5%), субплевральные кисты у пациентов с синдромом Дауна (5,9%), врожденный дефицит сурфактантного протеина В (1,5%), синдром «мозг–легкие–щитовидная железа» (2,9%), врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия (1,5%), интерстициальные поражения легких при системных заболеваниях (гистиоцитоз из клеток Лангерганса – 16,2%, болезнь Нимана–Пика – 1,5%). Кратко представлены клинические особенности, результаты имидж-диагностики и исходы заболеваний.

Ключевые слова: дети, интерстициальные заболевания легких, компьютерная томография, диагностика.

For the first time in Russia, the article provides data on interstitial lung diseases structure in children of the first two years of life, based on a series of observations of 68 patients with these rare diseases, as a part of multi-center ambispective study. Interstitial lung diseases in observed children included: Wilson–Mikity syndrome (23,4%), neuroendocrine hyperplasia of infancy (22%), bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia (7,4%), primary pulmonary hypoplasia (1,5%), secondary pulmonary hypoplasia with Jeune syndrome (10,3%), secondary pulmonary hypoplasia with Edwards syndrome (2,9%), secondary pulmonary hypoplasia with other associated pathology (omphalocele – 1,5%, non-immune fetal hydrops – 1,5%), subpleural cysts in patients with Down syndrome (5,9%), congenital deficiency of surfactant protein B (1,5%), brain–lung–thyroid syndrome (2,9%), congenital alveolar-capillary dysplasia (1,5%), interstitial lung diseases with systemic diseases (Langerhans cell histiocytosis – 16,2%, Niemann–Pick disease – 1,5%). The article summarizes clinical features, the results of image diagnosis and disease outcomes.

Keywords: children, interstitial lung diseases, computed tomography diagnostics.

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ, синоним: диффузные паренхиматозные легочные болезни) являются гетерогенной группой болезней, при которых в патологический процесс в первую очередь вовлекаются альвеолы и периальвеолярный интерстиций, что приводит к нарушению газообмена, рестриктивным

нарушениям вентиляционной функции легких и диффузным интерстициальным изменениям, выявляемым при рентгенологическом исследовании [1]. Структура педиатрических ИЗЛ не соответствует структуре ИЗЛ у взрослых. Связано это с тем, что имеются существенные различия в формах, течении, гистологических

особенностях, прогнозе ИЗЛ у детей и взрослых. Так, у детей имеются формы ИЗЛ, не встречающиеся у взрослых, например, нейроэндокринная гиперплазия младенцев (НЭГМ) и легочный интерстициальный гликогеноз (ЛИГ), диффузные нарушения развития и роста легкого, описанные в последние десятилетия [2, 3]. В то же время самая частая форма ИЗЛ у взрослых – идиопатический фиброзирующий альвеолит (ИФА), очень редко встречается у детей и только в подростковом возрасте [4, 5].

Достижения в понимании патогенеза в дополнение к стандартизации терминологии и классификации детских ИЗЛ способствовали увеличению случаев своевременной диагностики данных заболеваний [6]. В 2013 г. экспертами Американского торакального общества (ATS) была предложена классификация ИЗЛ у детей, согласно которой выделяются 3 группы ИЗЛ: заболевания, наиболее распространенные в младенчестве; заболевания, не специфичные для младенцев; неклассифицируемые заболевания, включающие заболевания на терминальной стадии, недиагностируемые результаты биопсии, и биопсии с недостаточным количеством материала (табл. 1) [7]. Классификация ATS является последней предложенной классификацией ИЗЛ у детей, органично продолжающей предыдущие классификации, включая те же основные разделы, что и выделялись ранее.

Если в 1990-е годы в публикациях, посвященных детским ИЗЛ, были представлены единичные наблюдения на базе отдельных специализированных центров [5, 8, 9], то в последние годы сформированы регистры данных больных на основании многоцентровых национальных и международных исследований [10–12]. К сожалению, подобных публикаций в РФ до настоящего времени нет. Одна из причин этого – то обстоятельство, что ИЗЛ являются редкой патологией. Считается, что истинную частоту их определить очень трудно, так как вследствие сложности диагностики многие случаи остаются нераспознанными. Имеются лишь единичные сообщения о распространенности ИЗЛ у детей. В трех исследованиях была подсчитана частота детских ИЗЛ [11, 13, 14]. Заболеваемость варьировала от 0,13 случаев на 100 000 детей младше 17 лет за год в Германии [11] до 10,8–16,2 случаев на 100 000 детей младше 15 лет за год в Дании [14]. В исследовании, выполненном в Англии с 1995 по 1998 гг., частота ИЗЛ у детей в возрасте 0–16 лет составила 0,36 на 100 000, при этом в данное исследование не вошли больные с заболеваниями, наиболее распространенными в младенчестве, такими как НЭГМ, ЛИГ, а также ИЗЛ, ассоциированными с дефектами синтеза белков сурфактанта [13, 15].

Частота ИЗЛ тесно связана с возрастом больных. По данным А. Clement и Е. Eber (2008), из 185 больных, лечившихся в европейских медицинских центрах по поводу ИЗЛ, 31% были в

возрасте младше 2 лет [16]. В США и Канаде за 5-летний период (с 1999 по 2004 гг.) диагноз ИЗЛ, подтвержденный биопсией, был поставлен 187 больным в возрасте до 2 лет, из них у 68% болезнь соответствовала классификационной категории «ИЗЛ, превалирующие у младенцев» [6]. 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.

С учетом последних достижений в области молекулярной генетики и имидж-диагностики диагноз некоторых форм детских ИЗЛ может быть поставлен на основании клинической картины, результатов генетических исследований и данных методов рентгенологической визуализации без проведения биопсии легких. К заболеваниям, для диагностики которых достаточно проведения генетического обследования, относятся врожденные дефициты белков сурфактанта, т.е. мутации в генах, кодирующих белки сурфактанта В и С (*SFTPB*, *SFTPC*), АТФ-связывающего мембранного кассетного белка А3 (*ABCA3*), и гене, кодирующем фактор транскрипции цитовидной железы-1 (*NKX2.1*) [17–22]. Кроме того, высокоспецифичные изменения при компьютерной томографии (КТ) обнаруживаются при НЭГМ, что позволяет избежать биопсии легочной ткани в подавляющем большинстве случаев [23–25]. Таким образом, в настоящее время рутинное проведение биопсии легких для диагностики детских ИЗЛ не включают в стандарт медицинской помощи.

Цель исследования – установить структуру ИЗЛ у детей первых 2 лет жизни в РФ, их клинические особенности, результаты имидж-диагностики и исходы.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением в период с 1985 по 2015 гг. находились 68 детей с ИЗЛ – 43 мальчика и 25 девочек; 28 пациентов были недоношенными. Дизайн исследования – амбиспективное многоцентровое открытое несравнительное исследование. В исследовании участвовали педиатры-пульмонологи и неонатологи лечебных учреждений и медицинских ВУЗов Москвы, Санкт-Петербурга, Ярославля, Челябинска, сообщавшие информацию по унифицированной форме о пациентах, у которых были диагностированы ИЗЛ. У всех детей была произведена оценка симптомов ИЗЛ, входящих в так называемый «детский ИЗЛ-синдром», предложенный R. Deterding в 2007 г., включавший такие критерии, как: 1) респираторные симптомы (кашель, тахипноэ, непереносимость физической нагрузки); 2) объективные симптомы (дополнительные дыхательные шумы, затруднение дыхания, втяжение уступчивых мест грудной клетки, задержка темпов развития); 3) гипоксемия; 4) диффузные изменения по данным рентгенограмм и/или КТ органов грудной клетки [26]. Программа

Предлагаемая схема классификации ИЗЛ у детей ATS [7]

I. Заболевания, наиболее распространенные в младенчестве

A. Диффузные нарушения развития легких

1. Ацинарная дисплазия
2. Врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия
3. Альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен

B. Нарушения роста легких

1. Легочная гипоплазия
2. Хроническое заболевание легких новорожденных
 - Хроническое заболевание легких, ассоциированное с недоношенностью (бронхолегочная дисплазия)
 - Приобретенное хроническое заболевание легких у доношенных младенцев
3. Структурные легочные изменения, ассоциированные с хромосомными нарушениями
 - Трисомия хромосомы 21
 - Другие
4. Заболевания, ассоциированные с врожденными пороками сердца у детей без хромосомных нарушений

C. Специфические состояния неустановленной этиологии

1. Легочный интерстициальный гликогеноз
2. Нейроэндокринная гиперплазия младенцев

D. Дисфункции системы сурфактанта

1. Мутации гена *SFTPB* – легочный альвеолярный протеиноз (PAP) как вариант доминантного гистологического паттерна
2. Мутации гена *SFTPC* – доминантный гистологический паттерн – хронический пневмонит младенцев (CPI), а также десквамативная интерстициальная пневмония (DIP) и неспецифическая интерстициальная пневмония (NSIP)
3. Мутации гена *ABCA3* – доминантный гистологический паттерн – PAP, а также CPI, DIP и NSIP
4. Гистологически согласующееся с расстройством белков сурфактанта, но еще неустановленное генетическое нарушение

II. Заболевания, не специфичные для младенцев

A. Расстройства у лиц с нормальной иммунной системой

1. Инфекционные и постинфекционные процессы
2. Расстройства, связанные с агентами окружающей среды: гиперсенситивный пневмонит, ингаляции токсичных веществ
3. Синдром аспирации
4. Эозинофильная пневмония

B. Расстройства, ассоциированные с системными заболеваниями

1. Иммунные заболевания
2. Болезни накопления
3. Саркоидоз
4. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса
5. Злокачественные новообразования

C. Заболевания у иммунокомпromетированных пациентов

1. Оппортунистические инфекции
2. Заболевания, ассоциированные с терапевтическими воздействиями
3. Заболевания, ассоциированные с транспланционным синдромом и реакцией отторжения трансплантата
4. Диффузное альвеолярное повреждение неизвестной этиологии

D. Заболевания, маскирующиеся под ИЗЛ

1. Артериальная гипертоническая васкулопатия
2. Застойные васкулопатии, включающие вено-окклюзионные заболевания
3. Лимфатические расстройства
4. Вторичный венозный застой на фоне заболеваний сердца

III. Неклассифицируемые заболевания — включают заболевания на терминальной стадии, недиагностируемые результаты биопсии и биопсии с недостаточным количеством материала

обследования включала оценку газового состава крови/пульсоксиметрию, рентгенографию органов грудной клетки у всех пациентов; КТ – у 48 пациентов; генетические исследования (кариотипирование, секвенирование генов *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3*, *NKX2.1*, *SMPD1* – гена болезни Нимана–Пика типов А и В) – у 10 пациентов; биопсию кожи у 11 пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса; исследование на тиреоидный статус – у 2 детей; эхокардиографию (ЭХОКГ) у некоторых пациентов. У 3 детей диагноз ИЗЛ был установлен на аутопсии: первичная легочная гипоплазия, врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия (ВАКД), облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией (ОБОП). Диагнозы устанавливали

на основании критериев соответствующих заболеваний [2, 3, 27–34].

Результаты и их обсуждение

Возраст больных на момент установления диагноза составил от 1 суток жизни до 2 лет (до 1 мес – 24 ребенка, 1–6 мес – 34 ребенка, 7–12 мес – 4 ребенка, 1–2 года – 6 детей). У всех пациентов наблюдались объективные клинические симптомы и интерстициальные изменения по данным рентгенологических исследований. У 90% пациентов отмечались респираторные симптомы, у 70%, по данным пульсоксиметрии, была выявлена гипоксемия, о чем свидетельствовал показатель насыщения крови кислородом – сатурация (SatO₂) менее 90%. Наличие

Структура ИЗЛ у наблюдавшихся детей

Группа заболеваний	Нозологические формы	Число детей (n=68)	
		абс.	%
Диффузные нарушения развития легких	Врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия	1	1,5
Нарушения роста легких	Первичная легочная гипоплазия	1	1,5
	Вторичная легочная гипоплазия:	7	10,3
	Легочная гипоплазия при синдроме Жёна	2	2,9
	Легочная гипоплазия при синдроме Эдвардса (трисомия хромосомы 18)	1	1,5
	Легочная гипоплазия при омфалоцеле	1	1,5
	Легочная гипоплазия при неиммунной водянке плода	1	1,5
	Субплевральные кисты при синдроме Дауна (трисомия хромосомы 21)	4	5,9
	Синдром Вильсона–Микити	16	23,4
Специфические состояния неустановленной этиологии	Нэйроэндокринная гиперплазия младенцев	15	22
Дисфункции системы сурфактанта	Мутация гена <i>SFTPB</i> – врожденный дефицит сурфактантного протеина В	1	1,5
	Мутации гена <i>NKX2.1</i> – синдром «мозг–легкие–щитовидная железа»	2	2,9
Расстройства у лиц с нормальной иммунной системой	Постинфекционные процессы – облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией	5	7,4
Расстройства, ассоциированные с системными заболеваниями	Болезнь Нимана–Пика	1	1,5
	Гистиоцитоз из клеток Лангерганса	11	16,2

как минимум 3 из 4 групп признаков, согласно критериям R. Deterding (2007), позволило установить «детский ИЗЛ-синдром» у всех пациентов, а на основании проведенных клинических и лабораторно-инструментальных исследований была уточнена нозология. Частота летальных исходов составила 11,8%. В табл. 2 представлена структура ИЗЛ у наблюдавшихся детей в соответствии с рубриками классификации ИЗЛ ATS (2013). В связи с отсутствием отечественной классификации ИЗЛ у детей в своем исследовании мы использовали данную классификацию.

Гипоплазия легких и ВАКД традиционно относятся к врожденным порокам развития (ВПР). Вместе с тем при гистологическом исследовании у данных пациентов были выявлены не только нарушение гистоархитектоники легочной ткани, но и массивное разрастание интерстиция, что и явилось основанием для отнесения гипоплазий легких к ИЗЛ, группам диффузного нарушения роста и развития легких [3, 7]. Самая ранняя манифестация симптомов и наиболее тяжелый прогноз отмечались у пациентов с ИЗЛ из этих групп. Частота летальных исходов у пациентов этих групп составила 28,6%. У 2 детей диагноз ИЗЛ был поставлен посмертно – ВАКД у доношенной девочки с тяжелым респираторным дистресс-синдромом новорожденных (РДСН) и летальным исходом в возрасте 7 суток жизни [35] и первичная легочная гипоплазия у

недоношенной девочки с гестационным возрастом (ГВ) 26 недель и бронхолегочной дисплазией (БЛД) [3].

Причины вторичных легочных гипоплазий в наших наблюдениях включали синдром Жёна (СЖ, торакоасфиктическая дистрофия) у 7 пациентов, хромосомные аномалии (синдром Эдвардса) у 2 пациентов, омфалоцеле у одного пациента, неиммунная водянка плода у одного пациента.

Среди наших 7 пациентов с СЖ было 2 мальчика и 5 девочек, родившихся на 24–40-й (32±5,9) неделях гестации с массой тела при рождении 485–3480 г (1796±1254), 5 из них были недоношенными. Трое пациентов умерли в возрасте от 5 мес до 1 года 9 мес. Двум пациентам была проведена КТ органов грудной клетки. В неонатальном периоде у всех детей наблюдались дыхательные нарушения, требовавшие проведения респираторной терапии. В качестве инициальной респираторной поддержки всем новорожденным проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с переходом на постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры (НСРАР) в течение 2–33 (16,3±10,2) суток, у 4 пациентов сформировалась тяжелая БЛД. Четверо детей после выписки со II этапа выхаживания нуждались в домашней кислородотерапии, у 3 из них была БЛД. У всех пациентов отмечались частые рецидивирующие респираторные инфекции, явившиеся причиной

повторных госпитализаций с развитием тяжелой дыхательной недостаточности (ДН), требовавшей дополнительной оксигенации, 5 детям ИВЛ проводилась повторно.

Клинически у всех пациентов были обнаружены отставание роста окружности грудной клетки, непропорциональное укорочение конечностей, у 2 детей была выявлена гепатоспленомегалия. По данным антропометрии, рост всех пациентов был ниже 50-го центиля. У наблюдавшихся пациентов с СЖ в любом возрасте окружность головы преобладала над окружностью грудной клетки. У всех детей отмечались гипотрофия II–III степени и задержка темпов психомоторного развития.

На рентгенограммах органов грудной клетки и таза у всех пациентов были выявлены типичные признаки СЖ: узкая грудная клетка, горизонтально расположенные укороченные ребра, высокое расположение ключиц, имеющих вид «велосипедного руля», у одного пациента была обнаружена деформация костей таза и дисплазия обоих тазобедренных суставов.

У 3 детей в неонатальном периоде отмечались явления холестаза, зарегистрированные по данным биохимических анализов крови. По данным ультразвукового исследования, гепатомегалия была обнаружена у 2 пациентов, спленомегалия – у одного, нефрокальциноз – у одного ребенка, что типично для данных больных [28]. По данным ЭХОКГ была зарегистрирована высокая легочная гипертензия у 3 детей, в терапии которой все они получали силденафил, положительно зарекомендовавший себя у детей с легочной гипертензией, осложняющей БЛД [36].

Отнесение СЖ к группе детских ИЗЛ может казаться необычным, однако имеющиеся данные о морфологии легких у больных с данным синдромом позволили включить наблюдавшихся пациентов в исследование, наряду с больными с другими причинами вторичной легочной гипоплазии. Так, при предоперационном обследовании 9 пациентов с СЖ N. Muthialu и соавт. (2014) в легочной ткани посредством КТ были выявлены диспластичные и кистозные изменения, характерные для ИЗЛ [37].

В классификации детских ИЗЛ ATS (2013) отдельно выделяется группа пациентов с хромосомными аномалиями, имеющих структурные нарушения легочной ткани. Как известно, самым частым заболеванием из этой группы является трисомия хромосомы 21 (синдром Дауна, СД). Кроме легочной гипоплазии, при СД встречаются легочные субплевральные кисты (СК), частота которых может достигать 36% [38]. КТ позволяет диагностировать СК у детей с СД без морфологического исследования. Среди наших пациентов было 4 ребенка с СД и бессимптомными СК, диагностированными по данным КТ, у одного из них был врожденный порок сердца (ВПС). Необходимо отметить, что клиническая вариабельность СК зависит от степе-

ни кистозных изменений и сочетания с ВПС. Верификация СК у пациентов с СД представляется очень важной в рамках проведения дифференциального диагноза с ВПР легких, как это имело место у наблюдавшихся нами пациентов.

Синдром Вильсона–Микити (СВМ) – хроническое заболевание легких новорожденных неизвестной этиологии, возникающее в неонатальном периоде и характеризующееся поздним развитием кислородозависимости [27]. Заболевание чаще всего манифестирует на 5–35-й день жизни, хотя в литературе также сообщается о возникновении СВМ у детей в возрасте от 1 дня до 15 нед жизни [29, 39, 40]. Согласно классическому описанию M.G. Wilson и V.G. Mikity (1960), находящему подтверждение и в других наблюдениях, первыми клиническими признаками заболевания являются тахипноэ, цианоз, одышка с втяжением уступчивых мест в области грудины и межреберных промежутков (ретракции), повторные приступы апноэ, в т.ч. сопровождающиеся брадикардией [41]. При СВМ наблюдаются особые рентгенографические изменения (грубые полосовидные уплотнения, исходящие из корней легких, наиболее часто в верхних долях, кистозные изменения – в нижних). Проведение КТ у пациентов с данным заболеванием позволило установить вовлечение в патологический процесс мелких дыхательных путей, о чем свидетельствовали лобарная гиперинфляция, уплотнение перибронховаскулярного и междолевого интерстиция с возникновением обширных паренхиматозных полос, расположенных на периферии легких [42, 43].

Под нашим наблюдением находились 16 детей с СВМ (9 мальчиков и 7 девочек), родившихся на 26–39-й (26,7±2,9) неделе гестации с массой тела при рождении 935–3020 г (1397,5±485,4 г). В неонатальном периоде у 8 детей был диагностирован РДСН, у одного ребенка – пневмония, у 7 пациентов респираторных симптомов до манифестации СВМ не было. В первые 3 нед, в связи с развитием РДСН, 3 ребенка находились на ИВЛ, НСРАР получали 7 пациентов. В возрасте 1–64 (25±16 сут) суток отмечено ухудшение состояния в виде манифестации ДН, появления одышки с втяжением уступчивых мест грудной клетки, цианоза, влажных мелкопузырчатых хрипов и свистящих хрипов в легких. У всех детей регистрировались апноэ. На рентгенограммах органов грудной клетки отмечались умеренная гиперинфляция, интерстициальные изменения в верхних отделах легочных полей в виде тяжей, чередующихся с участками вздутия легочной ткани. Воспалительной инфильтрации на рентгенограммах, островоспалительных изменений в общем клиническом и биохимическом анализах крови не отмечалось.

В связи с развитием ДН дети потребовали проведения кислородотерапии с помощью кислородной маски (4 ребенка), кислородной палатки (10 детей), ИВЛ (2 ребенка). Разрешение

кислородозависимости у детей с СВМ отмечено к возрасту 17–86 ($55 \pm 13,7$) суток. После выписки со II этапа выхаживания одна девочка была госпитализирована повторно в связи с эпизодом апноэ, потребовав ИВЛ в течение 17 сут. Восьми из наблюдавшихся пациентов с СВМ была выполнена КТ легких. На КТ определялись однотипные изменения – грубые уплотнения перибронхиального, периваскулярного и междолевого интерстиция, транспульмональные тяжи, участки «матового стекла», множественные вздутия.

При наблюдении в катамнезе до двухлетнего возраста у большинства детей констатировано выздоровление, рентгенограммы органов грудной клетки нормализовались. У одного ребенка в возрасте 3 лет была диагностирована бронхиальная астма. Одна пациентка прослежена в катамнезе до 17 лет. До 2 лет у ребенка периодически отмечались респираторные симптомы в виде кашля, свистящего дыхания, рецидивы бронхообструктивного синдрома, требовавшего назначения бронхолитиков, ингаляционных стероидов. До трехлетнего возраста девочка часто болела респираторными инфекциями. К 17 годам она имела нормальную толерантность к физическим нагрузкам, респираторные симптомы отсутствовали. Однако при исследовании легочной функции отмечалось умеренное равномерное снижение скоростных и объемных показателей, проба с бронхолитиком была отрицательной. КТ легких указывала на наличие тонкостенных полостей различного размера в обоих легких, расположенных как в толще легочной паренхимы, так и субплеврально. Выявленные изменения расценивались как буллезная эмфизема и связывались с перенесенным СВМ. Данное наблюдение чрезвычайно интересно, так как на сегодняшний день данных по долгосрочным исходам СВМ практически нет. Катамнестическое наблюдение за этой группой больных, возможно, позволило бы в большей степени понять сущность заболевания.

НЭГМ – заболевание неизвестной этиологии, наблюдающееся у детей первых 2 лет жизни, характеризующееся наличием синдрома персистирующего тахипноэ младенцев со средним возрастом начала в 3,8 мес и неспецифических изменений при биопсии легких в виде гиперплазии бомбезин-позитивных нейроэндокринных клеток периферических дыхательных путей. Ведущим патогномичным признаком НЭГМ при проведении КТ является обнаружение паттерна «мозаичной перфузии», затрагивающей как минимум 4 доли легких, уплотнений по типу «матового стекла», которые являются наиболее заметными в средней доле правого легкого и язычковых сегментах. При интерпретации результатов КТ опытными детскими рентгенологами чувствительность и специфичность данных признаков для НЭГМ составляют 78–83 и 100% соответственно, что позволяет поставить данный диагноз, не прибегая к дополнительным методам исследования [2, 3].

Под нашим наблюдением находились 15 пациентов с НЭГМ (13 мальчиков и 2 девочки), 4 из них были недоношенными (ГВ 26–35 нед). Возраст манифестации заболевания составил от 3 нед до 5 мес ($2,9 \pm 1,1$ мес). Диагноз НЭГМ у всех пациентов был подтвержден результатами КТ, на которой обнаруживался симптом «матового стекла» в разных отделах легких с обязательной преимущественной локализацией в средней доле и язычковых сегментах. Клинические симптомы включали тахипноэ от 60 до 100 в минуту и одышку с втяжением уступчивых мест грудной клетки у всех пациентов, непостоянные рассеянные сухие и влажные хрипы при аускультации легких у 12 детей. Несмотря на однотипную клиническую картину в виде персистирующего тахипноэ, у 6 из 15 пациентов показатели SatO_2 были нормальными (96–98%), а у остальных обнаруживалось снижение SatO_2 не ниже 91%. Течение заболевания осложнялось гипотрофией у 8 детей. Заболевание чаще всего протекало волнообразно, с эпизодами ухудшения и относительной стабилизации состояния. 7 пациентам с НЭГМ проводилась кислородотерапия. Основанием для ее назначения явился клинический статус больных, а не данные пульсоксиметрии, назначение кислородотерапии предупреждало развитие гипотрофии.

Терапия НЭГМ, согласно современным представлениям, симптоматическая, эффективность ингаляционных и системных глюкокортикостероидов не доказана [2, 3], однако они часто назначаются в связи с тяжестью клинических симптомов заболевания, как правило, до момента верификации диагноза. Среди наших пациентов системные глюкокортикостероиды получали 7 детей без отчетливого эффекта. По опыту наблюдения больных НЭГМ зарубежными коллегами назначение кислородотерапии данным пациентам, несмотря на нормальные показатели SatO_2 , не являются редкостью. В исследовании V.C. Gomes и соавт. (2013), включавшем 12 детей с НЭГМ, кислородотерапию получали 5 пациентов в течение 1–4 мес. У 6 пациентов из данной серии наблюдений отмечалась недостаточная прибавка в весе, 3 из этих пациентов проводилась кислородотерапия [44].

У всех пациентов 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 публикациях [2, 3, 44].

По контрасту с НЭГМ, заболевания из группы дисфункции системы сурфактанта часто характеризуются неблагоприятным прогнозом и фатальным течением [30]. Подтверждением

этому может служить врожденный дефицит сурфактантного протеина В, диагностированный у одного из детей нашей группы наблюдения, доношенной девочки с тяжелым РДСН, рефрактерным к заместительной терапии препаратами экзогенного сурфактанта (6 введений), длительно находившейся на ИВЛ. Диагноз был подтвержден обнаружением мутации в гене *SFTPB*.

К этой же группе заболеваний относится синдром «мозг–легкие–щитовидная железа» (СМЛЩЖ). СМЛЩЖ – это аутосомно-доминантное заболевание, манифестирующее в раннем детстве, причиной которого являются мутации гена *NKX2.1*, участвующего в развитии одноименных органов. Со стороны нервной системы данные мутации приводят к возникновению таких клинических проявлений, как непрогрессирующая доброкачественная наследственная хорея, генерализованная мышечная гипотония, миоклонус, дистония верхних конечностей, двигательные и вокальные тики, пирамидные нарушения, аномальные саккады, дизартрия, интенционный тремор, психоз. Заболевания щитовидной железы могут варьировать от бессимптомного увеличения уровня тиреотропного гормона до полной агенезии щитовидной железы с развитием врожденного гипотиреоза. Спектр легочных расстройств включает в себя РДСН, рецидивирующие инфекции, острый респираторный дистресс-синдром, а также ИЗЛ [31].

Под нашим наблюдением находились 2 пациента с СМЛЩЖ. Одному пациенту сочетание патологии со стороны нервной системы (задержка моторного развития, атаксический 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 наличие длительной кислородозависимости у рожденного в срок ребенка в сочетании с данными КТ (сочетание симптома «матового стекла» с уплотнением междольковых перегородок – «crazy-paving pattern») потребовало исключения врожденного дефицита белков сурфактанта 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* мутации не были обнаружены, в то время как в гене *NKX2.1* была выявлена мутация с.584G>A (p.Arg195Gln) в гетерозиготном состоянии, подтверждающая диагноз СМЛЩЖ.

Облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией (ОБОП) (синоним: организующаяся пневмония) впервые описан G. Epler в 1985 г. как синдром, характеризующийся клинически симптомами подострого или хрониче-

ского поражения дыхательных путей, патоморфологически – наличием грануляционной ткани в просветах бронхиол, альвеолярных ходах и альвеолах, ассоциированный с инфильтрацией интерстиция и воздушного пространства мононуклеарными клетками и пенистыми макрофагами. Морфологической основой ОБОП является продуктивное воспаление с повреждением эпителия, разрастанием в респираторных бронхиолах и альвеолах грануляционной, а затем соединительной ткани, образование телец Массона. Последние представляют собой микроскопические соединительнотканые узелки, которые выбухают в просвет легочных альвеол в виде полипов, покрытых альвеолярным эпителием. ОБОП может сформироваться в исходе любого вида пневмонии, когда симптомы и рентгенологические изменения сохраняются, несмотря на первоначальное улучшение [45].

Под нашим наблюдением находились 5 детей (все – мальчики) с постинфекционным ОБОП в возрасте от 4 до 13 мес, поступивших на стационарное лечение с инфекциями нижних дыхательных путей и/или респираторными проявлениями (одышка, кислородозависимость). Такие признаки, как сохранение одышки и других симптомов поражения нижних дыхательных путей, инфильтративных изменений на рентгенограммах грудной клетки, их нарастание, затяжное течение пневмонии, несмотря на адекватную антибактериальную терапию, явились основанием для включения в диагностический поиск ОБОП. В ходе проведенного обследования у всех детей были исключены туберкулез, муковисцидоз, врожденные пороки развития легких и бронхов, ВИЧ-инфекция, бронхиальная астма. Диагностировать ОБОП позволила проведенная у 4 детей КТ, выявившая типичные для данного заболевания признаки – наличие двусторонних (реже – односторонних) плотных трапецевидных очагов консолидации субплевральной локализации с положительным симптомом «воздушной бронхограммы» (или без него) в сочетании с зонами «матового стекла». Выявленные изменения регрессировали на фоне проведения системной гормональной терапии. У одного ребенка с фатальным течением заболевания, развитием острого респираторного дистресс-синдрома, ОБОП был диагностирован на аутопсии [32].

В классификации ИЗЛ отдельно выделяют расстройства, ассоциированные с системными заболеваниями. В нашей серии наблюдений у одного пациента была диагностирована болезнь Нимана–Пика [46], у 11 – гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ). ГКЛ – это редкое заболевание кроветворной системы, характеризующееся образованием гранулем в различных органах и тканях с накоплением и пролиферацией дендритных клеток, схожих по морфологическим и иммунологическим признакам с клетками Лангерганса кожи. Поражение легких при ГКЛ в основном характерно для взрослых пациентов,

у которых оно может быть изолированным и часто связано с табакокурением. У детей легочные поражения встречаются реже, в основном в рамках мультисистемной формы, характеризующейся вовлечением жизненно важных органов и часто приводящей к летальному исходу [33]. Частота вовлечения легких при мультисистемной форме ГКЛ составляет 10–25%. Выявить поражения легких при отсутствии симптомов и изменений на рентгенограммах органов грудной клетки позволяет КТ, при проведении которой на ранних стадиях болезни обнаруживают билатеральные мелкие узлы с нечеткими контурами, на поздних стадиях болезни – кисты [47].

У всех пациентов в нашей серии наблюдений отмечалась мультисистемная форма заболевания. Средний возраст манифестации составил 1–19 месяцев (7,1±5,9). Респираторные проявления заболевания отмечались у 6 больных и включали кашель, тахипноэ, ослабленное дыхание, влажные хрипы при аускультации, у 5 пациентов поражение легких протекало бессимптомно. Диагноз поражения во всех случаях был поставлен на основании данных рентгенографии грудной клетки. Основными проявлениями на КТ, выполненной у 7 пациентов, были множественные инфильтративные очаги до 20 мм в диаметре. Кроме того, на КТ были выявлены тонко- и толстостенные кисты и деформация легочного рисунка. У 6 больных поражения легких сопровождались явлениями ДН, которые были купированы на фоне терапии основного заболевания, антибактериальной, противогрибковой терапии, кислородотерапии. У одного ребенка в возрасте 2 мес течение ГКЛ осложнилось развитием высокой легочной гипертензии, протекавшей с реканализацией артериального протока, признаками ишемии миокарда.

Заключение

Как показали результаты проведенного исследования, симптомы, входящие в «детский

ИЗЛ-синдром», с большой долей вероятности позволяют заподозрить диагноз ИЗЛ у детей первых 2 лет жизни.

Установленная в настоящем исследовании структура заболеваний важна для создания регистра детских ИЗЛ. Сравнение данной структуры с зарубежными регистрами больных, страдающих аналогичными заболеваниями [6, 10], демонстрирует их сопоставимость. Вместе с тем, такие заболевания, как СВМ и СМЛЦЖ, не вошедшие в классификацию ATS (2013), уверенно можно отнести к ИЗЛ, учитывая морфологическое, клиническое и рентгенологическое сходство с данной группой заболеваний.

По образному выражению, «не существует редких болезней, существует редкое знание про них». Это утверждение справедливо и в отношении таких редких (орфанных) заболеваний, какими являются детские ИЗЛ. У многих из наблюдавшихся нами пациентов диагноз детского ИЗЛ скрывался под «маской» других болезней – БЛД, ИФА, экзогенного аллергического альвеолита, пневмонии (врожденной, интерстициальной, затяжного течения). Наши данные свидетельствуют о том, что широкое участие в многоцентровых исследованиях может способствовать улучшению диагностики ИЗЛ в будущем и, таким образом, ускорить столь необходимый прогресс в понимании заболеваемости, факторов риска, терапии и исходов различных детских ИЗЛ в нашей стране.

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.

В целом, сотрудничество педиатров, пульмонологов, рентгенологов и патологоанатомов, как продемонстрировало наше, первое в РФ мультицентровое исследование, имеет важнейшее значение для диагностики детских ИЗЛ.

Литература

1. Интерстициальные заболевания легких: Руководство для врачей. М.М. Илькович, А.Н. Кокосов, ред. СПб.: Нормедиздат, 2005: 560.
2. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Зайцева Н.О., Аваян А.А., Крушельницкий А.А., Петрук Н.И., Жданова О.И., Дегтярева Е.А. Редкое интерстициальное заболевание легких – нейроэндокринная гиперплазия младенцев. Педиатрия. 2013; 92 (3): 32–37.
3. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Беляшова М.А., Ашеров И.К. Интерстициальные заболевания легких у младенцев. М.: Изд. РУДН, 2014: 180.
4. Nicholson AG, Kim H, Corrin B, Bush A, du Bois RM, Rosenthal M, Sheppard MN. The value of classifying interstitial pneumonitis in childhood according to defined histological patterns. *Histopathology*. 1998; 33: 203–211.
5. Fan LL, Mullen AL, Brugman SM, Inscore SC, Parks DP, White CW. Clinical spectrum of chronic interstitial lung disease in children. *J. Pediatr*. 1992; 121: 867–872.
6. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, Brody AS, Nogue LM, Trapnell BC, Langston C, et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2007; 176: 1120–1128.
7. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, Dell S, Fan LL, Hamvas A, Hillman BC, 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: 376–394.
8. Fan LL, Kozinetz CA. Factors influencing survival in children with chronic interstitial lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1997; 156 (3 pt 1): 939–942.
9. Fan LL, Kozinetz CA, Deterding RR, Brugman SM. Evaluation of a diagnostic approach to pediatric interstitial lung disease. *Pediatrics*. 1998; 101 (1 pt 1): 82–85.
10. Clement A. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur. Respir. J*. 2004; 24 (4): 686–697.
11. Griese M, Haug M, Brasch F, Freihorst A, Lohse P, von Kries R, Zimmermann T, Hartl D. Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in Germany. *Orphanet. J. Rare Dis*. 2009; 4: 26.

12. Nathan N, Taam RA, Epaud R, 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): 23–29.
14. Kornum JB, Christensen S, Grijota M, Pedersen L, Wogelius P, Beiderbeck A, Sorensen HT. The incidence of interstitial lung disease 1995–2005: a Danish nationwide population-based study. *BMC Pulm. Med.* 2008; 8: 24.
15. Deterding RR. Infants and young children with children's interstitial lung disease. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology.* 2010; 23 (1): 23–31.
16. Clement A, Eber E. Interstitial lung diseases in infants and children. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (3): 658–666.
17. Thomas AQ, Lane K, Phillips JIII, et al. Heterozygosity for a surfactant protein C gene mutation associated with usual interstitial pneumonitis and cellular nonspecific interstitial pneumonitis in one kindred. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (9): 1322–1328.
18. Hamvas A, Deterding RR, Wert SE, et al. Heterogeneous pulmonary phenotypes associated with mutations in the thyroid transcription factor gene *NKX2-1*. *Chest.* 2013; 144 (3): 794–804.
19. Shulenin S, Nogee LM, Annilo T, Wert SE, Whitsett JA, Dean M. *ABCA3* gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (13): 1296–1303.
20. Nogee LM, de Mello DE, Dehner LP, Colten HR. Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328 (6): 406–410.
21. Wert SE, Whitsett JA, Nogee LM. Genetic disorders of surfactant dysfunction. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2009; 12 (4): 253–274.
22. Nogee LM, Dunbar AE III, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (8): 573–579.
23. Guillerman RP. Imaging of childhood interstitial lung disease. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2010; 23 (1): 43–68.
24. Lynch DA, Hay T, Newell JD Jr, Divgi VD, Fan LL. Pediatric diffuse lung disease: diagnosis and classification using high-resolution CT. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1999; 173 (3): 713–718.
25. 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.
26. Deterding R. Evaluating infants and children with interstitial lung disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 28 (3): 333–341.
27. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. М.: Российское респираторное общество, 2008: 18.
28. Овсянников Д.Ю., Степанова Е.В., Беляшова М.А. Торакоасфитическая дистрофия (синдром Жёна). *Педиатрия.* 2015; 94 (4): 69–77.
29. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Крушельницкий А.А., Дегтярева Е.А. Синдром Вильсона–Микити – редкое хроническое заболевание легких новорожденных. *Педиатрия.* 2014; 93 (1): 33–39.
30. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Крушельницкий А.А. Врожденный дефицит белков сурфактанта. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2014; 1 (3): 80–90.
31. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Казюкова Т.В., Самсонович И.Р., Колтунов И.Е., Петряйкина Е.Е. Синдром «мозг–легкие–щитовидная железа». *Педиатрия.* 2015; 94 (1): 86–92.
32. Овсянников Д.Ю., Гитинов Ш.А., Беляшова М.А., Самсонович И.Р., Константинова А.К., Жакота Д.А., Горбунов А.В., Марченков Я.В., Турина И.Е., Кустова О.В., Рогаткин П.С., Корсунский А.А. Облитерирующий бронхиолит с организирующейся пневмонией у детей. *Врач.* 2015; 9: 2–7.
33. Волкова Е.Н., Бронин Г.О., Высоцкая Т.А., Финогенова Н.А., Тиганова О.А., Непокучицкая Н.В., Ковалева О.Л., Тимаков А.М., Фетисова Л.Я., Мотина А.Г., Луговой Л.И., Фукс О.Ю., Мальцева М.А., Томилин И.Я., Чернов В.М., Минков М., Кондратчик К.Л., Румянцев А.Г. Результаты ретроспективного моноцентрового исследования гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей. *Педиатрия.* 2009; 87 (4): 33–40.
34. Vanier MT. Niemann-Pick diseases. *Handb. Clin. Neurol.* 2013; 113: 1717–1721.
35. Федоров И.А., Степанов О.Г., Пушкарева Ю.Э. Врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия легких у новорожденного ребенка. *Вестник Южно-Уральского государственного университета.* 2012; 42: 127–128.
36. Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева Н.О., Шокин А.А. Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией: факторы риска, диагностика, возможности терапии и профилактики. *Педиатрия.* 2013; 92 (5): 32–39.
37. Muthialu N, Mussa S, Owens CM, Bulstrode N, Elliott MJ. One-stage sequential bilateral thoracic expansion for asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune syndrome). *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014; 46 (4): 643–647.
38. Biko DM, Schwartz M, Anupindi SA, Altes TA. Subpleural lung cysts in Down syndrome: prevalence and association with coexisting diagnoses. *Pediatr. Radiol.* 2008; 38: 280–284.
39. Hodgman JE, Mikity VG, Tatter D, Cleland RS. Chronic respiratory distress in the premature infant. Wilson–Mikity syndrome. *Pediatrics.* 1969; 44 (2): 179–195.
40. Cooperman EM. Wilson–Mikity syndrome (pulmonary dysmaturity syndrome). *Can. Med. Assoc. J.* 1969; 100 (19): 909–912.
41. Wilson MG, Mikity VG. A new form of respiratory disease in premature infants. *Am. J. Dis. Child.* 1960; 99: 489–499.
42. Grossman H, Berdon WE, Mizrahi A, Baker DH. Neonatal focal hyperaeration of the lungs (Wilson–Mikity syndrome). *Radiology.* 1965; 85: 409–417.
43. Reittner P, Fotter R, Tillich M, et al. High-resolution CT findings in Wilson–Mikity syndrome: a case report. *Pediatr. Radiol.* 1998; 28: 691–693.
44. Gomes VC, Silva MC, Maia Filho JH, Daltro P, Ramos SG, Brody AS, Marchiori E. Diagnostic criteria and follow-up in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a case series. *J. Bras. Pneumol.* 2013; 39 (5): 569–578.
45. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Хронические бронхолиты у детей и подростков. *Педиатрия.* 2014; 93 (3): 118–124.
46. АшEROва И.К., Усачева О.В., Сурьянинова О.В., Волкова И.Е., Федотова О.П. Интерстициальная болезнь легких как проявление системного заболевания. Верное суждение трудно, опыт обманчив (записки детского пульмонолога). Сб. клинических презентаций из области детской респираторной медицины, посвященный 25-летию работы пульмонологического отделения ГУЗ Ярославской области «Детская клиническая больница № 1». Ярославль: Аверс Плюс, 2014: 38–43.
47. Новичкова Г.А., Масчан М.А. Поражение легких при гистиоцитозах. В кн.: Розина Н.Н., Мизерницкий Ю.Л. Редкие заболевания легких у детей. М.: ИД Медпрактика-М, 2015: 147–157.