

М.А. Беляшова¹, Д.Ю. Овсянников^{1,2,3}, И.К. Ашерова⁴, С.В. Зайцева⁵,
Е.В. Бойцова⁶, С.В. Старевская^{6,7,8}, Н.И. Петрук^{1,3}, Н.А. Бондаренко^{1,3},
М. Даниэл-Абу¹, Ш.А. Гитинов^{1,3}, Л.В. Пушко¹, О.В. Алексеева¹, О.В. Быстрова¹,
О.П. Артюков¹, Т.В. Брилькова¹, С.М. Семятов¹, А.Г. Куриленкова¹, Е.С. Чучина¹,
О.И. Жданова³, И.Е. Колтунов^{1,2}

НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ МЛАДЕНЦЕВ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СЕРИЯ НАБЛЮДЕНИЙ

¹Российский университет дружбы народов Министерства образования и науки РФ, Москва; ²Морозовская городская детская клиническая больница ДЗМ, Москва; ³Детская инфекционная клиническая больница № 6 ДЗМ, Москва; ⁴Детская клиническая больница № 1, г. Ярославль; ⁵Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, Москва; ⁶Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург; ⁷Детская городская больница № 19 им. К.А. Раухфуса, Санкт-Петербург; ⁸Северо-Западный государственный медицинский университет им. акад. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, РФ



Нейроэндокринная гиперплазия младенцев (НЭГМ) – редкое заболевание неизвестной этиологии, наблюдающееся у детей первых 2 лет жизни, характеризующееся наличием синдрома персистирующего тахипноэ и неспецифических изменений при биопсии легких в виде гиперплазии бомбезин-позитивных нейроэндокринных клеток периферических дыхательных путей. Приведены данные о патогенезе, клинической, морфологической и имидж-диагностике данного редкого заболевания легких. В статье представлены данные о наблюдениях за 26 пациентами с НЭГМ.

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

Цит.: М.А. Беляшова, Д.Ю. Овсянников, И.К. Ашерова, С.В. Зайцева, Е.В. Бойцова, С.В. Старевская, Н.И. Петрук, Н.А. Бондаренко, М. Даниэл-Абу, Ш.А. Гитинов, Л.В. Пушко, О.В. Алексеева, О.В. Быстрова, О.П. Артюков, Т.В. Брилькова, С.М. Семятов, А.Г. Куриленкова, Е.С. Чучина, О.И. Жданова, И.Е. Колтунов. Нейроэндокринная гиперплазия младенцев: обзор литературы и серия наблюдений. Педиатрия. 2018; 97 (2): 68–76.

М.А. Belyashova¹, D.Yu. Ovsyannikov^{1,2,3}, I.K. Asherova⁴, S.V. Zaitseva⁵,
E.V. Boytsova⁶, S.V. Starevskaya^{6,7,8}, N.I. Petruk^{1,3}, N.A. Bondarenko^{1,3},
M. Daniel-Abu¹, Sh.A. Gitinov^{1,3}, L.V. Pushko¹, O.V. Alekseeva¹, O.V. Bystrova¹,
O.P. Artukov¹, T.V. Brylkova¹, S.M. Semyatov¹, A.G. Kurilenkova¹, E.S. Chuchina¹,
O.I. Zhdanova³, I.E. Koltunov^{1,2}

NEUROENDOCRINE HYPERPLASIA OF INFANCY: LITERATURE REVIEW AND SERIES OF OBSERVATIONS

¹People's Friendship University of Russia, Moscow; ²Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow; ³Children's clinical hospital of infectious diseases № 6, Moscow; ⁴Children's Clinical Hospital № 1, Yaroslavl; ⁵Moscow State

Контактная информация:

Беляшова Мария Александровна – к.м.н., асс. каф. педиатрии Российского университета дружбы народов
Адрес: Россия, 117198, г. Москва,
ул. Миклухо-Маклая, 6
Тел.: (499) 236-11-52, E-mail: belyashova@gmail.com
Статья поступила 27.11.17,
принята к печати 16.03.18.

Contact Information:

Belyashova Maria Aleksandrovna – Ph.D., associate prof. of Pediatrics Department, People's Friendship University of Russia
Address: Russia, 117198, Moscow,
Miklukho-Maklaya str., 6
Tel.: (499) 236-11-52, E-mail: belyashova@gmail.com
Received on Nov. 27, 2017,
submitted for publication on Mar. 16, 2018.

Neuroendocrine hyperplasia of infancy (NEHI) is a rare disease of unknown etiology, which is observed in children of the first 2 years of life, characterized by persistent tachypnea syndrome and such nonspecific changes in lung biopsy as hyperplasia of bombesin-positive neuroendocrine cells of the peripheral respiratory tract. The article provides data on pathogenesis, clinical, morphological and image-diagnostics of this rare lung disease. It also presents data on observations of 26 patients with NEHI.

Keywords: children, neuroendocrine hyperplasia of infancy, interstitial lung diseases, diagnosis, computed tomography.

Quote: M.A. Belyashova, D.Yu. Ovsyannikov, I.K. Asherova, S.V. Zaitseva, E.V. Boytsova, S.V. Starovskaya, N.I. Petruk, N.A. Bondarenko, M. Daniel-Abu, Sh.A. Gitinov, L.V. Pushko, O.V. Alekseeva, O.V. Bystrova, O.P. Artukov, T.V. Brylkova, S.M. Semyatov, A.G. Kurilenkova, E.S. Chuchina, O.I. Zhdanova, I.E. Koltunov. Neuroendocrine hyperplasia of infancy: literature review and series of observations. *Pediatrics*. 2018; 97 (2): 68–76.

Нейроэндокринная гиперплазия младенцев (НЭГМ, синоним: нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев) – заболевание неизвестной этиологии, наблюдающееся у детей первых 2 лет жизни, характеризующееся наличием синдрома персистирующего тахипноэ с нетяжелой дыхательной недостаточностью (ДН) и неспецифических изменений при биопсии легких в виде гиперплазии бомбесин-позитивных нейроэндокринных клеток периферических дыхательных путей (ДП).

Заболевание впервые было описано в 2001 г. R.R. Deterding и соавт. [1]. В 2005 г. те же авторы сообщили уже о серии наблюдений за 15 пациентами, в клинической картине у которых отмечались персистирующее тахипноэ, мелкопузырчатые хрипы и гипоксемия. Из 15 пациентов большинство (12) родились доношенными. Первоначально у всех детей предполагали транзиторное тахипноэ новорожденных. Ни у одного ребенка не было отягощенного семейного анамнеза по интерстициальным заболеваниям легких (ИЗЛ). Всем пациентам была проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, на которой отмечались повышенная прозрачность и рисунок по типу «матового стекла». При биопсии легких были выявлены минимальные интерстициальные изменения, умеренная гиперплазия гладкой мускулатуры бронхов, увеличение количества макрофагов; при гистологическом исследовании – увеличение числа легочных нейроэндокринных клеток, содержащих бомбесин и серотонин, что и дало название болезни. Ни у кого из детей не наблюдалось неблагоприятного исхода заболевания [2].

Распространенность заболевания неизвестна, описываются отдельные случаи или небольшие серии наблюдений. В МКБ 10-го пересмотра НЭГМ, как и другие ИЗЛ, относят к разделу «другие болезни дыхательных путей, преимущественно поражающих интерстиций», код НЭГМ J84.841 [3]. В классификации детских ИЗЛ Американского торакального общества 2013 г. НЭГМ входит в группу интерстициальных заболеваний, наиболее распространенных в младенчестве [4].

Этиология, патогенез, патоморфология.

Этиология НЭГМ до настоящего времени неизвестна, патогенез заболевания недостаточно изучен. Эпителий ДП человека содержит высокоспециализированные легочные нейроэндокринные клетки (НЭК), являющиеся компонентом APUD-системы (amine precursor uptake and decarboxylation), так как НЭК, расположенные в разных органах, обладают одинаковым механизмом синтеза биогенных аминов и пептидных гормонов. Располагаются НЭК либо одиночно, либо в виде скоплений – нейроэпителиальных телец [5]. Данные клетки продуцируют биологически активные вещества (бомбесин, серотонин, кальцитонин, хромогранин А, вазоактивный интестинальный пептид и др.). Продукты НЭК играют определенную роль в бронхоконстрикции, регуляции секреции подслизистых желез, обладают вазоактивными, трофическими и иммуномодулирующими свойствами, а также способствуют дифференцировке эпителия и гладких мышц во время созревания легких, пролиферации фибробластов, экспрессии цитокинов альвеолярными макрофагами. У развивающегося плода и новорожденного НЭК значительно больше, чем у взрослого. В легких взрослых людей НЭК встречаются редко. У плода и новорожденного число НЭК уменьшается от более крупных к более мелким ветвям бронхов. Чаще всего НЭК обнаруживают в слизистой оболочке субсегментарных бронхов, что, как полагают, необходимо для регуляции распределения воздуха в легких. Располагаясь в толще эпителия, НЭК способны улавливать изменения газового состава воздуха, в последующем осуществляя паракринную регуляцию. Главным стимулом для секреции биологически активных пептидов из НЭК является гипоксия [6, 7].

Наиболее распространенными НЭК периферических ДП являются бомбесин-позитивные клетки, выявляемые с помощью иммуногистохимических методов. Эти клетки достигают пика своего развития к середине беременности; после рождения их число быстро снижается, к 12 месяцам достигая уровня, наблюдающегося у взрослых [8]. Таким образом, полагают, что

НЭГМ представляет собой нарушение процесса физиологического регресса этих клеток.

Обсуждаются такие возможные функции системы НЭЖ в онтогенезе, как модуляция роста легких плода, дифференцировка ДП, участие в адаптации новорожденных при рождении. После рождения данные клеточные элементы могут составлять пул легочных стволовых клеток, который играет важную роль в регенерации эпителия ДП [9]. Существуют серьезные данные, позволяющие полагать, что нейроэпителиальные тельца функционируют как кислород-чувствительные клетки ДП, реагируя на гипоксию. Тем не менее функция нейроэпителиальных телец в процессах неонатальной адаптации и при хронических заболеваниях легких окончательно не выяснена [10, 11].

До сих пор неясно, представляет ли собой НЭГМ врожденную генетически обусловленную аномалию ДП, или же она возникает вторично и индуцируется предшествующим повреждением легких, влиянием окружающей среды или хронической гипоксии. Наличие родственников с теми же аномалиями у группы исследуемых детей позволяет предложить генетический компонент, хотя также возможно влияние окружающей среды. Большое количество пациентов имеют в анамнезе респираторные вирусные заболевания до начала клинических проявлений НЭГМ. Возможно, острые респираторные вирусные инфекции выступают в качестве триггера, обостряющего ранее существовавший субклинический процесс, а может быть это совершенно не связанные между собой события. Поскольку многие из этих пациентов проживали в высокогорной местности (Денвер, штат Колорадо, США), также обсуждалось потенциальное воздействие высоты и гипоксической среды в индукции нейроэндокринной гиперплазии. Однако пациенты с НЭГМ на данный момент были выявлены во многих районах США и по всему миру, как в невысоких, так и в высокогорных районах [12].

Дискуссионным вопросом остается нозологическая самостоятельность морфологических изменений при НЭГМ. Существует целый ряд заболеваний, ассоциированных с увеличением числа НЭЖ дыхательных путей. К ним относятся бронхолегочная дисплазия (БЛД) [13], муковисцидоз [14], вторичная гипоплазия легких при врожденной диафрагмальной грыже [15] и панацинарная (диффузная) эмфизема [16]. Кроме того, увеличение числа и аномалии распределения НЭЖ в эпителии ДП могут быть ассоциированы с проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [14], острыми повреждениями легких, проживанием в высокогорных районах, воздействием дыма [17] и синдромом внезапной младенческой смерти [18]. Увеличение числа НЭЖ также было описано ранее при синдроме Вильсона-Микити [19]. Можно предположить, что одышка, имеющая место и при перечисленных заболеваниях, в т.ч. связана с нейроэндокринной клеточной гиперплазией, обнаруживаемой в ДП.

Клиническая картина и диагностика. Для НЭГМ типичной является клиническая манифестация на первом году жизни (средний возраст начала заболевания – 3,8 мес). При этом у здорового до этого младенца появляются симптомы поражения нижних ДП или ИЗЛ, включающие тахипноэ, втяжение уступчивых мест в области грудины и межреберных промежутков (ретракции), влажные хрипы и гипоксемия, не достигающая, как правило, степени кислородозависимости. Кашель и сухие хрипы при НЭГМ встречаются редко [1, 2]. Бронхообструктивный синдром и свистящие хрипы (wheezing) для НЭГМ не характерны. Как известно, до 3 месяцев жизни критерием тахипноэ является частота дыхательных движений (ЧДД) более 60 в мин, в возрасте от 3 месяцев до года этим критерием является частота 50 в мин. Вероятно, с этим можно связать указанные сроки манифестации заболевания, когда родители, родственники или врачи обращают внимание на тахипноэ у грудного ребенка. У пациентов отсутствуют какие-либо другие известные сердечно-сосудистые, иммунопатологические, генетические или другие установленные заболевания, которые могли бы вызвать перечисленные респираторные симптомы [2]. У 70% пациентов с НЭГМ обнаруживали увеличение переднезаднего размера грудной клетки. Заболевание чаще возникает у мальчиков. У детей с НЭГМ отмечаются высокая частота острых респираторных заболеваний, задержка роста и низкая прибавка массы тела, также возможна необходимость в дополнительной оксигенации. Заболеваний, требующих интубации при рождении, у больных, развивших впоследствии НЭГМ, описано не было [20].

Рентгенографическое исследование грудной клетки обычно выявляет вздутие легких, характеризующееся увеличением размера легких, повышением прозрачности легочных полей и обеднением легочного рисунка, изменения, подобные наблюдающимся при остром бронхолите [2].

Ведущим патогномичным признаком НЭГМ при проведении КТ органов грудной клетки является обнаружение паттерна «мозаичной перфузии» – чередования участков обеднения легочного рисунка и затрагивающих как минимум 4 доли легких уплотнений по типу «матового стекла», которые являются наиболее заметными в средней доле правого легкого и язычковых сегментах левого легкого. При интерпретации результатов КТ опытными детскими рентгенологами чувствительность и специфичность данных признаков для НЭГМ составляют 78–83 и 100% соответственно [20]. В исследовании A.S. Brody и соавт. (2010) КТ 23 детей с гистологически подтвержденной НЭГМ анализировали два независимых рентгенолога, обнаружив следующие находки (в скобках указано число больных с данным симптомом по версии каждого из них): затемнения по типу «матового стекла» (22/23), «воздушные ловушки» (6/7), консолидация (4/4), линейные или ретикулярные затемнения

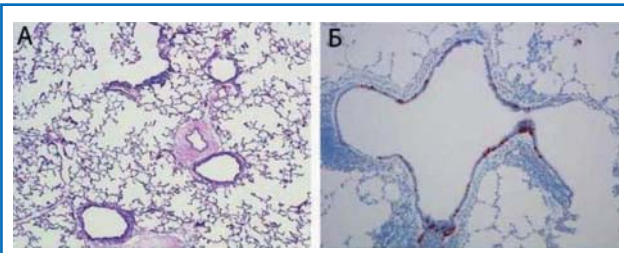


Рис. 1. Гистологическое исследование легких у пациентов с НЭГМ: а – образцы биопсии из язычковых сегментов легкого выявляют минимальные изменения ДП, ассоциированные с лимфоидной тканью, и фокальное растяжение альвеолярных ходов (окраска гематоксилином и эозином), ув. 100; б – иммуногистохимическое исследование, направленное на выявление бомбесина, демонстрирует высокую долю НЭЖ в ДП, а также увеличение числа нейроэпителиальных телец (верхняя правая часть), ув. 400 [12].

(1/2), утолщение стенки бронхов (0/1), бронхоэктазы (1/1), узелки (1/0), «сотовое» легкое (0/1), утолщение междольковых перегородок (0/1).

В отличие от многих других форм детских ИЗЛ, специфическим диагностическим методом для НЭГМ можно считать КТ. Подтверждающая биопсия для пациентов с классической клинической картиной и характерными рентгенологическими данными необязательна [21]. Вместе с тем, диагноз не может быть исключен посредством рентгенографического исследования и может вызывать затруднения при наличии сочетанных нарушений. Так, например, при наличии сопутствующей инфекции нижних ДП характер распределения затемнений по типу «матового стекла» является нетипичным [20]. Рентгенограммы всегда выявляют повышение воздушности (гиперинфляцию) легочной ткани, которое часто расценивается как проявление острого бронхолита. Учитывая эти проблемы, а также редкость НЭГМ, следует отметить, что биопсия может быть показана при наличии характерных, клинически значимых респираторных симптомов в отсутствие патогномичных признаков при проведении КТ.

При проведении гистологического исследования участков легочной ткани пациентов с НЭГМ при окраске гематоксилином и эозином образцы практически соответствуют норме, но иногда могут наблюдаться увеличение числа свободных альвеолярных макрофагов, умеренная гиперплазия гладких мышц и светлых (по гистологической классификации) эпителиальных клеток. Патогномичным признаком НЭГМ является увеличение числа бомбесин-положительных клеток ДП (рис. 1). Оно может выявляться и у здоровых людей, но верхняя граница нормы составляет 5% эпителиальных клеток [2, 12].

Таким образом, диагноз НЭГМ можно подтвердить с помощью иммуногистохимического исследования, которое выявляет увеличение общего числа НЭЖ дыхательных путей и увеличение числа НЭЖ по отношению к общему числу клеток ДП. Абсолютными критериями верификации диагноза на основании биопсии легких являются следующие: 1) НЭЖ присутствуют более чем в 75% биопсийного материала

ДП; 2) НЭЖ составляют $\geq 10\%$ от общего числа эпителиальных клеток ДП хотя бы в одной бронхиоле; 3) увеличение числа и/или размера нейроэпителиальных телец; 4) другие сочетанные патологические процессы исключены [12].

Для диагностики НЭГМ был предложен алгоритм, представленный на рис. 2, включающий варианты инвазивной и неинвазивной диагностики.

В работе P.R. Hounin и соавт. (2015) были представлены данные об изменении показателей функции внешнего дыхания (ФВД) при обострении НЭГМ. Авторы сообщают, что во время обострения НЭГМ форсированная жизненная емкость легких уменьшается, а на рентгенограммах органов грудной клетки и при исследовании ФВД регистрируются «воздушные ловушки» [23].

НЭГМ следует дифференцировать с инфекционными заболеваниями нижних ДП, прежде всего острым бронхолитом, бронхиальной астмой, аномалиями развития ДП, аспирацией вследствие гастроэзофагеального рефлюкса, аспирацией инородных тел, муковисцидозом, первичной цилиарной дискинезией, иммунодефицитными состояниями и врожденными пороками сердца (ВПС) [24, 25]. Кроме того, в ряде случаев необходимо включить в диагностический поиск другие детские ИЗЛ, например, легочную гипоплазию, легочный интерстициальный гликогеноз, врожденный дефицит сурфактантных протеинов [24, 26–29].

НЭГМ и бронхолит: сложные взаимоотношения. Сложным является вопрос о взаимоотношении между НЭГМ, гипоксемией и обструкцией мелких ДП, наблюдаемой при данном заболевании [2]. L.R. Young и соавт. (2011) была установлена корреляция между степенью гиперплазии НЭЖ и степенью обструкции мелких ДП [30]. Исследование ФВД при НЭГМ демонстрирует повышение соотношения остаточный объем легких (ООЛ)/общая емкость легких (ОЕЛ), сни-



Рис. 2. Алгоритм диагностики НЭГМ [адапт. по 22].

НЭГМ – нейроэндокринная гиперплазия младенцев; ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких; АТ – антитела.

жение объема форсированного выдоха за 0,5 с (ОФВ 0,5) и нормальное соотношение ОФВ 0,5/форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) [31]. В ретроспективном исследовании G.S. Kerby и соавт. (2013), включавшем 15 пациентов с гистологически подтвержденной НЭГМ, 22 пациента с клиническим диагнозом НЭГМ и 20 больных группы контроля, у больных первых двух групп по сравнению с контрольной группой были выявлены статистически значимые снижение ОФВ 0,5 ($p < 0,01$) и функциональной остаточной емкости легких (ФОЕЛ) ($p < 0,01$). При проведении флуометрии спокойного дыхания отмечались низкие значения ФОЕЛ, мгновенной объемной скорости MOC_{25} , MOC_{25-75} , ОФВ 0,5. Отношение ОФВ 0,5/ФОЕЛ было также снижено по сравнению с контролем. Все легочные объемы были повышены за исключение ОЕЛ, особенно отличались от контроля значения отношения ООЛ/ОЕЛ, повышение которого является признаком «воздушной ловушки» [32].

В оригинальном исследовании R.R. Deterling (2005) из 15 больных с НЭГМ свистящие хрипы (wheezing) отмечались у 5 детей, в 3 случаях они были расценены как случайная находка, при этом в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у одного ребенка был обнаружен риновирус, у 4 детей был диагностирован гастроэзофагеальный рефлюкс (независимо от наличия бронхообструктивного синдрома) [2]. Вместе с тем в последующих публикациях сообщается об отсутствии свистящих хрипов у пациентов с НЭГМ [22]. Выявляемые у пациентов с НЭГМ свистящие хрипы чаще всего ассоциированы с респираторной инфекцией нижних ДП.

При НЭГМ в биоптатах легкого не находят воспалительных клеток, а в анализах БАЛ не обнаруживалось достаточного количества провоспалительных цитокинов, что с уверенностью могло свидетельствовать о воспалительной этиологии данного заболевания в ее традиционном варианте [33]. Именно в связи с этим обстоятельством при НЭГМ неэффективны стероиды. Вместе с тем некоторые авторы не отрицают возможность развития этого заболевания как вторичного ответа на предшествующие повреждения легких в виде постинфекционного иммунопатологического процесса или как результат аспирации [34]. Альтернативной причиной неэффективности стероидов может быть органическое сужение терминальных, респираторных бронхиол, и без того узких у младенцев, за счет гиперплазии НЭЖ.

В этиологической классификации бронхиолитов у взрослых выделяется отдельная форма заболевания – гиперплазия НЭЖ с бронхиолярным фиброзом. Вероятность таких морфологических изменений связана со способностью бомбензина стимулировать функцию фибробластов с развитием перибронхиального фиброза [35]. Однако это не относится к НЭГМ – обнаружение лимфоцитарного бронхиолита, значимого фиброза ДП (констриктивный или облитерирующий бронхиолит) или других интерстициаль-

ных изменений исключает диагноз НЭГМ [12]. Сопоставление КТ и гистологической картины НЭГМ и облитерирующего бронхиолита приводится L.R. Young и соавт. (2011). Если при НЭГМ отмечались картина «матового стекла» с локализацией в средней доле правого легкого и язычковых сегментах левого, минимальные неспецифические гистологические изменения, то при облитерирующем бронхиолите КТ с высоким разрешением демонстрировала неравномерность пневматизации и неомогенность перфузии, бронхоэктазы, а биопсия – ремоделирование бронхиол с сужением ДП. Число бомбензин-позитивных НЭЖ при заболеваниях, альтернативных НЭГМ, но сопровождающихся гиперплазией НЭЖ (бронхолегочная дисплазия, бронхиолиты, легочная гипертензия, врожденная кистозная аденоматозная мальформация), как было показано авторами, ниже по сравнению с НЭГМ [30].

Терапия и исходы. В серии наблюдений V.C. Gomes и соавт. (2013) у детей с наиболее тяжелым течением заболевания проводилась терапия системными кортикостероидами, однако не было получено значимого клинического ответа на данную терапию, состояние пациентов оставалось прежним. Улучшение наступало не в результате проводимого лечения, а только с течением времени. Поскольку в патогенезе НЭГМ отсутствует компонент воспаления, пациентам не показаны противовоспалительные препараты. Терапия бронходилататорами у данных пациентов также неэффективна [22]. Назначения кортикостероидов, как системных, так и ингаляционных, у больных НЭГМ необходимо избегать в связи с неэффективностью и возможными побочными эффектами. В настоящее время нет консенсуса по терапии НЭГМ, ведение пациентов с данным заболеванием, как правило, включает дополнительную оксигенацию продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких лет, адекватное питание, иммунизацию против респираторных патогенов и лечение рецидивирующих острых респираторных инфекций [25, 36].

Несмотря на персистирующие симптомы и гипоксемию, у пациентов с НЭГМ наблюдается медленное улучшение состояния, обычно симптомы НЭГМ регрессируют к 4-летнему возрасту. Важно отметить, что на сегодняшний день не было зарегистрировано ни одного случая декомпенсации ДН или смертельного исхода, связанных с НЭГМ. Данный признак положительным образом отличает НЭГМ от других детских ИЗЛ, при которых показатель летальности достигает 30% [37].

Вместе с тем существует предположение, что НЭГМ может оказать влияние на будущее развитие легких и респираторной патологии. Интересно, что при описании взрослой формы нейроэндокринной гиперплазии, так называемой идиопатической диффузной гиперплазии НЭЖ, наблюдались диффузная гиперплазия и дисплазия НЭЖ, множественные карциноидные

островки в легких и облитерирующий бронхиолит. Как правило, идиопатическая диффузная гиперплазия НЭЖ у взрослых манифестирует длительным кашлем и одышкой при физической нагрузке [38]. Диффузная идиопатическая гиперплазия НЭЖ расценивается как преинвазивное поражение легких, предопухоловое состояние, которое может предшествовать развитию карциноидных опухолей [39]. До сих пор не выяснено, связана ли НЭЖМ с этим заболеванием или она является ранним проявлением этого взрослого расстройства. Очевидно, что для решения этих вопросов необходимы долгосрочные клинические наблюдения. В то же время показано, что гиперинфляция у больных НЭЖМ на рентгенограммах органов грудной клетки может сохраняться до подросткового возраста, хотя к дошкольному возрасту дети перестают быть кислородозависимыми [33, 40]. А. Bush и А. G. Nicholson (2009) наблюдали трансформацию НЭЖМ в заболевание, напоминающее хронический констриктивный бронхиолит, у ребенка старшего возраста, диагностированный на основании КТ органов грудной клетки высокого разрешения (из-за отказа семьи от биопсии), с поздним развитием кислородозависимости. Также описывается рецидивирующее течение заболевания, зависимость от кислорода может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет. По мнению авторов, необходимо рекомендовать инвазивные методы диагностики в тех случаях, когда их проведение возможно, для того, чтобы состояние детей с данным редким заболеванием тщательно отслеживалось [41].

Собственные наблюдения

Под нашим наблюдением в рамках первого многоцентрового исследования эпидемиологии ИЗЛ у детей первых 2 лет жизни в Российской Федерации, завершено в 2015 г. [42], а также после его окончания, находились 26 пациентов с НЭЖМ – 20 мальчиков (77%) и 6 девочек (23%), родившихся с гестационным возрастом 24–40 (медиана (Me) – 40, интерквартильный размах (ИКР) – 39–40) нед с массой тела при рождении 880–3800 г (Me – 3175,0, ИКР – 2690–3550), 4 ребенка были недоношенными (16%), из них один пациент с экстремально низкой массой тела, 3 – с низкой массой тела при рождении. В семейном анамнезе отсутствовали данные о хронических заболеваниях легких, в т.ч. интерстициальных, у родственников пациентов. До поступления под наблюдение ряду пациентов ставились ошибочные диагнозы: «интерстициальная пневмония», «экзогенный аллергический альвеолит (гиперсенситивный пневмонит)», «облитерирующий бронхиолит», «острый бронхиолит», хотя один ребенок в дебюте заболевания перенес подтвержденный респираторно-синцитиальный вирусный бронхиолит, либо было диагностировано ИЗЛ неуточненное. У всех пациентов были проанализированы следующие данные: анамнез жизни, анамнез и течение заболевания, результаты лабораторно-

инструментальных обследований, проводимая терапия (см. таблицу). Лабораторное и инструментальное обследование пациентов включало общий клинический и биохимический анализы крови, определение показателей насыщения гемоглобина кислородом (периферическая сатурация, SpO₂), обзорную рентгенографию и КТ органов грудной клетки, эхокардиографию с определением систолического давления в легочной артерии. При описании КТ органов грудной клетки использовали признаки, включенные в алгоритм, предложенный в 2010 г. A.S. Brody и соавт. [20].

Возраст манифестации заболевания составил от 3 нед до 6 мес (3,2±1,4 мес). Клинические симптомы включали тахипноэ от 60 до 100 в мин, одышку с втяжением уступчивых мест грудной клетки у всех пациентов, непостоянные влажные хрипы/крепитацию при аускультации легких, при этом у ряда больных крепитация выслушивалась лучше по передней поверхности грудной клетки, по сравнению с задней, белково-энергетическую недостаточность (БЭН, гипотрофию) (рис. 3).

Несмотря на однотипную клиническую картину в виде персистирующего тахипноэ, у 16 из 26 пациентов показатели SpO₂ составили выше 92%, а у остальных обнаруживалось снижение SpO₂ ниже данного значения, при этом лишь у одного ребенка показатель SpO₂ был ниже 90% (во время острого бронхиолита). Несоответствие степени тахипноэ и одышки субнормальным или нормальным показателям SpO₂ является характерной особенностью НЭЖМ. Течение заболевания осложнялось развитием БЭН I степени у 15 детей (65%).

На рентгенограммах органов грудной клетки у всех пациентов с НЭЖМ определялась генерализованная гиперинфляция (рис. 4). Всем пациентам была проведена КТ, на которой обнаруживали паттерн «мозаичной перфузии», затрагивающий как минимум 4 доли легких, симптом «матового стекла» в разных отделах легких с обязательной и преимущественной локализацией в передних отделах, средней доле правого легкого и язычковых сегментах левого легкого. У большинства детей отмечалась периферическая локализация изменений в легких, у некоторых – центральная. Кроме данного патогномичного для НЭЖМ признака, у ряда детей

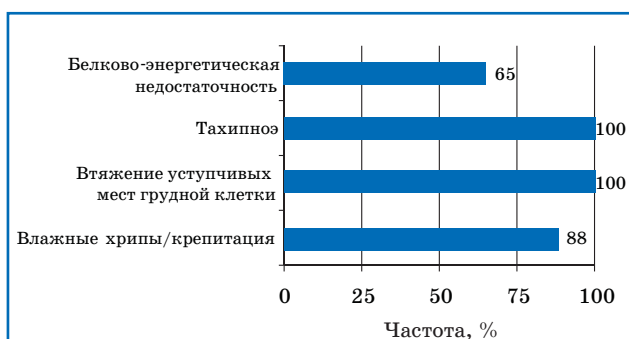


Рис. 3. Частота симптомов у наблюдаемых пациентов с НЭЖМ.

Характеристика наблюдаемых пациентов с НЭГМ

№	Пол	ГВ	ВМ	Клинические проявления				SpO ₂ , %	Терапия		
				Тахипноэ	Ретракции	Хрипы	БЭН		Оксигенотерапия	Системные ГКС	ИГКС
1	М	32	1 мес 3 нед	+	+	-	-	93-94	+	-	-
2	М	35	3 нед	+	+	-	-	95-96	-	-	+
3	М	40	3,5 мес	+	+	+	+	94-96	+	-	+
4	М	40	3 мес	+	+	+	+	93-94	+	+	+
5	М	40	2 мес	+	+	-	+	94-95	-	+	+
6	М	40	4 мес	+	+	+	-	90-95	+	-	+
7	М	40	5 мес	+	+	+	+	94-96	-	-	+
8	М	40	3 мес	+	+	+	-	91-94	+	-	+
9	М	30	2 мес	+	+	+	+	98	-	-	+
10	М	39	4 мес	+	+	+	-	94	-	+	+
11	Ж	28	2 мес	+	+	+	-	92	+	+	+
12	М	39	3 мес	+	+	±	-	93	+	+	+
13	М	38	1 мес	+	+	+	+	91	-	-	+
14	М	39	4 мес	+	+	+	+	92	-	+	+
15	Ж	39	2 мес	+	+	+	+	94	-	+	+
16	Ж	40	3 мес	+	+	+	+	93	-	-	+
17	М	40	4 мес	+	+	+	+	90-94	-	+	+
18	Ж	40	3 мес	+	+	+	+	95	-	+	+
19	М	41	3 мес	+	+	+	+	92-95	+	+	+
20	М	40	6 мес	+	+	+	-	93	+	-	+
21	М	40	6 мес	+	+	+	+	82-86	+	-	+
22	М	39	4 мес	+	+	+	-	92-95	-	-	+
23	М	38	4 мес	+	+	+	-	92-95	-	-	+
24	М	40	5 мес	+	+	+	-	91-93	-	+	+
25	Ж	39	5 мес	+	+	+	+	94-96	-	+	+
26	Ж	39	6 мес	+	+	+	+	92-97	+	+	+

ГВ – гестационный возраст, нед; ВМ – возраст манифестации; БЭН – белково-энергетическая недостаточность; SpO₂ – уровень периферической сатурации (насыщения) крови кислородом; ГКС – глюкокортикостероиды; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды.

обнаруживались участки консолидации (уплотнения легочной ткани за счет заполнения альвеол содержимым) легочной ткани. Характерная КТ-картина, наряду с клиническими симптомами, наличие персистирующих тахипноэ, одышки, крепитирующих хрипов без выраженной гипоксемии позволили диагностировать НЭГМ, исключив альтернативные заболевания. При проведении эхокардиографии данных за ВПС, легочную гипертензию не было получено ни у одного ребенка.

У всех пациентов заболевание протекало волнообразно, с эпизодами ухудшения в виде нарастания ДН (при присоединении респираторных инфекций, в т.ч. требуя лечения в условиях стационара) и относительной стабилизации состояния. 11 (42%) пациентам с НЭГМ проводилась кислородотерапия, в т.ч. домашняя 4 пациентам. Основанием для ее назначения явился уровень SpO₂ < 93%, а также клинический статус больных, характеризовавшийся усилением ДН, например, во время острого бронхоолита, или испытывавших затруднения при кормлении из-за одышки. При назначении дополнительной оксигенации таким пациентам отмечалось улучшение темпов прибавки массы тела, на фоне терапии купировалась БЭН. Кроме того,



Рис. 4. Рентгенограмма органов грудной клетки ребенка с НЭГМ: вздутие грудной клетки.

до поступления под наше наблюдение лечение детей с НЭГМ включало назначение ингаляционных ГКС у 25 пациентов, системных ГКС у 13 больных, что сопоставимо с частотой назначения ГКС данным больным за рубежом [22]. Вместе с тем эффекта от данной терапии не было получено и препараты были отменены. Также не показали эффекта и ингаляционные бронходилататоры, назначавшиеся некоторым пациентам.

У одного ребенка с НЭГМ одновременно была бронхолегочная дисплазия (БЛД) легкой степени тяжести, однако на момент манифестации НЭГМ в возрасте 4 месяцев ребенок не получал терапии БЛД.

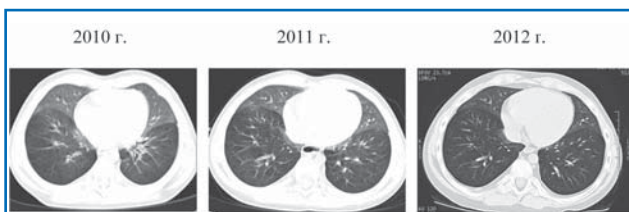


Рис. 5. КТ пациента с НЭГМ 2009 г. р. в динамике: симптом «матового стекла» в передних отделах средней доли правого легкого и язычковых сегментах левого легкого определяется на протяжении последовательных 3 лет с уменьшением плотности и распространенности затенения.

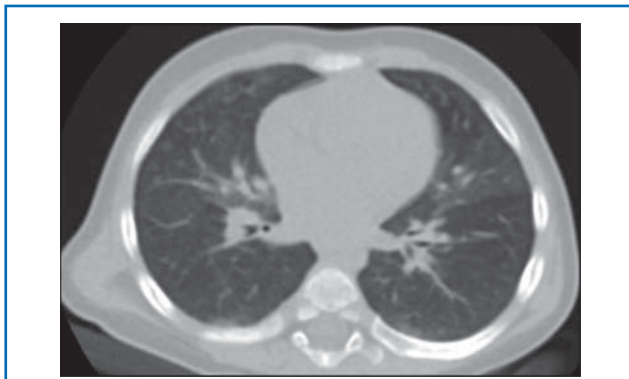


Рис. 6. КТ органов грудной клетки пациента К. с НЭГМ, 8 мес (описание в тексте).

У всех пациентов с НЭГМ наблюдалось постепенное улучшение как клинических, так и рентгенологических симптомов. Полное разрешение клинической и КТ-симптоматики установлено у 8 детей в возрасте до 5 лет (рис. 5), за остальными больными наблюдение продолжается.

Представляем клиническое наблюдение НЭГМ у мальчика К. (пациент № 5) (см. таблицу).

Ребенок от III беременности, протекавшей без осложнений, III срочных родов. Масса тела при рождении 3500 г, длина 54 см. Неонатальный период протекал без особенностей.

Впервые заболел в возрасте 2 месяцев, когда появились насморк, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, выраженная одышка. Находился на стационарном лечении с диагнозом: «Обструктивный бронхит. Дыхательная недостаточность I степени». Получал симптоматическую терапию, однако сохранялась одышка с втяжениями уступчивых мест грудной клетки в области грудины и межреберных промежутков, тахипноэ до 60 дыхательных движений в минуту, при этом SpO₂ снижалась до 94–95%, в дополнительном кислороде ребенок не нуждался. В течение 2 недель получал ингаляции с будесонидом в дозе 1000 мкг/сут с постепенной отменой. После данного эпизода дома периодически отмечалась одышка.

В 7 месяцев отмечалось повторное ухудшение состояния в виде появления одышки, тахипноэ до 70 дыхательных движений в минуту, снижения темпов прибавки массы тела. Ингаляционная терапия ГКС эффекта не оказывала. В 8 месяцев ребенок поступил в стационар с жалобами на одышку. При аускультации легких определялось пуэрильное дыхание, хрипы не выслушивались. При этом клинические симптомы инфекционного процесса и воспалительные измене-

ния со стороны крови отсутствовали. Серологические маркеры микоплазменной, хламидийной инфекций обнаружены не были. На рентгенограмме органов грудной клетки определялись гиперинфляция, обогащение легочного рисунка с обеих сторон за счет сосудистого и в меньшей степени перибронхиального компонента. За время госпитализации одышка сохранялась как на фоне лечения, так и в отсутствии терапии. Для исключения диагноза «фиброзирующий альвеолит» ребенок госпитализирован в Морозовскую детскую городскую клиническую больницу ДЗМ.

При поступлении состояние ребенка расценивалось как средней тяжести. ЧСС 135 уд/мин, ЧДД 50 в мин. SpO₂ 94%. Одышка с втяжением уступчивых мест грудной клетки. В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушивались.

Для исключения муковисцидоза ребенку проведена потовая проба, результат отрицательный. Для исключения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни выполнена эзофагогастродуоденоскопия, патологии не выявлено. Уровень общего IgE соответствовал референсным значениям, специфические IgE к пищевым и ингаляционным аллергенам не были обнаружены.

По данным КТ органов грудной клетки на фоне общего вздутия легких определялись участки снижения пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла» с преимущественной локализацией в средней доле правого легкого и язычковых сегментах левого легкого (рис. 6).

В представленном наблюдении типичный возраст манифестации, характерный симптомокомплекс (персистирующее тахипноэ, одышка), КТ-картина позволили без проведения биопсии установить диагноз НЭГМ. В наблюдении обращают внимание поздняя диагностика заболевания и его волнообразное течение, подозрение на альвеолит при поступлении, отсутствие эффекта от терапии ГКС.

Таким образом, НЭГМ представляет собой ИЗЛ, специфичное для младенцев, которое обычно манифестирует в возрасте 3–6 мес с одышки, не пропорциональной субнормальным или нормальным значениям SpO₂, и заканчивается в среднем к 4–5 годам. О преимущественной локализации поражения интерстиция в передних отделах легких могут свидетельствовать КТ-изменения в виде симптома «матового стекла», подтверждающие диагноз, и более отчетливое определение крепитации при аускультации в передних отделах, по сравнению с задними. Основными методами лечения НЭГМ являются адекватное питание и кислородотерапия. Терапия ГКС, в ряде случаев назначаемая в связи с подозрением на альвеолит или его ошибочной диагностикой, неэффективна. Проведение биопсии легких для установления диагноза НЭГМ может потребоваться в случаях атипичного течения болезни и отсутствия характерных КТ-признаков болезни.

Финансирование и конфликт интересов: авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.

1. Deterding RR, Fan LL, Morton R, Hay TC, Langston C. Persistent tachypnea of infancy (PTI) – a new entity. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; 23: 72–73.
2. Deterding RR, Pye C, Fan LL, Langston C. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia. *Pediatr. Pulmonol.* 2005; 40: 157–165.
3. International classification of diseases. ICD-10-CMDiagnosisCodes [электронный ресурс] URL: www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/J00-J99 (дата обращения 6.09.2017).
4. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, Dell S, Fan LL, Hamvas A, Hilman BC, Langston C, Noguee LM, Redding GJ. American Thoracic Society Committee on Childhood Interstitial Lung Disease (chILD) and the chILD Research Network. 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): 376–394.
5. Cutz E, Yeger H, Pan J. Pulmonary neuroendocrine cell system in pediatric lung disease – recent advances. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2007; 10: 419–435.
6. Aguayo SM, Schuyler WE, Murtagh JJ Jr, Roman J. Regulation of lung branching morphogenesis by bombesin-like peptides and neutral endopeptidase. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1994; 10: 635–642.
7. Блинова С.А. Нейроэндокринная система органов дыхания. В кн.: Клеточная биология легких в норме и при патологии: Руководство для врачей. В.В. Ерохин, Л.К. Романова, ред. М.: Медицина, 2000: 221–234.
8. Sunday ME, Kaplan LM, Motoyama E, Chin WW, Spindel ER. Gastrin-releasing peptide (mammalian bombesin) gene expression in health and disease. *Lab. Invest.* 1988; 59: 5–24.
9. Weichselbaum M, Sparrow MP, Hamilton EJ, Thompson PJ, Knight DA. A confocal microscopic study of solitary pulmonary neuroendocrine cells in human airway epithelium. *Respir. Res.* 2005; 6: 115.
10. Youngson G, Nurse C, Yeger H, Cutz E. Oxygen sensing in airway chemoreceptors. *Nature.* 1993; 365: 153–155.
11. Kemp PJ, Lewis A, Hartness M, Searle GJ, Miller P, O’Kelly I, Peers C. Airway chemotransduction: From oxygen sensor to cellular effector. *J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (12 Pt. 2): 17–24.
12. Dishop MK, Langston C. Progress in the pathology of diffuse lung disease in infancy: changing concepts and diagnostic challenges. European respiratory monograph. Pathology of the lung. Monograph 39, March 2007; 12: 30–32.
13. Johnson DE, Anderson WR, Burke BA. Pulmonary neuroendocrine cells in pediatric lung disease: alterations in airway structure in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Anal. Rec.* 1993; 236: 115–119, 172–173.
14. Johnson D, Wobken J, Landrum B. Changes in bombesin, calcitonin and serotonin immunoreactive pulmonary neuroendocrine cells in cystic fibrosis and after prolonged mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 123–131.
15. Asabe K, Tsuji K, Handa N, Kajiwara M, Suita S. Immunohistochemical distribution of bombesin-positive pulmonary neuroendocrine cells in a congenital diaphragmatic hernia. *Surg. Today.* 1999; 29: 407–412.
16. Alshehri M, Cutz E, Banzhoff A, Canny G. Hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells in a case of childhood pulmonary emphysema. *Chest.* 1997; 112: 553–556.
17. Johnson DE, Georgieff MK. Pulmonary neuroendocrine cells. Their secretory products and their potential roles in health and chronic lung disease in infancy. *Ant. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 1807–1812.
18. Perrin DG, McDonald TJ, Cutz E. Hyperplasia of bombesin-immunoreactive pulmonary neuroendocrine cells and neuroepithelial bodies in sudden infant death syndrome. *Pediatr. Pathol.* 1991; 11: 431–447.
19. Gillan JE, Cutz E. Abnormal pulmonary bombesin-immunoreactive cells in Wilson Mikity syndrome (pulmonary dysmaturity) and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Pathol.* 1993; 13: 165–180.
20. Brody AS, Guilleman RP, Hay TC, Wagner BD, Young LR, Deutsch GH, Fan LL, Deterding RR. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: diagnosis with high-resolution CT. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2010; 194: 238–244.
21. Deterding R. Evaluating infants and children with interstitial lung disease. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 28: 333–341.
22. 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.
23. Houin PR, Deterding RR, Young LR. Exacerbations in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy are characterized by increased air trapping. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51 (3): E9–12.
24. Spagnolo P, Bush A. Interstitial lung disease in children younger than 2 years. *Pediatrics.* 2016; 137 (6): pii: e20152725.
25. Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, Hengst M, Kiper N, Nicholson AG, Wetzke M, Snijders D, Schwerk N, Griese M; chILD-EU Collaboration. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax.* 2015; 70 (11): 1078–1084.
26. Montella S, Vece TJ, Langston C, Carrera P, Noguee LM, Hamvas A, Manna A, Cervasio M, Santamaria F. A disorder of surfactant metabolism without identified genetic mutations. *Ital. J. Pediatr.* 2015; 41: 93.
27. Salerno T, Peca D, Menchini L, Schiavino A, Boldrini R, Esposito F, Danhaive O, Cutrera R. Surfactant Protein C-associated interstitial lung disease; three different phenotypes of the same SF7PC mutation. *Ital. J. Pediatr.* 2016; 42: 23.
28. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А. Педиатрические интерстициальные заболевания легких: дети – не маленькие взрослые. *Педиатрия.* 2015; 94 (4): 171–176.
29. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Беляшова М.А., Ашерова И.К. Интерстициальные заболевания легких у младенцев. М.: РУДН, 2014: 182.
30. Young LR, Brody AS, Inge TH, Acton JD, Bokulic RE, Langston C, Deutsch GH. Neuroendocrine cell distribution and frequency distinguish neuroendocrine cell hyperplasia of infancy from other pulmonary disorders. *Chest.* 2011; 139 (5): 1060–1071.
31. Lee EY. Interstitial lung disease in infants: new classification system, imaging technique, clinical presentation and imaging findings. *Pediatr. Radiol.* 2013; 43: 3–13.
32. Kerby GS, Wagner BD, Popler J, Hay TC, Kopecky C, Wilcox SL, Quinones RR, Giller RH, Accurso FJ, Deterding RR. Abnormal infant pulmonary function in young children with neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Pediatr. Pulmonol.* 2013; 48 (10): 1008–1015.
33. Deterding RR. Infants and Young Children with Children’s Interstitial Lung Disease. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2010; 23 (1): 25–31.
34. Dishop MK. Diagnostic Pathology of Diffuse Lung Disease in Children. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2010; 23 (1): 69–85.
35. Poletti V, Casoni G, Zompatori M, Carloni A, Cancellieri A, Chilos M. Bronchiolitis. Orphan Lung Diseases. Ed. by J-F. Cordier. European Respiratory Society Monograph, 2011; 54: 84–103.
36. Young LR, Deutsch GH. Childhood interstitial lung disease disorders more prevalent in infancy. In: Wilmott R.W., Boat T.F., Bush A., Chernick V., editors. *Kendig and Chernick’s Disorders of the Respiratory Tract in Children.* Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012: 807–809.
37. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, Brody AS, Noguee LM, Trapnell BC, Langston C; Pathology Cooperative Group, Albright EA, Askin FB, Baker P, Chou PM, Cool CM, Coventry SC, Cutz E, Davis MM, Dishop MK, Galambos C, Patterson K, Travis WD, Wert SE, White FV; ChILD Research Co-operative. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 1120–1128.
38. Aguayo SM, Miller YE, Waldron JAJr, Bogin RM, Sunday ME, Staton GW Jr, Beam WR, King TE Jr. Brief report: idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1285–1288.
39. Делекторская В.В. Нейроэндокринные опухоли легкого: современная классификация и алгоритм морфологической диагностики. Успехи молекулярной онкологии. 2017; 4 (2): 46–58.
40. Popler J, Gower WA, Mogayzel PJJr, Noguee LM, Langston C, Wilson AC, Hay TC, Deterding RR. Familial neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Pediatr. Pulmonol.* 2010; 45: 749–755.
41. Bush A, Nicholson AG. Paediatric interstitial lung disease. *Eur. Respir. Mon.* 2009; 46: 319–354.
42. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Бойцова Е.В., Авакян А.А., Алексеева О.В., Ашерова И.К., Ашерова-Юшкова Д.В., Воданова А.В., Волибок А.М., Бронин Г.О., Вальц Н.Л., Власова А.В., Волков С.Н., Волкова И.Е., Гитинов Ш.А., Глазырина А.А., Голобородько М.М., Горбунов А.В., Гришкевич Н.Л., Дегтярева Е.А., Донин И.М., Есипенко А.П., Жакоба Д.А., Жданова О.И., Зайцева Н.О., Зайцева С.В., Запева Е.Ю., Захарова Л.А., Иванова Н.Н., Илларионова Т.Ю., Колтунов И.Е., Кондратчик К.Л., Корсунский А.А., Крушельницкий А.А., Крушельницкий А.А., Кустова О.В., Малинина О.В., Марченко Я.В., Назарова Т.И., Нароган М.В., Павлова Е.С., Петрук Н.И., Петрайкина Е.Е., Постникова Е.В., Пугачева И.А., Пушкарева Ю.Э., Пуцко Л.В., Рогаткин П.С., Самсонович И.Р., Семенова Л.П., Старевская С.В., Степанов О.Г., Степанова Е.В., Сурьянинова О.В., Суслова О.В., Турина И.Е., Усачева О.В., Федоров И.А., Федотова О.П., Фельдфикс Л.И., Хромова А.В., Черняев А.П., Чусов К.П., Шолтоян А.В., Шокин А.А. Структура интерстициальных заболеваний легких у детей первых двух лет жизни. *Педиатрия.* 2016; 95 (1): 72–81.