

ГЛАВА 5. ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ ЛЕГКОГО

Д.Ю. Овсянников, М.А. Жесткова

CHAPTER 5. INTERSTITIAL DISEASES OF DEVELOPING LUNG

Dmitry Yu. Ovsyannikov, Mariya A. Zhestkova

В классификации, предложенной в регистре пациентов детского возраста с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) стран Европейского союза, выделяется отдельная подгруппа – заболевания развивающегося легкого (табл. 1), поражающие новорожденных детей и детей 1-го года жизни и не имеющие эквивалентов у более старших детей и взрослых. Такие заболевания представляют собой остановку, задержку развития легких или его отдельных структур на определенных стадиях развития, являясь перекрывающимися проявлениями нарушенного созревания легких, связанного с персистенцией различных структур фетального легкого (табл. 2).

Диффузные нарушения развития легких

Диффузные нарушения развития легких включают ацинарную дисплазию (синоним – врожденный порок развития нижних дыхательных путей типа 0), врожденную альвеолярную дисплазию (ВАД) и альвеолярно-капиллярную дисплазию с аномальным расположением легочных вен (АКД/АРЛВ, синоним – врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия). Такие патологии считаются специфичными для детского возраста и не диагностируются у взрослых [3]. Их формирование связано с наруше-

нием первичных молекулярных механизмов легочного и/или сосудистого развития. Клинически данные патологические состояния проявляются тяжелым РДС у доношенных новорожденных в первые часы жизни, характеризуются высокой легочной гипертензией, часто сочетаются с врожденными пороками развития, и рефрактерны к любым терапевтическим вмешательствам. Рентгенологически определяется диффузное снижение прозрачности легочной ткани, напоминающее респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН) [4]. У детей с АКД/АРЛВ при компьютерной томографии (КТ) обычно обнаруживаются разнообразные изменения: двусторонние диффузные участки уплотнения паренхимы легких по типу «матового стекла», диффузное нарушение архитектоники с мелкосетчатой деформацией и грубыми уплотнениями перибронхиального, периваскулярного и междолевого интерстиция, обеднение сосудистого рисунка, плевроппульмональные спайки и множественные участки вздутия. При ВАД по данным КТ выявляются грубое нарушение архитектоники легочной паренхимы, диффузные ретикулярные изменения, отражающие неравномерное утолщение междолькового интерстиция, с кистозной перестройкой паренхимы легкого [5].

Таблица 1. Интерстициальные заболевания развивающегося легкого (по Griese M., 2022 [1])

Подкатегории	Основные примеры
A1. Диффузные нарушения развития легких	Альвеолярно-капиллярная дисплазии с аномальным расположением легочных вен. Врожденная альвеолярная дисплазия
A2. Нарушения альвеоляризации	Гипоплазия легких. Гипоплазия легких, связанная с диафрагмальной грыжей. Хроническое заболевание легких недоношенных (бронхолегочная дисплазия – хроническое заболевание легких)
A3. Тахипноэ у младенцев	Хроническое тахипноэ в младенчестве (обычное, отклоняющееся от нормы). Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев. Легочный интерстициальный гликогеноз
A4. Расстройства системы сурфактанта	Хронический пневмонит младенцев. Дефицит сурфактантного протеина В. Другие нарушения функции сурфактантов. Неопределенное ИЗЛ у зрелых новорожденных. Неопределенное ИЗЛ у новорожденных, родившихся с гестационным возрастом 30–36 нед.

Примечание: ИЗЛ – интерстициальное заболевание легких.

Таблица 2. Расстройства, связанные с персистенцией фетального легкого (по Bush A. et al., 2019 [2] с дополнениями)

Анатомические структуры	Механизм	Заболевания
Дыхательные пути	Персистенция нейроэндокринных клеток	Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев. Бронхолегочная дисплазия*
Интерстиций	Персистенция гликоген-содержащих клеток	Легочный интерстициальный гликогеноз. Врожденная альвеолярная дисплазия. Бронхолегочная дисплазия*. Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев*
Альвеолы	Тотальное отсутствие роста	Ацинарная дисплазия
	Частичное отсутствие роста	Альвеолярная гипоплазия. Врожденная альвеолярная дисплазия. Бронхолегочная дисплазия*
Сосудистая сеть	Отсутствие роста капилляров	Альвеолярно-капиллярная дисплазия
	Фетальная гипертрофия средней оболочки сосудов	Персистирующая легочная гипертензия новорожденных. Врожденная альвеолярная дисплазия**. Бронхолегочная дисплазия*

Примечания: * – в некоторых случаях; ** – врожденная альвеолярная дисплазия может клинически проявляться в виде персистирующей легочной гипертензии новорожденных.

Диагноз подтверждается данными биопсии или аутопсии. При ацинарной дисплазии при микроскопии обнаруживаются отсутствие альвеол, слепо заканчивающиеся терминальные бронхиолы, окруженные интерстициальной тканью, содержащей многочисленные дилатированные кровеносные сосуды. Количество интерстициальной ткани значительно увеличено, отмечается нарушение формирования хрящевых пластинок бронхов [6]. При ВАД при гистологическом исследовании определяется, по выражению *Н.Е. MacMahon*, впервые описавшего данную патологию в 1947 г., «очень мало альвеол и очень много интерстициальной ткани» [7]. Немногочисленные альвеолы при ВАД имеют большие размеры, альвеолярные перегородки утолщены и содержат примитивную мезенхиму, не имеющую зрелых коллагеновых волокон, отмечается обилие кровеносных сосудов, при этом бронхиальный эпителий хорошо дифференцирован, альвеолы деформированы за счет утолщения и фиброзирования межальвеолярных перегородок, выстланы кубическим эпителием (альвеолоциты II типа) [5, 6]. Типичными признаками АКД/АРЛВ являются нарушение развития легочной дольки (остановка внутриутробного развития на поздней каналикулярной или ранней сакулярной стадиях) и изменение положения легочных вен (смещение их из нормального положения внутри легочной септы в бронхососудистый пучок, рядом с дольковой легочной артерией) [4, 5]. «Смещенные легочные вены» представляют собой преацинарные шунтирующие сосуды между системными и легочными сосудами [8]. У пациентов с АКД/АРЛВ возможны участки легкого с нормальной капиллярной сетью, что создает диагностические трудности при гистологическом исследовании, определяет возможность развития менее тяжелой, иногда отсроченной после рождения манифестации заболевания [9]. Сравнительная характеристика вариантов

диффузных нарушений развития легких представлена в табл. 3; для более точной диагностики диффузных нарушений развития легких целесообразно использовать полногеномное секвенирование [10]. Вместе с тем отрицательный результат генетического исследования не исключает диагноза при наличии гистопатологических изменений.

Процедура экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), как и использование ингаляционного оксида азота, не приводят к долговременной выживаемости при диффузных нарушениях развития легких, хотя при обеспечении вентиляционной поддержки и ЭКМО продолжительность жизни может достигать нескольких недель, редко – месяцев. Имеются единичные наблюдения атипичной или отсроченной клинической манифестации АКД/АРЛВ, выживания младенцев, перенесших трансплантацию легких в возрасте 4–20 мес. [11, 12].

Гипоплазия легких

Нарушение развития легкого на каналикулярной и сакулярной стадиях сопровождается гипоплазией легкого, характеризующейся уменьшением количества и размеров бронхиол, альвеол, сосудов легких. Уменьшение количества и размеров альвеол – результат нарушения альвеоляризации. Формирование альвеол начинается в конце каналикулярной фазы развития легких, на сроке 24–28 нед. гестации. Этот процесс связан с образованием примитивных альвеолярных мешочков из альвеолярных протоков способом первичной септации. В сакулярный период (28–36 нед.) увеличивается число первичных альвеолярных мешочков, истончается легочный интерстиций, происходит интенсивная пролиферация капилляров, в конце этой фазы начинается формирование истинных альвеол путем вторичной септации, этот процесс наиболее интенсивно протекает в первые 5–6 мес. постнатальной жизни [13].

Таблица 3. Клинические, гистологические и генетические особенности диффузных нарушений развития легких

Показатели	АКД/АРЛВ	АД	ВАД
Код по МКБ-10	Q33.6	Q33.0	Q33.6
Код по МКБ-11	CB04.0	LA75.4	LA75.2
Номенклатура OMIM	Альвеоларно-капиллярная дисплазия со смещением легочных вен (265380)	–	Гипоплазия легких, первичная (265430)
Код по Orphanet	210122	280827	–
Клинические особенности			
ЗВУР плода	–	Возможна	+
Гестационный возраст	Доношенные >90%	Доношенные, 80%	Доношенные, 50%
Время манифестации симптомов, ч	24–48	< 24	24–48
Исход заболевания	Смерть в первые часы / дни	Смерть в первые часы / дни	Смерть в первые недели, некоторые выживают
Гипоксемия	Рефрактерная	Рефрактерная	Умеренная
Респираторный ацидоз	+	+	–
ЛАГ	+	+	+
Генетические особенности			
Ген	<i>FOXF1</i>	<i>TBX4, FGF10, FGFR2</i>	<i>TBX4, FGF10</i>
Тип наследования	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный
Гистологические особенности			
Фаза развития легкого	Каналикулярная	Псевдогландулярная	Каналикулярная / ранняя саккулярная
Альвеолы	+	–	+, но не до конца сформированы
Ацинарные структуры	+	–	Симплификация, снижено количество
Смещение легочных вен	+	–	–
Лимфангиоэктазы	+	–	Редко
Внелегочные пороки развития			
Желудочно-кишечный тракт	+	+	+
Мочеполовая система	+	+	+
Сердечно-сосудистая система	+	+	+
Костно-мышечная система	–	+	+
ЛОР-органы	–	–	+
Кожа	–	+	+
Лицевой дисморфизм	–	+	–

Примечания: МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра, МКБ-11 – 11-го пересмотра; АД – ацинарная дисплазия; АКД/АРЛВ – альвеоларно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен; ВАД – врожденная альвеоларная дисплазия; ЗВУР – задержка внутриутробного роста; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.

Тормозят альвеоляризацию гипоксия и гипероксия, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), дефицит питания, высокий уровень провоспалительных цитокинов и экзогенные глюкокортикостероиды (ГКС). Поэтому важными вмешательствами у детей с гипоплазией легких являются кислородотерапия, адекватное питание, покрывающие потребности и энергетический дефицит, профилактика инфекций. Необходимо тщательно оценивать соотношение «риск–польза» применения (ГКС).

Нарушения роста легких, связанные с пренатальным и постнатальным нарушением альвеоляризации, проявляются процессом лобулярной симплификации (упрощения строения) альвеол с дефицитом альвеоларной септации и расширением воздушных пространств, которые могут описываться как эмфизематозные изменения при рентгенологическом и патоморфологическом исследовании [4]. В зависимости от этиологии гипоплазия легких подразделяется на первичную (летальные диффузные

Таблица 4. Патологические состояния и заболевания, ассоциированные с легочной гипоплазией (по Бойцовой Е.В., Овсянникову Д.Ю., 2016 [4])

Механизм	Патологические состояния и заболевания
Уменьшение внутригрудного объема	Диафрагмальная грыжа. Врожденный порок развития дыхательных путей легких (врожденная кистозно-аденоматозная мальформация). Легочная секвестрация. Фетальный гидротаракс (гемолитическая болезнь плода, неиммунная водянка плода). Врожденные деформации грудной клетки. Ахондроплазия. Незавершенный остеогенез. Внутригрудная нейробластома. Эвентрация диафрагмы
Пролонгированный олигогидроамнион	Агенезия почек. Врожденная обструкция мочевыводящих путей. Двусторонняя почечная дисплазия. Двусторонний поликистоз почек. Пролонгированный преждевременный разрыв околоплодных оболочек
Уменьшение фетальных дыхательных движений	Внутриутробные повреждения ЦНС, в особенности ствола головного мозга, спинного мозга. Внутриутробные повреждения диафрагмального нерва. Врожденный множественный артрогрипоз. Прием матерью во время беременности антидепрессантов
Врожденные пороки сердца с нарушением легочной гемодинамики	Тетрада Фалло. Гипоплазия правого сердца. Гипоплазия легочной артерии. Синдром ятагана с правосторонней гипоплазией
Хромосомные и генетические болезни	Трисомия 13, 18, 21. X-сцепленная мутация гена филамина А (<i>FLNA</i>). Синдром Элерса–Данло
Малая масса тела при рождении	Недоношенность. Задержка внутриутробного роста плода. Бронхолегочная дисплазия

Примечание: ЦНС – центральная нервная система.

нарушения развития легких) и вторичную, имеющую многообразные причины (табл. 4).

Гипоплазию легких можно диагностировать антенатально, постнатально и при морфологическом исследовании. Гипоплазию легких можно заподозрить внутриутробно во время УЗИ при воронкообразной форме грудной клетки (отношение диаметра сердца к диаметру грудной клетки $> 0,5$), выступающем животе, высоко расположенной диафрагме и узких межреберных промежутках [10]. Деформация грудной клетки, характеризующаяся как уплощение, может быть признаком гипоплазии легкого. В норме у доношенного ребенка с нормальной массой тела

и окружностью головы при рождении окружность груди достигает окружности головы в возрасте 4 мес. О гипоплазии легких будет свидетельствовать задержка увеличения окружности грудной клетки.

Гипоплазия легких определяется по маленькому размеру легких при аутопсии с отношением массы легких к массе тела $< 0,012$ после 28 нед. гестации и $< 0,015$ до 28 нед., хотя это соотношение не является надежным при наличии отека, кровоизлияния или фиброза, часто возникающего после интенсивной терапии новорожденных [14, 15]. Гистологическими признаками, подтверждающими гипоплазию, являются симплификация легочных долек и недостаточное число альвеол в ацинусе. Радиальный альвеолярный счет считается методом, позволяющим документировать лобулярную симплификацию, и выполняется подсчетом числа альвеол, пересекающих линию, соединяющую центр респираторной бронхиолы и ближайшую внутридольковую перегородку или плевру. Этот показатель равен 5 у доношенных новорожденных и достигает 9–10 к годовалому возрасту, при легочной гипоплазии он снижен [4, 15, 16].

Гипоплазия легких сопровождается большим числом различных патологических состояний и негативно влияет на их течение: предрасполагает к частым и тяжелым легочным инфекциям (например, острому или облитерирующему бронхолиту); способствует более тяжелому повреждению альвеол при использовании ИВЛ в послеоперационном периоде (например, при операциях по поводу врожденных пороков сердца [ВПС]); определяет снижение эффективности заместительной сурфактантной терапии (при РДСН), респираторной терапии у части пациентов; может предрасполагать к развитию пневмоторакса; приводит к развитию легочной гипертензии; изменяет показатели функции внешнего дыхания (ФВД) на весь период предстоящей жизни [13].

Бронхолегочная дисплазия

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) впервые была описана в 1967 г. *W.H. Northway et al.* в США у недоношенных детей, перенесших РДСН. Развитие БЛД связали с проведением ИВЛ и использованием для дыхания 80–100% кислорода. Предложенное название «дисплазия» было связано с обнаружением признаков плоскоклеточной метаплазии эпителия нижних дыхательных путей у пациентов в аспирате из интубационной трубки [17]. В настоящее время контингент пациентов, этиологические факторы, патогенез, манифестация заболевания существенно изменились. Прогресс перинатальной медицины, респираторных технологий в неонатологии привел к тому, что большинство детей, родившихся преждевременно, выживают. Обратной стороной медали является высокая частота БЛД у данных пациентов, легкие которых находятся при рождении на каналикулярной или саккулярной фазе развития, что делает их особенно чувствительными к воздействию

разнообразных повреждающих факторов. В развитых странах мира БЛД — наиболее часто встречающееся хроническое заболевание легких (ХЗЛ) у детей на первом году жизни и второе по частоте ХЗЛ после бронхиальной астмы (БА) у детей старше 1 года. Распространенность БЛД оценивается как 1–5 на 10 000 населения. Заболеваемость БЛД обратно пропорциональна гестационному возрасту и массе тела при рождении. Средний гестационный возраст большинства детей, у которых развивается БЛД, составляет 28 нед.; $\frac{3}{4}$ больных приходится на детей с экстремально низкой массой тела (500–999 г) при рождении.

Согласно современному определению, БЛД (код по базе данных *Orphanet*: 70589; код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): P27.1; код по МКБ-11: KB29.0) — это гетерогенное ИЗЛ, развивающееся у недоношенных новорожденных в исходе РДС и/или недоразвития легких, диагностируемое на основании кислородозависимости в возрасте 28 суток жизни и/или 36 нед. постконцептуального возраста (ПКВ), характеризующееся регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка при персистенции морфологических изменений легочной ткани. ПКВ, или возраст от момента зачатия, рассчитывается у недоношенных детей первых месяцев жизни как сумма гестационного и календарного возраста. Например, у ребенка с гестационным возрастом 28 нед. ПКВ 36 нед. наступит в возрасте 2 мес. жизни. Ребенок, у которого формируется БЛД, сохраняет кислородозависимость, нуждается в респираторной терапии после перенесенного РДСН, хотя в некоторых случаях БЛД формируется и без предшествующего РДСН, отражая нарушенное развитие дыхательной системы. Диагноз БЛД устанавливается в возрасте до 2 лет [18].

Общепринятых критериев диагностики БЛД в мире нет. Различные центры используют разные критерии диагностики. Ключевым признаком, по которому, отличаются критерии диагностики БЛД, является возраст сохранения кислородозависимости — 28 суток жизни, 36 нед. (используется большинством центров) или 40 нед. ПКВ [19, 20]. Актуальные критерии диагностики БЛД включают в себя следующие:

- недоношенность (гестационный возраст < 32 нед.);
- стойкое паренхиматозное поражение легких, подтверждаемое при исследовании газов крови (гипоксемия, гиперкапния) и проведении рентгенографии органов грудной клетки (снижение пневматизации, эмфизема, лентообразные уплотнения);
- потребность в инвазивной/неинвазивной ИВЛ, респираторной поддержке с постоянным положительным давлением в дыхательных путях (СРАР), дотации кислорода через назальные канюли в 28 суток жизни и/или 36 нед. ПКВ с фракцией кислорода (FiO_2) > 0,21 в течение > 3 последова-

тельных дней для поддержания уровня сатурации гемоглобина кислородом (SpO_2) в диапазоне 90–95% (исключая новорожденных, которым ИВЛ проводится по поводу другого заболевания дыхательных путей или других заболеваний, связанных с поражением дыхательного центра, нервно-мышечными заболеваниями).

Диагноз БЛД может быть установлен на аутопсии у детей в возрасте с 14 дней жизни до 36 нед. ПКВ в случае летального исхода, обусловленного стойким паренхиматозным поражением легких и дыхательной недостаточностью, которую нельзя объяснить другими причинами (например, некротизирующим энтероколитом, внутрижелудочковым кровоизлиянием, сепсисом и т. д.) [18, 21].

При БЛД поражаются различные части дыхательной системы, чем и определяется гетерогенность заболевания. Центральные дыхательные пути могут деформироваться от циклического увеличения положительного давления, что может приводить к приобретенной трахеомалации или бронхомалации, субглоточному стенозу вследствие рубца или гранулемы, стенозу бронхов, приобретенной лобарной эмфиземе. Фаза некроза эпителия дыхательных путей, воспаления и интерстициального отека сменяется облитерирующим бронхиолитом с развитием перибронхиального и альвеолярного фиброза. Поражения малых дыхательных путей включают в себя гипертрофию слизистых желез, повреждение эпителия, пролиферацию гладкомышечных клеток бронхиол, бронхоконстрикцию, бронхиальную гиперреактивность. Повреждение эпителия и гипертрофия мышечного слоя бронхиол вызывают нарушение распределения газа в легких, образование «воздушных ловушек», развитие ателектазов и эмфиземы. Все это может привести к хронической дыхательной недостаточности (ХДН) и необходимости длительной ИВЛ, усугубляемым нарушением регуляции дыхания вследствие недоношенности. Патология дистальных воздушных пространств легких при БЛД включает гипоплазию легких. Недоразвитие и сужение просвета легочных капилляров и гипертрофия стенки сосудов ведет к легочной гипертензии [18, 22, 23].

Профилактические и терапевтические вмешательства при БЛД включают питание с повышенной калорийностью, кислородотерапию, кофеин, шадящие стратегии респираторной поддержки, ограничение жидкости, заместительную сурфактантную терапию, системные и ингаляционные глюкокортикостероиды (сГКС и иГКС), ингаляционные бронхолитики, диуретики; при этом важно соблюдение персонализированного подхода к назначению лекарственных препаратов [18, 22, 23].

Дети с БЛД, нуждающиеся в кислородотерапии в 36 нед. ПКВ, имеют высокую вероятность летального исхода или того, что респираторные проблемы у них будут оставаться на протяжении первых 2 лет жизни и далее [20]. Значительная часть пациентов с тяжелой БЛД нуждается в длительной домашней

кислородотерапии, БЛД – самая частая причина ее проведения у детей [22, 24]. Дети с БЛД часто повторно госпитализируются в первые 2 года жизни, в основном в связи с острыми бронхолитами. Основным этиологическим фактором тяжелых острых бронхолитов у детей с БЛД является респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), в связи с чем пациентам с БЛД в возрасте до 1–2 лет (в зависимости от течения заболевания и потребности в терапии) проводится пассивная иммунопрофилактика данной инфекции с помощью препарата моноклональных антител к F-протеину РСВ (паливизумаба). Использование паливизумаба снижает заболеваемость, тяжесть течения и смертность от РСВ-инфекции, частоту формирования БА у детей с БЛД [23, 25–27].

Вместе с тем у большинства больных БЛД с возрастом состояние улучшается. По образному выражению, пациенты с БЛД могут очень плохо выглядеть в начале жизни (цианоз, одышка, тахипноэ, свистящее дыхание, длительно сохраняющиеся диффузная или локальная крепитация, свистящие хрипы) и по контрасту хорошо в последующем, обычно уже в возрасте > 1,5–2 лет. Как правило, большинство детей старше 2 лет не предъявляют респираторных жалоб и не имеют стойких аускультативных симптомов при объективном исследовании. Дети с БЛД могут испытывать респираторные проблемы (одышка, тахипноэ) на фоне физической нагрузки, уменьшить их позволяют ингаляции с бронхолитиками, характеризующиеся хорошим ответом. Морфологические и соответственно резидуальные рентгенологические изменения сохраняются вероятно пожизненно, что делает нецелесообразным контрольные рентгенологические, КТ-исследования. При КТ обнаруживаются следующие структурные изменения в легочной ткани у детей и подростков с БЛД в анамнезе: неравномерность пневматизации / мозаичность перфузии; «воздушные ловушки»; интерстициальные и фиброзные изменения (перибронхиальные утолщения, фиброзные транспульмональные тяжи); гиповентиляцию, сегментарные ателектазы, дисателектазы; эмфизема; тракционные бронхоэктазы. Функция легких, нарушенная на ранних этапах БЛД, улучшается по мере роста дыхательных путей и альвеол. Длительно сохраняется гиперреактивность дыхательных путей, что определяет развитие эпизодов бронхиальной обструкции в первые годы жизни. У лиц, родившихся глубоко недоношенными, долгое время на протяжении жизни фиксируется снижение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁), даже если у них не было БЛД. У подростков и молодых взрослых с БЛД в анамнезе снижены ОФВ₁, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и мгновенная объемная скорость после выдоха 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀) [23, 28–32].

Частота БА, подтвержденной на основании результатов аллергодиагностики, у детей с БЛД составляет 7% [33]. По данным метаанализа, БЛД повышает риск развития БА в 1,73 раза [34], что сопоставимо

с повышением риска БА вследствие недоношенности (в 1,8 раза) [35]. К группе риска развития БА относятся: дети, рожденные кесаревым сечением; поздние недоношенные (родившиеся в гестационном возрасте 34–36 нед.); пациенты с тяжелой БЛД, отягощенным семейным (атопические заболевания) и личным аллергоанамнезом (сопутствующие atopический дерматит, аллергический ринит), эозинофилией в общем анализе крови, рецидивами бронхиальной обструкции, особенно в возрасте > 2 лет, протекающей без лихорадки, от воздействия аэроаллергенов, с хорошим эффектом от применения ингаляционных бронхолитиков, иГКС [33, 36]. Для подтверждения диагноза БА у детей первых 6 лет жизни в соответствии с рекомендациями Практической аллергологической педиатрической группы по астме (*Practical allergology pediatric asthma group* – PRACTALL) обязательно аллергологическое обследование – определение специфических IgE к ингаляционным (бытовым, плесневым, пыльцевым) аллергенам [37]. В возрасте старше 5 лет у детей с БЛД в анамнезе при персистирующих респираторных симптомах, эпизодах бронхиальной обструкции рекомендуется исследование ФВД, включая проведение бронхолитической пробы [18, 38]. При проведении исследования ФВД у детей с БЛД в анамнезе необходимо иметь в виду возможность выявления обструктивных нарушений, положительного бронходилатационного теста независимо от наличия БА [30]. Последствием БЛД у пациентов в возрасте старше 2 лет может быть также облитерирующий бронхолит [18, 23, 39, 40].

Необходимо помнить, что недоношенность сама по себе и БЛД как самое частое ХЗЛ недоношенных детей – факторы риска развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у взрослых даже при отсутствии активного курения [32]. Важно исключение пассивного и в последующем активного курения у данных пациентов, включая курение электронных сигарет, а также профессиональная ориентация данных пациентов. При выборе профессии необходимо учитывать наличие недоношенности, БЛД в анамнезе, избегая профессий, связанных с ингаляционными воздействиями [38]. При сборе анамнеза у взрослых пациентов с ХОБЛ, хроническими респираторными симптомами, признаками эмфиземы по данным КТ легких необходимо уточнять факт недоношенности и малой (< 2 500 г) массы тела при рождении; о наличии БЛД косвенно может свидетельствовать поздняя (в возрасте старше 1 мес.) выписка из стационара после рождения. Примечательно, что БЛД и ХОБЛ имеют много общих черт: развитие заболеваний вследствие ингаляционного воздействия (высокие концентрации кислорода в дыхательной смеси и курение соответственно); вовлечение в патологический процесс всех отделов респираторной системы; хроническое лимфоцитарно-нейтрофильное воспаление бронхов и бронхообструктивный синдром, в связи с чем применяются ингаляционные бронхолитики и иГКС; развитие

бронхоэктазов и эмфиземы; стойкие обструктивные нарушения, выявляемые при исследовании ФВД [18, 22, 23, 29–31, 41]. Сходными с ХОБЛ являются и осложнения БЛД, имеющие общие патогенетические механизмы развития: ХДН, требующая проведения длительной домашней кислородотерапии, в редких случаях ИВЛ на дому [18, 22, 42–44]; легочная гипертензия, легочное сердце [18, 23, 45]; системная артериальная гипертензия [46]; белково-энергетическая недостаточность [47]. Отличием является возраст развития заболеваний – самое начало и 2-я половина жизни для БЛД и ХОБЛ соответственно. В связи с продолжающимися до 21 года процессами роста легких возможно «перерастание» БЛД с улучшением и даже нормализацией показателей ФВД у большинства больных к окончанию периода детства [13]. Ярким доказательством улучшения состояния больных с БЛД может быть потребность в длительной домашней кислородотерапии. Если у больных ХОБЛ данная терапия назначается пожизненно, то детей с БЛД, получающих длительную домашнюю кислородотерапию, удается постепенно отлучить от нее в среднем к 12,5 мес. жизни [48].

Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев

Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев (НЭКГМ; код по *Orphanet*: 217560; код по МКБ-10: J84.8; код по МКБ-11: СВ04.7) – ИЗЛ неизвестной этиологии, манифестирующее у детей первого года жизни, характеризующееся наличием синдрома персистирующего тахипноэ младенцев и неспецифических изменений при биопсии легких в виде гиперплазии бомбезин-позитивных нейроэндокринных клеток (НЭК) периферических дыхательных путей. При установлении диагноза НЭКГМ необходимо учитывать, что критерием тахипноэ у ребенка в возрасте от рождения до 2 мес. является частота дыхательных движений (ЧДД) $\geq 60 \text{ мин}^{-1}$, в возрасте 2–11 мес. – $\geq 50 \text{ мин}^{-1}$. [13]. Впервые НЭКГМ была описана в 2001 г. *R.R. Deterding et al.* в США [49]. Точная распространенность заболевания неизвестна, однако вероятно, что НЭКГМ – самое частое ИЗЛ у младенцев после БЛД.

В развитии НЭКГМ ведущую роль играют легочные нейроэндокринные клетки (НЭК), максимально представленные и активные у плода. После рождения их число уменьшается, достигая уровня взрослых к 1 году жизни. Число НЭК увеличено у пациентов с НЭКГМ, чем обусловлены клинические симптомы. НЭКГМ представляет собой нарушение процесса физиологического регресса НЭК (табл. 2), не сопровождается субэпителиальным фиброзом. Данные клетки секретируют в ответ на гипоксию, гиперкапнию бомбезин-подобный пептид, серотонин, кальцитонин и другие биологически активные вещества. С вазодилатирующим действием данных веществ можно связать отсутствие легочной гипертензии у пациентов с НЭКГМ. Гиперплазия НЭК

приводит к обструкции дыхательных путей, развитию «воздушных ловушек», что определяется при исследовании ФВД [50]. Обнаружение при биопсии лимфоцитарного бронхоолита, значимого фиброза дыхательных путей (констриктивный или облитерирующий бронхоолит) или других интерстициальных изменений исключает диагноз НЭКГМ [51]. Вместе с тем число НЭК дыхательных путей увеличивается не только при НЭКГМ, но и при ряде других заболеваний и состояний, таких как БЛД, муковисцидоз, вторичная гипоплазия легких при врожденной диафрагмальной грыже, панацинарная эмфизема, проведение ИВЛ, острое повреждение легких, проживание в высокогорных районах, воздействием дыма, синдром внезапной младенческой смерти, синдром Вильсона–Микити [50].

В большинстве случаев дети с НЭКГМ рождаются от физиологической доношенной беременности, с неотягощенным перинатальным анамнезом. НЭКГМ манифестирует на первом году жизни, в основном в первом полугодии, поражая до того здоровых детей, с персистирующего тахипноэ после перенесенной ОРВИ или без таковой. Особенностью заболевания является несоответствие высокой частоты дыхательных движений (до 80 в мин.) сравнительно небольшому снижению показателя SpO_2 (88–92%). Выявляемые у пациентов с НЭКГМ свистящие хрипы чаще всего связаны с респираторной инфекцией нижних дыхательных путей. Клинический диагноз заболевания устанавливают на основании оценки по шкале клинической диагностики НЭКГМ (табл. 5), обладающей высокой чувствительностью и специфичностью; подтверждают результатами КТ легких. Отличить НЭКГМ и острый бронхоолит по-

Таблица 5. Шкала клинической диагностики нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев (по Liptzin D.R. et al., 2020 [53])

	Симптом
1	Появления симптомов в возрасте до 12 мес.
2	Задержка физического развития (снижение индекса массы тела или отношения массы к росту для возраста < 25-го перцентиля)
3	Отсутствие деформации дистальных фаланг по типу «барабанных палочек»
4	Отсутствие кашля (вне эпизодов респираторных инфекций)
5	Отсутствие свистящих хрипов (вне эпизодов респираторных инфекций)
6	Деформации грудной клетки
7	Влажные хрипы
8	Гипоксемия
9	Тахипноэ
10	Втяжение уступчивых мест грудной клетки
При наличии ≥ 7 симптомов имеет место клинический диагноз НЭКГМ	

Примечание: НЭКГМ – нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев.

зволяет оценка состояния пациента в динамике. При НЭКГМ симптомы, сходные с симптомами острого бронхолита, сохраняются через 4 нед. от начала болезни. Несмотря на название патологии, согласно современным представлениям, диагноз НЭКГМ не требует обязательного гистологического подтверждения [50, 52, 53].

При проведении КТ легких специфическим признаком НЭКГМ является обнаружение участков уплотнений по типу «матового стекла», которые являются наиболее заметными в средней доле правого легкого, язычковых сегментах левого легкого, а также симптом «мозаичной перфузии» [13, 50, 54]. С локализаций изменений можно связать лучшее определение крепитации при аускультации легких по передней поверхности грудной клетки.

Терапия НЭКГМ с применением сГКС, иГКС и бронхолитиков не показана в связи с отсутствием убедительных данных о ее эффективности, невоспалительным патогенезом заболевания [13, 50]. Пациенты с НЭКГМ могут нуждаться в проведении кислородотерапии в связи с десатурацией (при показателях $SpO_2 < 92\%$) во время острых респираторных заболеваний, либо длительно в домашних условиях с помощью концентратора кислорода, а также в гиперкалорийном питании [24, 43, 50, 55]. Учитывая возможность паракринной секреции НЭК под действием никотина и высокую частоту курильщиков в семьях детей с НЭКГМ, можно предположить, что курение, действие которого на детей должно быть исключено, является одним из провоцирующих факторов появления симптомов у пациентов с НЭКГМ [55, 56].

До настоящего времени естественное течение НЭКГМ и ее долгосрочные последствия до конца не определены, однако не было зарегистрировано ни одного случая смертельного исхода, потребности в проведении трансплантации легких, связанных с НЭКГМ. У большинства пациентов в итоге все симптомы регрессируют (максимально к 7-летнему возрасту), но у некоторых детей сохраняется низкая толерантность к физической нагрузке. Изменения в легких при проведении КТ регрессируют с возрастом одновременно с регрессом клинических симптомов заболевания. Возможным последствием НЭКГМ является неатопическая БА. Связь НЭКГМ с развитием идиопатической диффузной гиперплазии НЭК, которая может быть связана с развитием нейроэндокринных опухолей, установлена не была [50, 55].

Легочный интерстициальный гликогеноз

Легочный интерстициальный гликогеноз (ЛИГ; код по *Orphanet*: 217557; код по МКБ-10: P22.8; код по МКБ-11: СВ04.Y; синоним: интерстициальный клеточный пневмонит младенцев) – ИЗЛ детей грудного возраста, характеризующееся присутствием в интерстиции крупных малодифференцированных мезенхимальных клеток, содержащих гликоген.

ЛИГ встречается как у доношенных, так и у детей, рожденных преждевременно; данные о распространенности заболевания отсутствуют [57].

В основе заболевания лежит нарушение клеточной дифференцировки легочной мезенхимы, поскольку в норме мезенхимальные клетки легкого не содержат гликогена. Гликогенсодержащие клетки можно обнаружить на ранних стадиях формирования легкого, с увеличением гестационного возраста они претерпевают регрессию, практически полностью исчезая к рождению. Является ли ЛИГ результатом первичного изолированного нарушения дифференцировки легочной мезенхимы или появление гликогенсодержащих клеток отражает вторичный ответ на легочное повреждение, либо указывает на присутствие другого заболевания, остается до конца неясным. Клетки, характерные для ЛИГ, встречаются при множестве других патологических состояний, например, у младенцев с легочной гипоплазией, нарушениями роста легких, легочной артериальной гипертензией, ВПС, БЛД, НЭКГМ, врожденной мальформацией дыхательных путей легких, врожденной лобарной эмфиземой, синдромами Нунан, Дауна, мукополисахаридозом [58–60].

Заболевание манифестирует обычно в первые дни или недели жизни с неспецифических респираторных симптомов, которые могут развиваться после «светлого» промежутка. Основные клинические симптомы ЛИГ – тахипноэ, сопровождающееся втяжением межреберий, и гипоксемия, требующая кислородотерапии. Клиническая картина может быть различной, от нетяжелого тахипноэ и гипоксии до РДС и легочной гипертензии. Часть больных может требовать ИВЛ или респираторной поддержки. Диагноз может быть заподозрен у новорожденного с нарушением дыхания, особенно когда тяжесть заболевания непропорциональна степени сопутствующих состояний, например, таких как недоношенность или ВПС [57].

Рентгенологические признаки ЛИГ неспецифичны и представлены гиперинфляцией, интерстициальными инфильтратами, тонким интерстициальным, ретикулярным паттерном. В дальнейшем отмечается быстрая прогрессия изменений: интерстициальный рисунок становится более грубым с линейными затенениями, чередующимися с участками повышенной воздушности, более выраженными в базальных отделах легких. КТ легких выявляет линейные ретикулярные затенения, утолщения междольковых перегородок в чередовании с зонами гиперинфляции и симптомом «матового стекла», однако диагноз не может быть основан исключительно на данных имидж-диагностики, тем более что ЛИГ нередко наслаивается на иные повреждения легких [61–63].

В настоящее время диагноз ЛИГ может быть установлен только на основании гистологического исследования. Типичными патоморфологическими

признаками ЛИГ являются диффузное утолщение интерстиция, наличие в нем растянутых округлых, веретенообразных клеток с бледной цитоплазмой с ядром овоидной формы, богатых гликогеном. Данные клетки сильно иммунопозитивны в отношении мезенхимального маркера виментина. Гликоген можно обнаружить при электронной микроскопии или ШИК-окраске исключительно в легких. Системного накопления гликогена или нарушения его метаболизма нет. В межальвеолярных перегородках обнаруживается минимальное присутствие воспалительных клеток, нет и признаков интерстициального фиброза [57, 60, 64]. В случаях легкого течения заболевания биопсия не показана, для них был предложен клинический термин «стойкое тахипноэ младенцев» (синоним – персистирующее тахипноэ младенцев), используемый также для характеристики пациентов с НЭКГМ (табл. 1).

Консенсуса по лечению ЛИГ, как и для других педиатрических ИЗЛ, не существует. Терапия носит поддерживающий характер. Большинству детей требуется кислородотерапия, а некоторым – ИВЛ, терапия легочной гипертензии и сопутствующих заболеваний. В ряде случаев симптомы разрешаются самостоятельно без каких-либо медикаментозных вмешательств. У ряда больных проводилась внутривенная высокодозная пульс-терапия ГКС (метилпреднизолон 10 мг/кг в сутки в течение 3 дней каждого месяца) продолжительностью от 6 до 11 мес., приводя к улучшению оксигенации и клинической симптоматики, но контролируемых исследований не проводилось, и существует мало доказательств для данных рекомендаций. Вопрос о применении ГКС должен оцениваться в контексте тяжести клинического состояния пациентов и потенциального вредного воздействия ГКС на постнатальную альвеоляризацию и нейро-развитие, особенно у недоношенных новорожденных [23]. В частности, использование высоких доз ГКС в случаях выявления ЛИГ в сочетании со значимыми нарушениями развития легкого не рекомендуется ввиду возможных указанных побочных эффектов. Механизм эффективности стероидной терапии неясен, как и неясной остается этиология заболевания. В отличие от идиопатических интерстициальных пневмоний, ЛИГ характеризуется не воспалительными изменениями, а незрелостью интерстициальных клеток. Эффект ГКС, вероятно, является результатом ускорения процессов созревания, а не модификации воспаления. У всех пациентов требуется оптимизация питания для обеспечения адекватного развития легких и профилактики респираторных инфекций.

Естественное течение заболевания неизвестно, но смертность в значительной степени связана с осложнениями недоношенности или гипоплазией, нарушением роста легких, а не собственно с ЛИГ. Продолжительность симптомов может составлять несколько месяцев [57].

Хронический пневмонит младенцев

Хронический пневмонит младенцев (ХПМ; код по *Orphanet*: 91359; код по МКБ-10: J84.0; код по МКБ-11: СВ04.6) – редкая форма ИЗЛ детей грудного возраста, имеющая общие клинические и рентгенологические признаки с другими формами ИЗЛ (кашель, тахипноэ, затенения при визуализации грудной клетки, симптом «матового стекла» при проведении КТ), сопровождающаяся специфическими гистологическими изменениями, включающими диффузное утолщение альвеолярных перегородок, гиперплазию альвеолоцитов II типа и наличие примитивных мезенхимальных клеток внутри альвеолярных перегородок. В некоторых случаях гистологические изменения напоминают ЛАП [65]. Диагноз ХПМ устанавливается при гистологическом исследовании. ХПМ – это паттерн врожденной дисфункции сурфактанта, результат дефицита сурфактантных белков С [66, 67], АВСА3 [68], мутации гена *NKX2-1* [69], хотя необходимо помнить, что дефицит одного и того же сурфактантного белка или один генетический дефект может приводить к отличным от ХПМ по гистологической картине состояниям [70, 71]. Принципы терапии ХПМ сходны с таковыми при врожденных дисфункциях сурфактанта.

Литература

1. Griese M. Etiologic classification of diffuse parenchymal (interstitial) lung diseases. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 1747. doi: 10.3390/jcm11061747.
2. Bush A., Griese M., Seidl E. et al. Early Onset Children's Interstitial Lung Diseases: Discrete Entities or Manifestations of Pulmonary Dysmaturity? *Paediatr. Respir. Rev.* 2019; 30: 65–71. doi: 10.1016/j.prrv.2018.09.004.
3. Kurland G., Deterding R.R., Hagood J.S. et al. An Official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2013; 188(3): 376–94. doi: 10.1164/rccm.201305-0923ST.
4. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. К вопросу об интерстициальных заболеваниях легких у детей: диффузные нарушения роста и развития легких. *Педиатр.* 2016; 7(2): 104–112. doi: 10.17816/PED72104-112.
5. Ильина Н.А., Иванов С.Л., Мягкова И.Е., Прусакова К.В. Роль лучевых методов исследования в диагностике редких форм интерстициальных заболеваний легких у новорожденных. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2023; 22(1): 92–102. doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-1-92-102.
6. Arnes J.E., Ashworth M., Mifsud W. Diffuse lung disease of infancy: a pattern-based, algorithmic approach to histological diagnosis. *J. Clin. Pathol.* 2015; 68: 100–110. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202685.
7. MacMahon H.E. Congenital alveolar dysplasia of the lungs. *Am. J. of Pathology.* 1947; XXIV: 919–938.

8. Galambos C., Sims-Lucas S., Abman S.H. Three-dimensional reconstruction identifies misaligned pulmonary veins as intrapulmonary shunt vessels in alveolar capillary dysplasia. *J. Pediatr.* 2014; 164: 192–195. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.08.035.
9. Saadi S., Masmoudi T., Ben Daly A. et al. Pulmonary alveolar capillary dysplasia in infants: A rare and deadly missed diagnosis. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*. 2022; 71(2): 112–114. doi: 10.1016/j.ancard.2020.07.017.
10. Vincent M., Karolak J.A., Deutsch G. et al. Clinical, Histopathological, and Molecular Diagnostics in Lethal Lung Developmental Disorders. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200(9): 1093–1101. doi: 10.1164/rccm.201903-0495TR.
11. Alturkustani M., Li D., Byers J.T. et al. Histopathologic features of alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins with atypical clinical presentation. *Cardiovas. Pathol.* 2021; 50: 107289. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107289.
12. Towe C.T., White F.V., Grady R.M. et al. Infants with Atypical Presentations of Alveolar Capillary Dysplasia with Misalignment of the Pulmonary Veins Who Underwent Bilateral Lung Transplantation. *J. Pediatr.* 2018; 194: 158–164.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.10.02.
13. Овсянников Д.Ю., ред. Педиатрия. Т. 2. Оториноларингология, пульмонология, гематология, иммунология. М.: РУДН, 2021.
14. De Paere M.E., Friedman R.M., Gundogan F., Pinar H. Postmortem lung weight/body weight standards for term and preterm infants. *Pediatr. Pulmonol.* 2005; 40: 445–448. doi: 10.1002/ppul.20218.
15. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Ляпин В.М. Гипоплазия легких: причины развития и патологоанатомическая характеристика. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2017; 4: 530–534.
16. Cooney T.P., Thurlbeck W.M. The radial alveolar count method of Emery and Mithal: a reappraisal 1-postnatal lung growth. *Thorax.* 1982; 37: 572–579. doi: 10.1136/thx.37.8.572.
17. Northway W.H.Jr., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *N. Engl. J. Med.* 1967; 276: 357–368. doi: 10.1056/NEJM196702162760701.
18. Бронхолегочная дисплазия. Монография / под ред. Д.Ю. Овсянникова, Н.А. Геппе, А.Б. Малахова, Д.Н. Дегтярева. М., 2022.
19. Hines D., Modi N., Lee S.K. et al. Scoping review shows wide variation in the definitions of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants and calls for a consensus. *Acta Paediatr.* 2017; 106(3): 366–374. doi: 10.1111/apa.13672.
20. Jensen E.A., Dysart K., Gantz M.G. et al. The diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in very preterm infants: an evidence-based approach. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200(6): 751–759. doi: 10.1164/rccm.201812-2348OC.
21. Higgins R.D., Jobe A.H., Koso-Thomas M. et al. Bronchopulmonary dysplasia: executive summary of a workshop. *J. Pediatr.* 2018; 197: 300–308. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.01.043.
22. Abman S.H., Collaco J.M., Shepherd E.G. et al. Interdisciplinary care of children with severe bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 2017; 181: 12–28.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.10.082.
23. Бронхолегочная дисплазия: от Норвегии до наших дней. Монография / под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: РУДН, 2016.
24. Овсянников Д.Ю., Карпенко М.А., Даниэл-Абу М. и др. Структура педиатрических пациентов, получающих длительную домашнюю кислородотерапию, и частота ее назначения при различных хронических заболеваниях легких: результаты многоцентрового исследования. *Практика педиатра.* 2022; 4: 22–29.
25. Овсянников Д.Ю., Цвєрава А.Г., Кршєминская И.В. и др. Пациенты с бронхолегочной дисплазией – группа риска тяжелого течения острого бронхолита респираторно-синцитиальной вирусной этиологии. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2022; 10 (4): 63–74. doi: 10.33029/2308-2402-2022-10-4-63-74
26. Овсянников Д.Ю., Кршєминская И.В. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: почему это важно с эпидемиологической и клинической точки зрения. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2017; 2: 34–49. doi: 10.24411/2308-2402-2017-00026.
27. Кршєминская И.В., Кравчук Д.А., Овсянников Д.Ю. и др. Влияние иммунопрофилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции паливизумабом на развитие бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (2): 63–68. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-63-68.
28. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Дегтярева Е.А. и др. Возможности высокоразрешающей компьютерной томографии в диагностике бронхолегочной дисплазии у детей первых двух лет жизни. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2010; 89 (1): 56–60.
29. Запєвалова Е.Ю., Бойцова Е.В., Сперанская А.А., Ключина Ю.Б. Клинико-рентгенологические и функциональные последствия бронхолегочной дисплазии у детей дошкольного и младшего школьного возраста в зависимости от массы тела при рождении. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2021; 100(5): 8–14. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-8-14.
30. Бойцова Е.В., Титова О.Н., Овсянников Д.Ю., Богданова А.В. Респираторные последствия бронхолегочной дисплазии у детей, подростков и взрослых. *Пульмонология.* 2017; 27(1): 87–96. doi: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-87-96.
31. Запєвалова Е.Ю., Сперанская А.А., Бойцова Е.В. и др. Отдаленные клинико-рентгенологические последствия бронхолегочной дисплазии. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99(2): 118–124. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-118-124.

32. Karnaushkina M.A., Strutinskaya A.D., Ovsyanikov D.Yu. Prematurity and early childhood infection of lower respiratory tract as risk factors of developing chronic obstructive bronchopulmonary pathology in adults. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(1): 129–134. doi: 10.17691/stm2017.9.1.17.
33. Кравчук Д.А., Овсянников Д.Ю., Болибок А.М. и др. Частота, факторы риска, особенности бронхиальной астмы у детей с бронхолегочной дисплазией и ведение коморбидных пациентов. *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2019; 7 (3): 27–39. doi: 10.24411/2308-2402-2019-13004.
34. Tong Sun, Hai-Yang Yu, Miao Yang et al. Risk of asthma in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *World J. Pediatr.* 2023; 19(6): 549–556. doi: 10.1007/s12519-023-00701-1.
35. Кравчук Д.А., Овсянников Д.Ю. Эпидемиология бронхиальной астмы у недоношенных детей: метаанализ. *Аллергология и иммунология в педиатрии.* 2019; 3(58): 27–32. doi: 10.24411/2500-1175-2019-00014.
36. Украинцев С.Е., Захарова И.Н., Заплатников А.Л. и др. Ребенок, рожденный путем операции кесарева сечения: риски для здоровья и возможности их минимизации. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2020; 8(2): 28–38. doi: 10.33029/2308-2402-2020-8-2-28-38.
37. Bacharier L. V., Boner A., Carlsen K. H. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy.* 2008; 63: 5–34. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01586.x.
38. Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией на амбулаторном этапе: что необходимо знать неонатологу и участковому педиатру? *Вопросы практической педиатрии.* 2021; 16(4): 115–124. doi: 10.20953/1817-7646-2021-4-115-124.
39. Hardy K.A., Schidlow D.V., Zaeri N. Obliterative bronchiolitis in children. *Chest.* 1988; 460–466. doi: 10.1378/chest.93.3.460.
40. Петрайкина Е.С., Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. и др. Современные представления об облитерирующем бронхиолите у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2020; 99 (2): 255–262. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-255-262.
41. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2011; 90(1): 141–150.
42. Овсянников Д.Ю., Савва Н.Н., ред. Тяжелая бронхолегочная дисплазия: медицинское сопровождение на дому. М.: Проспект, 2020.
43. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Даниэл-Абу М. Длительная домашняя кислородотерапия у детей. Учебно-методическое пособие для врачей и родителей в вопросах и ответах. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2019; 7(4): 93–102. doi: 10.24411/2308-2402-2019-14008.
44. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева А.С. и др. Длительная домашняя кислородотерапия у детей: кому, когда, как? *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2018; 97(6): 133–140. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-133-140.
45. Овсянников Д.Ю., Дегтярева Е.А., Мирошниченко В.П. и др. Факторы риска, диагностика, скрининг и терапия легочной гипертензии у детей с бронхолегочной дисплазией. *Доктор.Ру.* 2022; 21(7): 12–19. doi: 10.31550/1727-2378-2022-21-7-12-19.
46. Овсянников Д.Ю., Кантемирова М.Г., Струтынская А.Д., Карнаушкина М.А. Артериальная гипертензия у детей с бронхолегочной дисплазией. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2017; 96 (1): 117–122.
47. Овсянников Д.Ю., Ахвледиани С.Д. Нарушения питания и нутритивная поддержка у детей с бронхолегочной дисплазией. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2016; 1: 55–73.
48. Yeh J., McGrath-Morrow S.A., Collaco J.M. Oxygen weaning after hospital discharge in children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51(11): 1206–1211. doi: 10.1002/ppul.23442.
49. Deterding R.R., Fan L.L., Morton R. et al. Persistent tachypnea of infancy (PTI) – a new entity. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; Suppl. 23: 72–73.
50. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Ашерова И.К. и др. Нейроэндокринная гиперплазия младенцев: обзор литературы и серия наблюдений. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2018; 97(2): 68–76. doi: 10.24110/0031-403X-2018-97-2-68-76.
51. Dishop M.K., 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. 2007; 12: 30–32.
52. Карпенко М.А., Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А. и др. Шкала клинической диагностики нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев: информативность и дифференциально-диагностическое значение. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2022; 101(1): 115–121. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-1-115-121.
53. Liptzin D.R., Pickett K., Brinton J.T. et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. Clinical score and comorbidities. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17(6): 724–728. doi: 10.1513/AnnalsATS.201908-617OC.
54. Карпенко М.А., Епифанова С.В., Овсянников Д.Ю. и др. Компьютерно-томографическая семиотика нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев: клиничко-рентгенологические сопоставления. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2022; 101(4): 37–42. doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-37-42.
55. Карпенко М.А., Овсянников Д.Ю., Щепкина Е.В. и др. Результаты катамнестического наблюдения и особенности течения COVID-19 у пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2023; 102(1): 64–70. doi: 10.24110/0031-403X-2023-102-1-64-70.
56. Wang B., Cardenas M., Bedoya M. et al. Upregulation of neuropeptides and obstructive airway disorder

in infancy: a review with focus on post-RSV wheezing and NEHI. *Pediatr Pulmonol.* 2021; 56(6): 1297–1306.

57. Неонатальная пульмонология / под ред. Д.Ю. Овсянникова. М.: Севен-Принт, 2022.

58. Cutz E., Chami R., Dell S. et al. Pulmonary interstitial glycogenosis associated with a spectrum of neonatal pulmonary disorders. *Hum. Pathol.* 2017; 68: 154–165. doi: 10.1016/j.humpath.2017.06.026.

59. Langston C., Dishop M. Diffuse lung disease in infancy: a proposed classification applied to 259 diagnostic biopsies. *Pediatr Dev Pathol.* 2009; 12(6): 421–437. doi: 10.2350/08-11-0559.1.

60. Seidl E., Carlens J., Reu S. et al. Pulmonary interstitial glycogenosis – a systematic analysis of new cases. *Respir. Med.* 2018; 140: 11–20. doi: 10.1016/j.rmed.2018.05.009.

61. Castillo M., Vade A., Lim-Dunham J.E. et al. Pulmonary interstitial glycogenosis in the setting of lung growth abnormality: radiographic and pathologic correlation. *Pediatr. Radiol.* 2010; 40(9): 1562–1565. doi: 10.1007/s00247-010-1670-2.

62. Guillerman R.P. Imaging of childhood interstitial lung disease. *Pediatr. Allerg., Immunol. and Pulmol.* 2010; 23(1): 43–68. doi: 10.1089/ped.2010.0010.

63. Weinman J.P., White C.J., Liptzin D.R. et al. High-resolution CT findings of pulmonary interstitial glycogenosis. *Pediatr. Radiol.* 2018; 48(8): 1066–1072. doi: 10.1007/s00247-018-4138-4.

64. Deutsch G.H., Young L.R. Histological resolution of pulmonary interstitial glycogenosis. *Pediatr Dev Pathol.* 2009; 12(6): 475–480. doi: 10.2350/08-12-0575.1.

65. Katzenstein A.L., Gordon L.P., Oliphant M. et al. Chronic pneumonitis of infancy. A unique form of interstitial lung disease occurring in early childhood. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995; 19(4): 439–447.

66. Sang Hoon Lee, Young Ok Kim, Eun Lee et al. Mediastinal lymphadenopathy reflecting disease activity in an infant with chronic pneumonitis of infancy associated with surfactant protein C mutation: a case report and literature review. *J. Thorac. Dis.* 2018; 10(10): E730-E735. doi: 0.21037/jtd.2018.09.150.

67. Hevroni A., Goldman A., Springer C. Infant pulmonary function testing in chronic pneumonitis of infancy due to surfactant protein C mutation. *Pediatr. Pulmonol.* 2015; 50(6): E17–E23. doi: 10.1002/ppul.23166.

68. Li Y., Seidl E., Knoflach K. et al. ABCA3-related interstitial lung disease beyond infancy. *Thorax.* 2023; 78(6): 587–595. doi: 10.1136/thorax-2022-219434.

69. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Васильева Т.Г. и др. Синдром «мозг–легкие–щитовидная железа»: обзор литературы и серия клинических наблюдений. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2019; 98(5): 85–93. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-5-85-93.

70. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю. Генетические дисфункции сурфактантных протеинов. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.* 2021; 100(5): 82–89. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-82-89.

71. Терещенко Ю.А., Терещенко С.Ю., Власова М.В. Идиопатическая интерстициальная пневмония у взрослых и детей (обзор литературы). *Пульмонология.* 2005; 2: 119–125. doi: 10.18093/0869-0189-2005-0-2-119-125.

Информация об авторах

Овсянников Дмитрий Юрьевич – д. м. н., зав. кафедрой педиатрии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования РФ; тел.: (499) 154-03-33; e-mail: mdovsyannikov@yahoo.com (SPIN: 5249-5760, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>)

Жесткова Мария Александровна – к. м. н., доцент кафедры педиатрии факультета непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования РФ; тел.: (499) 154-03-33; e-mail: dr.zhestkova@gmail.com (ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4937-716X>)