ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

На правах рукописи

КАРПЕНКО
МАКСИМ АЛЕКСАНДРОВИЧ

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ЛЕГКИХ НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ КЛЕТОЧНАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ МЛАДЕНЦЕВ: ДИАГНОСТИКА, ТЕЧЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ

14.01.08 – педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук
Овсянников Дмитрий Юрьевич

Москва 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……..4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ КЛЕТОЧНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ МЛАДЕНЦЕВ (обзор литературы)……..12
1.1 Определение и эпидемиология……...12
1.2 Этиология, патогенез, патоморфология……13
1.3 Клиническая картина……...17
1.4 Диагностика и дифференциальная диагностика……...18
1.5 Лечение…….26
1.6 Прогноз…….27
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ……..30
2.1 Дизайн исследования, пациенты, верификация диагнозов и шкалы, терапия……..……30
2.1.1. Первый этап исследования…….33
2.1.2. Второй этап исследования……..……...49
2.1.3. Третий этап исследования……...42
2.1.4. Четвертый этап исследования……43
2.1.5. Пятый этап исследования……44
2.2. Методы……..46
2.2.1. Клинико-анамнестическое и объективное обследование……....46
2.2.2. Лабораторные и инстументальные методы……...46
2.2.3. Морфологическое исследование……49
2.2.4 Статистические методы……...50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ…….51
3.1. Определение доли больных нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев в структуре детей грудного возраста с интерстициальными заболеваниями легких, и детей, нуждающихся в проведении длительной домашней кислородотерапии…….51
3.1.1. Определение доли больных нейроэндокринной клеточной гиперплазией

младенцев в структуре детей, нуждающихся в проведении длительной домашней кислородотерапии……...…..51
3.1.2. Определение доли больных нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев в структуре детей грудного возраста с интерстициальными заболеваниями легких…….52
3.2. Характеристика пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев…….53
3.2.1 Клинико-анамнестические, лабораторные и инструментальные данные пациентов с нейроэнокринной клеточной гиперплазией младенцев…….53
3.2.2. Оценка степени тяжести интерстициального заболевания легких у пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев……59
3.2.3. Компьтерно-томографическая семиотика…….61
3.2.4. Терапия……...…..64
3.3. Прогнозирование потребности в проведении длительной домашней кислородотерапии у детей с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев……..65
3.3.1 Предикторы длительной домашней кислородотерапии……..66
3.3.2. Математическая модель прогнозирования потребности в проведении длительной домашней кислоротерапии……69
3.4. Дифференциальная диагностика нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев и инфекции нижних дыхательных путей…….74
3.5. Результаты катамнестического наблюдения…….77
3.6. Алгоритм диагностики и диагностическая программа……84
ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ…….87
ВЫВОДЫ……100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……103
ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ТЕМЫ……..104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……...107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Интерстициальные (диффузные, паренхиматозные) заболевания легких – это гетерогенная группа хронических заболеваний легких, характеризующихся поражением интерстиция и других компонентов легких [3]. Интерстициальные заболевания легких относятся к редким (орфанным) болезням и встречаются с частотой во взрослой популяции 9,4–83,6 на 100 тысяч населения [86] и у детей 0,36 на 100 тысяч населения [77, 81]. Согласно классификации Американского торакального общества (англ.– American Thoracic Society, ATS), интерстициальные заболевания легких у детей подразделяются на три группы: заболевания, не специфичные для младенцев; заболевания, наиболее распространенные в младенчестве и неклассифицируемые заболевания, которые включают заболевания на терминальной стадии, недиагностируемые результаты биопсии, и биопсии с недостаточным количеством материала [50]. Особое место в группе заболеваний, наиболее распространенных в младенчестве, занимает нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев, относящаяся к заболеваниям неизвестной этиологии. Впервые открытая в 2001 г. в США [138], с момента своего описания нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев приковывает интерес исследователей во всем мире. Изучены патоморфология [83], клиническая картина [127], компьютерно-томографическая семиотика нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев [130], разрабатываются подходы к терапии [79, 140, 153], продолжают накапливаться данные о катамнезе пациентов [100, 120, 132].

Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев может имитировать другие, более распространенные заболевания нижних дыхательных путей, например, острый бронхиолит, также как и нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев, сопровождающийся крепитацией [157]. Проблемой является и поздняя диагностика нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев, от момента манифестации заболевания до постановки диагноза в

среднем проходит 4,5 месяцев [132], и все это время пациенты с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев могут получать терапию от других заболеваний, характеризующихся подобными клиническими симптомами. Таким образом, нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев является актуальным, малоизученным заболеванием легких у детей.

Степень разработанности темы

Ведущим исследователем заболевания в мире является R.R. Deterding, впервые описавшая его в 2001 г. в США. В ее последующих работах совместно с коллегами были представлены серии наблюдений пациентов [75, 127], описаны биомаркеры жидкости бронхоальвеолярного лаважа пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев [76]. В работах зарубежных исследователей проводились сопоставления результатов биопсий легких и компьютерной томографии органов грудной полости, по результатам которых была установлена высочайшая диагностическая информативность компьютерной томографии органов грудной полости в диагностике нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев [130]. Наибольшая серия наблюдений пациентов, включавшая 199 детей, была опубликована в США в 2020 г. в рамках проведения многоцентровых исследований [127]. Сопоставляя эти данные с населением США и Российской Федерации, которые составляют 334,6 и 146 млн человек соответственно, можно отметить, что количество больных с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев в нашей стране, при аналогичной популяционной частоте, может достигать 86 больных [164].

Первое упоминание о нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев (персиструющее тахипноэ младенцев) в русскоязычной литературе принадлежит В.К. Таточенко [39]. Первое описание пациента с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев в нашей стране было опубликовано в 2013 г. [28], далее были опубликованы серии наблюдений пациентов в рамках одно- и многоцентровых исследований, включая пациентов, которым для верификации диагноза проводили биопсию легких [17, 21, 36]. Была установлена доля больных

нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев в структуре детей двух лет жизни с интерстициальными заболеваниями легких [37].

Цель исследования

Разработка методов диагностики и лечения нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев на основании изучения клинической и компьютерно-томографической характеристики и течения заболевания.

Задачи исследования

1. Определить долю больных с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев в структуре детей грудного возраста с интерстициальными заболеваниями легких, и в структуре пациентов, нуждающихся в проведении длительной домашней кислородотерапии.

2. Представить клинико-анамнестическую и инструментальную характеристику пациентов с использованием клинической шкалы диагностики нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев, шкалы тяжести интерстициальных заболеваний легких, установить частоту осложнений и описать терапию заболевания.

3. Установить предикторы и создать математическую модель прогнозирования потребности в проведении длительной домашней кислородотерапии пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев.

4. Оценить диагностическое значение клинической шкалы диагностики нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев для проведения дифференциальной диагностики с инфекцией нижних дыхательных путей.

5. Охарактеризовать течение и катамнез пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев, включая больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19.

6. Разработать алгоритм постановки диагноза и программу обследования пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации определена доля больных нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев в структуре детей грудного возраста с интерстициальными заболеваниями легких и в структуре пациентов, нуждающихся в проведении длительной домашней кислородотерапии.

Описана одна из самых крупных серий наблюдений пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев в мире.

Впервые в нашей стране описана встречаемость клинических симптомов у пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев на основании использования шкалы клинической диагностики и охарактеризована компьютерно-томографическая семиотика заболевания.

Впервые в мире определены предикторы длительной домашней кислородотерапии у пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев, определено диагностическое значение клинической шкалы диагностики нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев для проведения дифференциальной диагностики с инфекциями нижних дыхательных путей на основании повторной оценки симптомов через три недели.

Впервые создана предиктивная валидная математическая модель, позволяющая на основании клинических симптомов предсказать потребность в проведении длительной домашней кислородотерапии у детей с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев

Впервые описано течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев.

Теоретическая и практическая значимость

Предложены рекомендации по тактике ведения и терапии, обоснованы показания для назначения кислородотерапии пациентам с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев.

Разработаны математические модели дифференциальной диагностики нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев с инфекциями нижних

дыхательных путей и прогнозирования потребности в проведении длительной домашней кислородотерапии у пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев.

Использование результатов проведенного исследования позволяет педиатрам, неонатологам, пульмонологам заподозрить нейроэндокринную клеточную гиперплазию младенцев при помощи оценки по клинической шкале диагностики, а с помощью разработанной диагностической программы определить объем необходимого обследования и лечения.

Определена доля больных нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев, нуждающихся в проведении длительной домашней кислородотерапии, установлены предикторы кислородозависимости у детей с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев.

Внедрение результатов исследования

Полученные в ходе диссертационного исследования данные используются в практике пульмонологического и консультативно-диагностического отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», кардио-пульмонологического и консультативно-диагностического отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Детская инфекционная клиническая больница № 6 Департамента Здравоохранения города Москвы", на базе которых выполнена работа.

Полученные результаты диссертационного исследования интегрированы в лекционный материал кафедры, а также обсуждаются на практических занятиях со студентами, аспирантами, ординаторами и слушателями непрерывного медицинского образования, проводимых на кафедре педиатрии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев представляет собой самое частое интерстициальное заболевание легких у детей грудного возраста, манифестирующее в виде персистирующего тахипноэ, не соответствующего уровню снижения SpO_2, крепитации, осложняющееся недостаточностью питания, хронической дыхательной недостаточностью.

2. Диагностика нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев основана на выявление персистирующих (более 3 недель) признаков заболевания, входящих в клиническую шкалу диагностики заболевания и в типичных случаях участков уплотнения по типу «матового стекла» с преимущественной локализацией в средней доле, выявляемых по данным компьютерной томографии органов грудной полости.

3. Обязательные диагностические методы для верификации нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев включают оценку по клинической шкале диагностики, компьютерную томографию органов грудной полости, пульсоксиметрию.

4. Терапия нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев включает проведение кислородотерапии при эпизодах десатурации во время респираторных инфекций, длительную домашнюю кислородотерапию при хронической дыхательной недостаточности, гиперкалорийное питание при недостаточности питания.

Апробация результатов

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 30-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2020), Всероссийской научной конференции с международным участием «Клинические и теоретические аспекты современной медицины – 2020» (Москва, 2020), IV Научно-практической конференции с международным участием «Медицинская образовательная неделя: наука и практика - 2020» (Москва, 2020), V Общероссийской онлайн-конференции «FLORES VITAE. Поликлиническая

педиатрия» (Москва, 2020), XXIII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2021), Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2021), VII Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2021), VI Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» (Москва, 2021), Научно-практической школе «Педиатрия: от синдрома к диагнозу и лечению» (Москва, 2021), VII Общероссийской конференции «FLORES VITAE»: поликлиническая педиатрия (Москва, 2021), Всероссийской научной конференции с международным участием «Клинические и теоретические аспекты современной медицины – 2021» (Москва, 2021), «Современные вопросы педиатрии» (Москва, 2021), XIX съезде педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2022).

Личный вклад соискателя в разработку темы

Автором был проведен обзор литературных данных по теме диссертационного исследования, разработан дизайн планируемого исследования, проанализированы анамнестические, клинические, лабораторные и инструментальные данные пациентов. Автором была выполнена статистическая обработка полученных данных с их последующей интерпретацией. Результаты диссертационного исследования были обсуждены автором в научных публикациях и докладах, внедрены в клиническую практику.

Публикации

Автром было опубликовано 10 печатных работ по исследовательской теме, из которых 6 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК. Материалы диссертации также отражены в главе 4.11 во 2 томе учебника по педиатрии под редакцией доктора медицинских. наук Д. Ю. Овсянникова (РУДН, 2022).

Структура и объем диссертации

Работа состоит из 3 глав, введения, основной части, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, включающего 124 зарубежных и 41 отечественных источников, изложена на 124 страницах машинописного текста, иллюстрирована 26 таблицами, и 24 рисунками.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ КЛЕТОЧНОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ МЛАДЕНЦЕВ (обзор литературы)

1.1. Определение и эпидемиология

Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев (НЭКГМ) – это интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) неустановленной этиологии, которое манифестирует у детей первого года жизни и характеризуется наличием синдрома персистирующего тахипноэ младенцев и неспецифических изменений при проведении биопсии легких в виде гиперплазии бомбезин-позитивных нейроэндокринных клеток (НЭК) периферических дыхательных путей (ДП) [75, 127]. Данное заболевание было описано в 2001 г. R.R. Deterding с колл. в США как персистирующее тахипноэ младенцев, а в 2005 г. этими же авторами была предложена первая серия наблюдений, включающая 15 пациентов с НЭКГМ [75].

Распространенность НЭКГМ не установлена, в разных странах описаны как серии наблюдений, включающие 15 [75], 23 [130], 9 [128], 12 [79], 13 [45], 37 [47], 8 [63], 42 [132], 199 [127], 35 [140], 42 [66] пациентов, так и единичные клинические наблюдения [17, 28, 36, 85, 118, 119, 123, 129, 146]. Всего в мире описано около 500 случаев данного заболевания. В международной классификации болезней 10-го пересмотра НЭКГМ относят к разделу «другие болезни дыхательных путей, преимущественно поражающих интерстиций», код J84.841 [109]. По классификации детских ИЗЛ, предложенной Американским торакальным обществом в 2013 г., НЭКГМ включена в группу интерстициальных заболеваний, наиболее распространенных в младенчестве [50]. В оригинальной концепции A. Bush с колл. (2019) НЭКГМ относят, наряду с другими ИЗЛ младенцев неизвестной этиологии, таким как легочный интерстициальный гликогеноз, врожденная ацинарная дисплазия и альвеолярная гипоплазия, альвеолярно-капиллярная дисплазия, к проявлениям нарушенного созревания легких [84].

1.2. Этиология, патогенез, патоморфология

Этиология НЭКГМ до конца не изучена. До сих пор не удалось установить, является ли НЭКГМ результатом генетической аномалии, либо возникает под влиянием хронической гипоксии или факторов окружающей среды [84, 157]. Многие пациенты с НЭКГМ переносили респираторную инфекцию в возрасте типичной клинической манифистиации заболевания, в связи с чем исследователи полагали, что респираторные инфекции выступают в роли триггера [83], однако до конца неясно, является ли респриаторная инфекция причиной клинической манифестации НЭКГМ, или на фоне инфекции симптомы НЭКГМ лишь усиливаются, привлекая к себе внимание родителей.

В развитии НЭКГМ могут играть определенную роль и генетические механизмы, о чем свидетельствуют семейные случаи данного заболевания. Так, у одного пациента с подтвержденной НЭКГМ и у четырех взрослых членов его семьи была обнаружена гетерозиготная мутация гена *NKX2.1*, кодирующего тиреоидный транскрипционный фактор 1 [45]. Мутации данного гена, ответственные за развитие синдрома «мозг-легкие-щитовидная железа» (СМЛЩЖ), сопровождающегося ИЗЛ в 13,3% случаев [14], были выявлены еще в нескольких несемейных случаях НЭКГМ, [104]. Также был описан случай НЭКГМ у ребенка с умственной отсталостью, ассоциированной с мутацией гена *FOXP1*, сопровождающейся рядом других аномалий [94].

Патогенез НЭКГМ до конца не ясен. Полагают, что развитие НЭКГМ связано с гиперплазией легочных НЭК, представляющих собой специализированные клетки дыхательного эпителия, ассоциированных с нервными волокнами, способных улавливать изменения газового состава воздуха в легких [84, 157]. Данные клетки происходят из энтодермы передней кишки и являются дифференцируемыми легочными клетками, которые обнаруживаются начиная с 10 недели внутриутробного развития плода [11]. Первое упоминание о НЭК принадлежит Н. К. Кульчицкому, который впервые описал данные клетки в эпителии кишечника в конце XIX в. В середине XX в. НЭК были обнаружены в эпителии бронхиол и альвеол [4]. Клетки располагаются одиночно или в виде

скоплений, и совместно с эпителиальными стволовыми клетками объединяются в нейроэпителиальные тельца (НЭТ) (рис. 1.1.) [157]. В связи со сложностью идентификации эпителиальных стволовых клеток при помощи световой микроскопии, данные клетки описывались в литературе по-разному: «Клара-подобные», «клубовидные», «секреторные» клетки [115, 116]. Прежде всего, они были выделены в составе НЭТ у кроликов, а затем по наличию белка *Upk3A,* характерного для эпителиальных стволовых клеток, верифицированы и в легких человека [131].

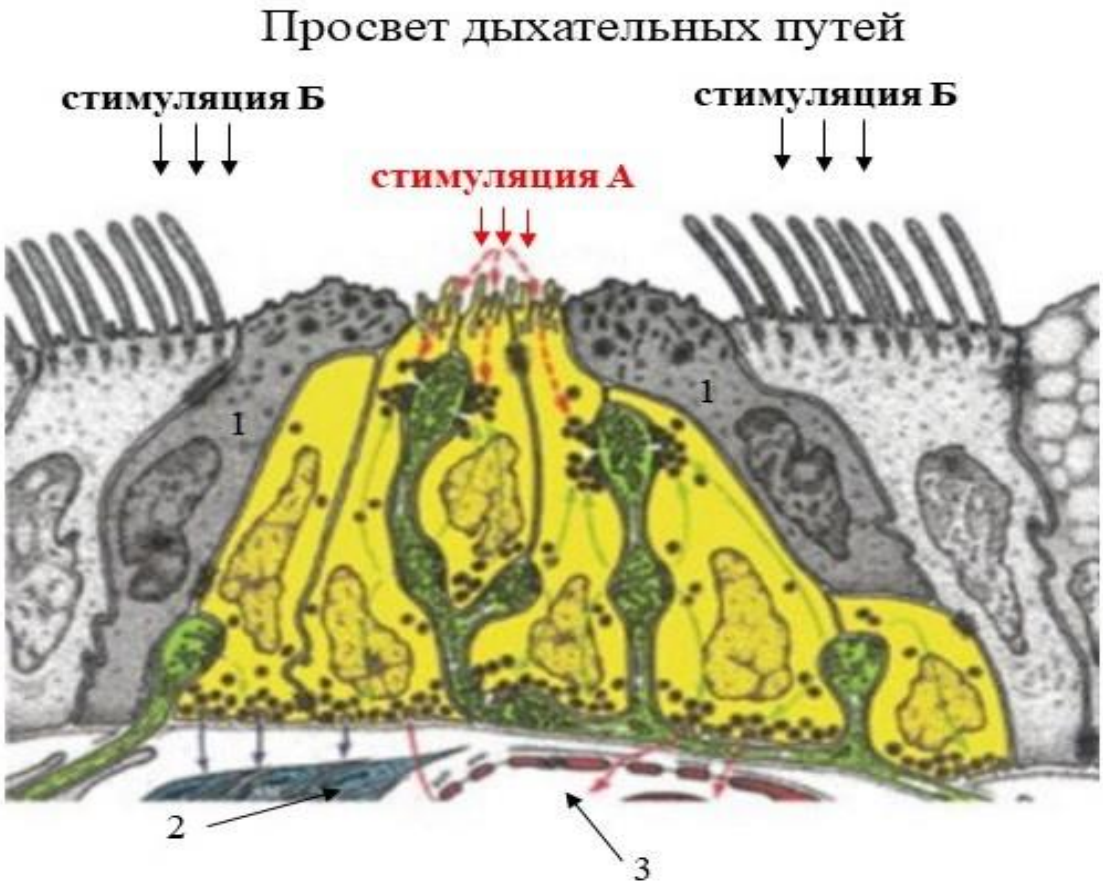


Рисунок 1.1. Схема НЭТ. Секреция НЭК (выделены желтым цветом) биологически активных веществ в ответ на химическую (стимуляция А) и механическую стимуляцию (стимуляция Б) [67].

1 - эпителиальная стволовая клетка; 2 - гладкомышечная клетка; 3 - кровеносный сосуд.

По своему строению НЭК подразделяются на клетки «открытого типа» и «закрытого типа». НЭК «открытого типа» имеют апикальные отростки, а НЭК «закрытого типа» апикальных отростков не имеют. Клетки «открытого типа», располагаясь в толще эпителия, посредством апикальных отростков функционируют как хеморецепторы, реагируя на гипоксию, гиперкапнию, уровень никотина в просвете ДП [56, 69, 75, 126, 157]. Хеморецепция обеспечивается, благодаря хорошему доступу апикальной части НЭК к просвету ДП, в связи с наличием окружающих НЭК эпителиальных стволовых клеток. Клетки «открытого» и «закрытого» типа также могут функционировать как механорецепторы и реагировать на движение жидкости в просвете ДП [68, 144]. На химический и механический стимул НЭК секретируют амины, такие как серотонин и 5-гидрокситриптамин, и нейропептиды, такие как пептид, связанный с геном кальцитонина (ПСГК), субстанция Р, бомбезин, хромогранин А, гастрин-высвобождающий пептид, вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП), гамма аминомасляная кислота (ГАМК), представляя собой химически и метаболически активные клетки [53, 135].

Тонус гладких мышц бронхов регулируется холинергическими бронхоконстрикторами, адренергическими бронхолитиками и не адренергическими, не холинергическими нервными волокнами (НАНХ), которые могут быть тормозными (т-НАНХ) или возбуждающими (в-НАНХ) [112, 160]. в-НАНХ-опосредованная бронхоконстрикция обусловлена секрецией субстанции Р, эффект которой усиливается при помощи паракринной секреции НЭК, преимущественно бомбезина. ВИП является бронхолитиком, антагонистом субстанции Р и бомбезина. Бронхолитическим эффектом обладает и норадреналин, ингибируя высвобождение блуждающим нервом ацетилхолина (рис. 1.2) [157]. Биологически активные вещества, секретируемые НЭК, могут играть немаловажную роль в бронхоконстрикции, а также участвуют в дифференцировке эпителиальных и гладких мышечных клеток в эмбриогенезе легких Исследованиями на мышах было установлено, что секретируемый НЭК

ПСГК повышает проницаемость эндотелия сосудов легких, что приводит к появлению жидкости в просвет ДП и развитию респираторной гипоксии.

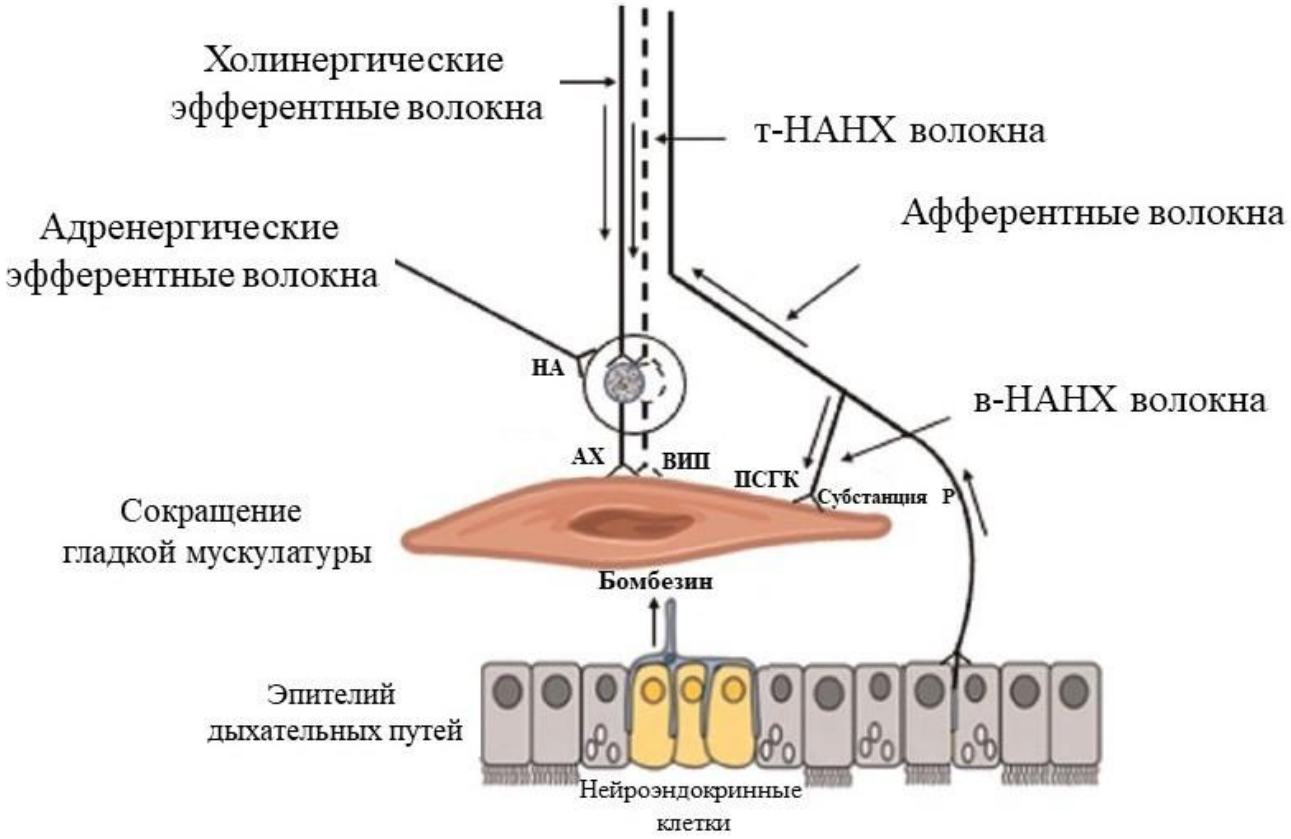


Рисунок 1.2. Регуляция сокращения гладкой мускулатуры бронхов [157].

Примечание: ПСГК – пептид, связанный с геном кальцитонина (англ. – CGRP); НА – норадреналин; АХ – ацетилхолин; ВИП – вазоактивный интестинальный полипептид; т-НАНХ – тормозные не адренергические, не холинергические нервные волокна; в-НАНХ – возбуждающие не адренергические, не холинергические нервные волокна.

При исследовании образцов легочной ткани пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (COVID-19) с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) также было выявлено увеличение концентрации ПСГК, что позволяет предположить единый механизм возникновения избыточной жидкости в просвете ДП у мышей и человека [88].

При биохимическом исследовании жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ) у пациентов с НЭКГМ было выявлено повышение уровня катепсина Н,

резистина и DDL4-белка [76]. Катеспсин Н функционирует как аминопептидаза в секреторных везикулах для производства нейротрансмиттеров энкефалина и пептида галанина [62]. Резистин является адипокином и модулирует потребление пищи и расход энергии, влияя на метаболизм снижением синтеза аптамерных белков 6-фосфоглюконатдегидрогеназы и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы в печени и ведущего пути метаболизма углеводов. Этот биохимический факт может объяснять возникновение дефицита массы тела у пациентов с НЭКГМ [132]. DLL4-белок участвует в ангиогенезе. Несмотря на полученные данные, до сих пор неизвестно, являются ли НЭК маркерами НЭКГМ или участвуют в патогенезе заболевания. Также в данном исследовании по белковому составу ЖБАЛ было установлено два различных не имеющих клинических различий эндотипа НЭГКМ, что вероятно обусловлено различным генезом заболевания [76].

Количество НЭК у плода значительно больше, чем у взрослого. Максимальное количество НЭК наблюдается в середине беременности, а после рождения их число стремительно снижается [43, 56, 68, 69, 96, 126, 142]. Помимо бронхоконстрикции, эти нейротрансмиттеры могут вызывать секрецию слизи, дилатацию бронхиальных артерий, процессы, называемые «нейрогенным отеком легких» [71, 151, 160]. С учетом воздействия продуктов НЭК, в частности бомбезина, на тонус ДП и артерий, обсуждается возможность несоответствия вентиляции и легочной перфузии при гиперплазии данных клеток [126, 157]. Вместе с тем функция НЭК и НЭТ в процессах неонатальной адаптации и при хронических заболеваниях легких окончательно не выяснена [48, 161, 165].

1.3. Клиническая картина

Для НЭКГМ характерно появление первых клинических симптомов на первом году жизни. Средний возраст манифестации по данным зарубежных исследований составляет 3 [132], 3,8 [75] и 4 [127] месяца. Заболевание чаще возникает у мальчиков [75, 127, 132]. На фоне полного благополучия или при эпизоде респираторной инфекции у ребенка появляются тахипноэ, втяжение

уступчивых мест грудной клетки, при аускультации легких выслушиваются влажные хрипы, по данным пульсоксиметрии определяется гипоксемия. Тахипноэ является постоянным симптомом НЭКГМ и может достигать 80-100 дыхательных движений в минуту, сопровождаясь одышкой смешанного характера [61, 75, 132, 133, 138, 140]. Кашель, свистящие хрипы (англ. - wheezing) для пациентов с НЭКГМ не характерны [79]. Выявляемые у пациентов с НЭКГМ свистящие хрипы чаще всего ассоциированы с респираторной инфекцией нижних ДП (ИНДП). У детей с НЭКГМ отмечаются частые эпизоды респираторной инфекции, низкие прибавки массы тела, возможно возникновение декомпенсации дыхательной недостаточности (ДН) на фоне респираторной инфекции с необходимостью проведения дополнительной оксигенации [132]. Недостаточность питания по данным разных исследований выявляется у детей с НЭКГМ в 20-89% случаев [75, 79, 126, 128, 132]. У данных пациентов энергозатраты увеличиваются вследствие интенсивной работы дополнительной дыхательной мускулатуры, тахипноэ, не корригируемой хронической гипоксемии [10]. Также по данным, полученным в последние годы, у пациентов с НЭКГМ отмечается увеличение переднезаднего размера грудной клетки [121, 127, 132].

1.4. Диагностика и дифференциальная диагностика

По данным исследований отмечается гиподиагностика и поздняя диагностика НЭКГМ. R.J. Nevel с колл. (2018) сообщают о задержке сроков постановки диагноза НЭКГМ в среднем на 5,5 месяцев, при этом средний возраст установления диагноза составил 8,5 (5,3-12,7) месяцев [132]. На диагностику НЭКГМ также оказывает влияние относительная новизна данного заболевания. Повторное описание результатов компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости (ОГП) пациентов с персистирующим тахипноэ в анамнезе позволили ретроспективно установить диагноз [63].

Для пациентов с НЭКГМ характерно наличие «детского ИЗЛ-синдрома» («ChILD-syndrome»), который устанавливается на основании выявления 3 из 4 признаков в соответствии с критериями R.R. Deterding с колл. (2010), в которые

входят респираторные симптомы, объективные симптомы, гипоксемия и диффузные изменения по данным рентгенографии и/или КТ ОГП [74, 77]. Также D.R. Liptzin с колл. (2020) была опубликована клиническая шкала диагностики НЭКГМ, которая включает 10 критериев. Наличие одного критерия оценивается в 1 балл, при наличии суммы баллов ≥ 7 имеет место клинический диагноз НЭКГМ [127]. Диагноз подтверждается наличием характерных симптомов по данным КТ ОГП [130] и в некоторых случаях результатами морфологического исследования биоптатов при проведении трансторакальной биопсии легкого [79]. Чувствительность клинической шкалы диагностики НЭКГМ при сопоставлении с данными биопсии легких составляет 87% [127].

У пациентов с НЭКГМ по данным рентгенографии ОГП специфические изменения выявлены не были [75]. Характерным признаком НЭКГМ по данным КТ ОГП являются уплотнения по типу «матового стекла», наиболее заметные в средней доле правого легкого и язычковых сегментах левого легкого, а также симптом «мозаичной плотности», - чередование участков обеднения легочного рисунка [130]. При наличии вышеописанных изменений по данным КТ ОГП говорят о наличии типичной КТ-картины НЭКГМ (рис. 1.3.). Чувствительность данных рентгенологических признаков для НЭКГМ при сопоставлении с данными биопсии легких составляет 78–83%, а специфичность - 100% [130]. В данном исследовании A.S. Brody с колл. (2010) два независимых рентгенолога анализировали компьютерные томограммы ОГП 23 детей с морфологически подтвержденной НЭКГМ, обнаружив такие находки, как уплотнения по типу «матового стекла», «воздушные ловушки», консолидация, линейные или ретикулярные уплотнения, утолщение стенки бронхов, бронхоэктазы, узелки, «сотовое» легкое, утолщение междольковых перегородок [130]. КТ ОГП можно считать высокоспецифичным методом диагностики НЭКГМ, и по заключению подавляющего большинства исследователей, при наличии классических клинических и рентгенологических симптомов, проведение биопсии легких не является обязательным [54, 73, 130, 139, 143].

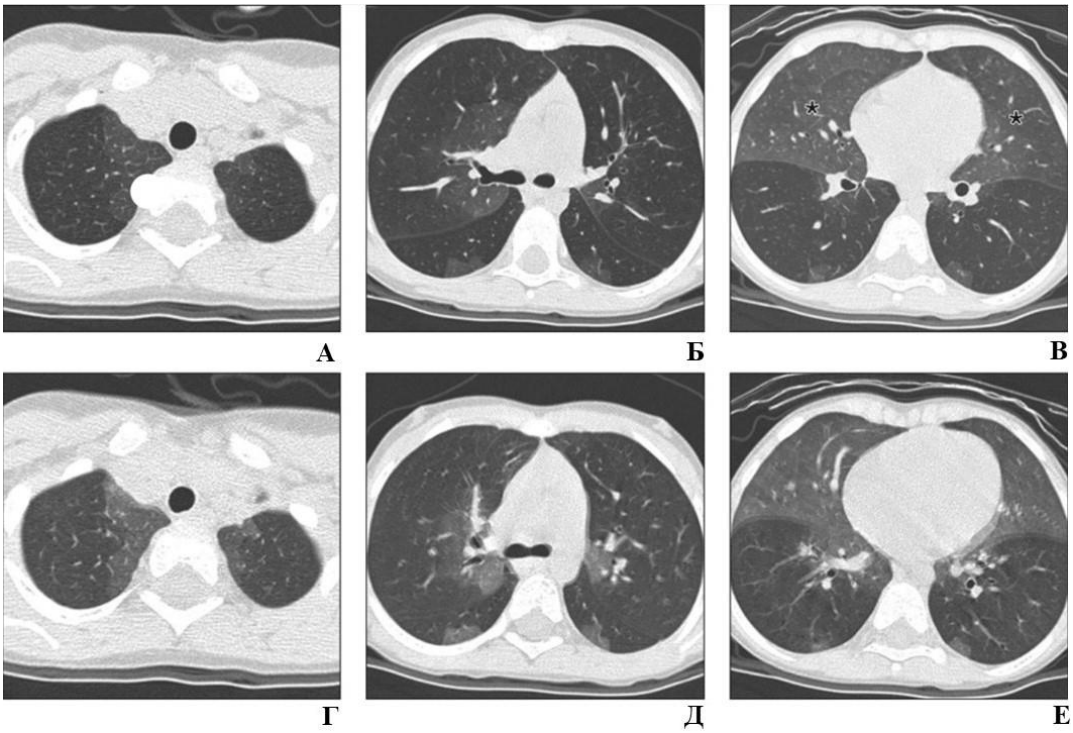


Рисунок 1.3. Результаты КТ ОГП трехлетней девочки с НЭКГМ [130].
А-В: компьютерные томограммы, выполненные на вдохе, на которых отмечаются уплотнения по типу «матового стекла» вдоль границ средостения в средней доле правого легкого и язычковых сегментах (указаны звездочками).
Г-Е, компьютерные томограммы, выполненные на выдохе, на которых отмечаются воздушные ловушки, затрагивающие участки уплотнения по типу «матового стекла» и неизмененную легочную паренхиму.

При отсутствии морфологического подтверждения рекомендовалось называть данное заболевание «синдром НЭКГМ» [59], однако по результатам длительного клинического наблюдения [140], исследования ЖБАЛ [76] пациентов с НЭКГМ с морфологической верификацией и без нее, статистически значимые различия в клинической картине, тактике ведения и лечения данных пациентов выявлены не были. В связи с этим использование двух диагнозов «НЭКГМ» (с морфологической верификацией) и «синдром НЭКГМ» (без морфологической верификации) не имеет практического значения.

В то же время L. Berteloot с колл. (2016) были описаны клинические наблюдения двух детей 6 месяцев и 2 двух лет, имеющие клинические симптомы

«детского ИЗЛ-синдрома» и типичную КТ-картину НЭКГМ, хотя по результатам биопсии легких у которых была обнаружена картина десквамативной интерстициальной пневмонии (ДИП) без гиперплазии НЭК. Указанные морфологические находки поставили под сомнение специфичность КТ-признаков НЭКГМ [55]. В этой связи можно предположить, что клиническая шкала «детского ИЗЛ-синдрома» имеет высокую чувствительность, но низкую специфичность по отношению к НЭКГМ [73, 127]. Следовательно, диагноз НЭКГМ нельзя установить только по наличию типичных КТ-симптомов НЭКГМ, также как и нельзя исключить этот диагноз при их отсутствии. В дальнейшем у описанного 6-месячного ребенка была выявлена мутация в белке ABCA3 [55].

При наличии сопутствующих нарушений диагностика НЭКГМ может вызвать затруднения, и наличие ИНДП у пациента с НЭКГМ может приводить к возникновению атипичной рентгенологической картины по данным КТ ОГП [130]. Атипичная КТ-картина в сочетании с типичной клинической картиной является показанием для проведения подтверждающей трансторакальной биопсии легких [58, 100, 139].

В настоящее время бронхоскопия не является специфическим методом диагностики НЭКГМ: в ЖБАЛ у пациентов с НЭКГМ преобладают макрофаги, а также определяются более низкие уровни провоспалительных цитокинов [59, 74]. Однако исследование ЖБАЛ при помощи мультиплексированной протеомной технологии на основе аптамера для обнаружения биомаркеров, способной одновременно измерять уровень тысячи белков из небольших объемов образцов [52], позволила не только идентифицировать белковый состав ЖБАЛ у пациентов с НЭКГМ, установить два различных эндотипа НЭКГМ, но и провести дифференциальную диагностику с генетическими заболеваниями, ассоциированными с мутациями генов, кодирующих сурфактантные белки (SP-C, ABCA3) [76]. Возможно, дальнейшее изучение белкового состава ЖБАЛ пациентов с наличием «детского ИЗЛ-синдрома» позволит проводить дифференциальную диагностику, не прибегая к морфологическим и генетическим исследованиям.

Торакоскопическая биопсия легких считается «золотым стандартом» диагностики НЭКГМ [79]. При проведении биопсии легких рекомендуется брать биоптат из нескольких разных мест. Это связано с широкой вариабельностью числа НЭК, которая не может быть предсказана по данным КТ ОГП [45, 46]. Гистопатологическая картина должна быть интерпретирована в контексте клинических и рентгенологических данных. При морфологическом исследовании архитектоника легких обычно нормальная, возможны незначительные неспецифические изменения, включающие умеренную гиперплазию гладкой мускулатуры ДП и умеренное увеличение числа альвеолярных макрофагов, в то время как поражение и воспаление интерстиция практически отсутствуют. Иммуногистохимическая оценка требует адекватной биопсии из 10–15 отдельных участков ДП. Может потребоваться морфометрическая количественная оценка путем определения бомбезина [56]. Абсолютными морфологическими критериями НЭКГМ являются: определение НЭК в более чем 75% биопсийного материала ДП; количество НЭК ≥10% от общего числа эпителиальных клеток ДП хотя бы в одной бронхиоле; увеличение числа и/или размера НЭТ; исключениедругих сочетанных патологических процессов [83].

Для пациентов с НЭКГМ по данным гистологического исследования участков легочной ткани характерно увеличение числа бомбезин-положительных клеток ДП в количестве более 5% от всех эпителиальных клеток (рис. 1.4.) [75, 83, 84]. Однако наличие гиперплазии НЭК не является специфичным признаком для развития НЭКГМ. Увеличение числа НЭК в ДП также характерно для пациентов с бронхолегочной дисплазией (БЛД) [113], что может быть связано с проведением искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [112]. Повышение количества НЭК также связывают с проживанием в высокогорных районах, с воздействием дыма [114] и синдромом внезапной младенческой смерти [137]. Количество НЭК увеличивается и при других заболеваниях [49, 97, 108, 112].

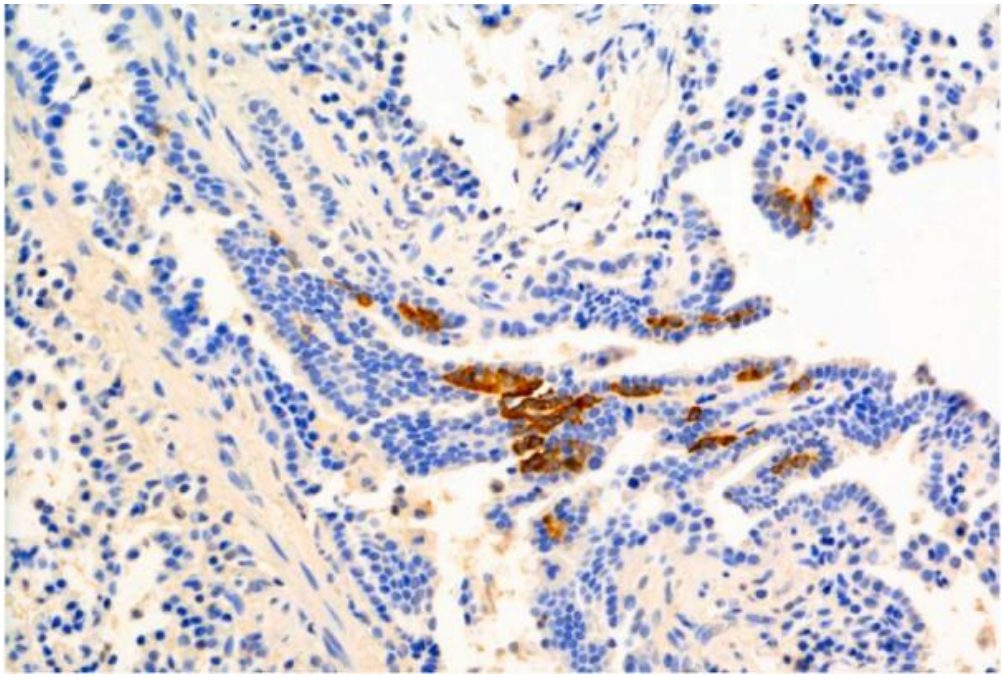


Рисунок 1.4. Гистологическое исследование легких у пациентов с НЭКГМ (иммуногистохимия). Определяется повышенное количество бомбезин-позитивных НЭК в эпителии ДП [110].

По данным патоморфологического исследования 43 детей, 5 из которых были с подтвержденным диагнозом НЭКГМ, 21 - с различными ИЗЛ и 17 - недоношенные дети разного гестационого возраста, увеличение количества НЭК было установлено во всех случаях, но степень увеличения и распределение НЭТ было различным [161]. НЭК у пациентов с НЭКГМ определялись в 95% биопсийного материала ДП, НЭТ – в 5,8%. У пациентов с другими ИЗЛ НЭК определялись в 30% биопсийного материала, НЭТ – в 2,9%. В третьей группе исследования количество НЭК и НЭТ зависело от возраста: 89% НЭК и 2,9% НЭТ были верифицированы у детей с гестационным возрастом до 37 недель, 70% НЭК и 1,6 % НЭТ в возрасте 37-40 недель гестации и 52% НЭК и 0,05% НЭТ в постнатальном возрасте от 4 дней до 6 месяцев [161]. Таким образом полагают, что НЭКГМ представляет собой не только нарушение процесса физиологического регресса, но и гиперплазии этих клеток [84, 161]. По данным других

исследований, частота выявления НЭТ при НЭКГМ составила 6,5% [75], 5,4% [126] и 6,6% [56].

По результатам ретроспективного исследования, проведенного Miraftabi с колл. (2022), 54 пациентов с ИЗЛ, которым была выполнена трансторакальная биопсия легких, у 11 пациентов с типичной клинической и КТ картиной НЭКГМ гистологическое исследование не выявило патологии, что послужило причиной сомнений в наличии патогенетической связи между гиперплазией НЭК и развитием синдрома персистирующего тахипноэ [136]. Однако исследуемым детям не проводилась оценка по клинической шкале диагностики НЭКГМ, что ставит под сомнение «типичность» клинической картины НЭГКМ, а также не уточняются особенности проведения биопсии легких, которую следует проводить из 10–15 отдельных участков ДП [56].

У взрослых также может встречаться гиперплазия НЭК легких, так называемая идиопатическая диффузная гиперплазия НЭК. Данное заболевание проявляется длительным кашлем и одышкой при физической нагрузке [57]. Диффузная идиопатическая гиперплазия НЭК может быть связана с возникновением нейроэндокринных опухолей [12]. Последние классифицируются по степени дифференцировки на высокодифференцированные, умеренно дифференцированные и низкодифференцированные. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли могут секретировать биологически активные вещества, такие как хромогранин А, гастрин, соматостатин, бомбезин и др. [38]. Связь НЭКГМ с развитием этого заболевания не была установлена [60, 127]. Морфологическим отличием НЭКГМ от гиперплазии НЭК взрослых и облитерирующего бронхиолита является отсутствие фиброза [21].

L.R. Young с колл. (2011) была установлена связь между количеством НЭК и степенью обструкции мелких ДП [130]. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) при НЭКГМ у детей демонстрируют повышение соотношения остаточный объем легких (ООЛ)/общая емкость легких (ОЕЛ), снижение объема

форсированного выдоха за 0,5 секунды ($ОФВ_{0,5}$) и нормальное соотношение $ОФВ_{0,5}$ /форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) [117].

Для исследования ФВД у младенцев был предложен метод флоуметрии спокойного дыхания (ФСД). Данный метод исследования ФВД эффективно применяется у пациентов раннего возраста с низкой комплаентностью. Преимуществом ФСД является неинвазивность и возможность проводить исследования в состоянии естественного сна. Данный метод оценки ФВД использовали у пациентов с бронхолегочной дисплазией (БЛД) [41].

P.R. Hounin с колл. (2015) установил, что при обострении НЭКГМ отмечается снижение форсированной жизненной емкости легких, регистрируются «воздушные ловушки» [107].

По результатам исследования 481 ребенка, 15 из которых были с морфологически подтвержденной НЭКГМ, 292 – со свистящими хрипами в легких (англ. - wheezing), и 128 были недоношенными детьми авторы установили, что повышение ФОЕЛ ≥ 150% по данным плетизмографии является отличительной чертой пациентов с НЭКГМ ($p < 0,001$). Данный критерий можно использовать как для установления диагноза НЭКГМ, так и его исключения, так как чувствительность данного метода диагностики составляет 86,7%, а специфичность 95,5% [154]. При анализе результатов ФСД у пациентов с БЛД было установлено, что относительное время пикового потока на выдохе в % (tPTEF%tE) ≤ 20% может рассматриваться как диагностический маркер бронхообструктивных изменений при БЛД [41].

При проведении эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) данных за врожденный порок сердца (ВПС), легочную гипертензию не было получено ни у одного ребенка с НЭКГМ [127], поэтому при оценке тяжести НЭКГМ по шкале L.L. Fan с колл. (1998) [90], предложенной для характеристики пациентов с ИЗЛ, у большинства детей с НЭКГМ она соответствовала 1-2 ст. [5].

Продолжаются поиски более безопасных и малоинвазивных методов диагностики НЭКГМ. По данным E. Urbankowska с колл. (2020), в диагностике НЭКГМ можно использовать ультразвуковое исследование (УЗИ) легких,

оценивания количество и плотность В-линий, а также толщину плевры. По результатам исследования 20 детей с НЭКГМ были получены статистически значимые различия по данным критериям в сравнении с контрольной группой здоровых детей, однако данный метод диагностики имеет высокую чувствительность, но низкую специфичность в отношении к НЭКГМ, в связи с чем дифференциальная диагностика с другими заболеваниями, характеризующимися синдромом персистирующего тахипноэ, при помощи УЗИ легких на данный момент невозможна [122].

НЭКГМ следует дифференцировать с ИНДП, прежде всего острым бронхиолитом и внебольничной пневмонией (ВП) – самыми частыми направительными диагнозами при госпитализации пациентов с НЭКГМ [Nevel R.J., Garnett E.T., 2018]. Также дифференциальную диагностику следует проводить с бронхиальной астмой (БА), аномалиями развития ДП, аспирацией вследствие гастроэзофагеального рефлюкса, аспирацией инородных тел, муковисцидозом, первичной цилиарной дискинезией (ПЦД), иммунодефицитными состояниями и сердечной недостаточностью при ВПС и других заболеваниях сердца [87, 149]. Кроме того, в ряде случаев необходимо включить в диагностический поиск другие детские ИЗЛ, например, легочную гипоплазию, легочный интерстициальный гликогеноз, врожденный дефицит сурфактантных протеинов [7, 15, 44, 149 ,152], а также БЛД [25].

Своевременную диагностику НЭКГМ может затруднять коморбидная патология. В исследовании D.R. Liptzin с колл. (2020) у больных с НЭКГМ были диагностированы гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) (у 50% из 98 детей), аспирация (у трети из 103 пациентов), у 8 из 117 обследованных была выявлена гипогаммаглобулинемия, возможно являющаяся транзиторной младенческой гипогаммаглобулинемией детского возраста [95, 127].

1.5. Лечение

Специфического лечения НЭКГМ нет. В серии наблюдений V.C. Gomes с колл. (2013) у детей с тяжелым течением НЭКГМ применяли системные

глюкокортикостероиды (ГКС), однако клинически значимого положительного эффекта после применения данных препаратов отмечено не было [79]. В серии наблюдений H. Marczak. с колл. (2021) пациенты с НЭКГМ получали в течение 6 месяцев бронходилататоры и ингаляционные ГКС (ИГКС), в результате чего было отмечено у пациентов улучшение толерантности к физической нагрузке, уменьшение степени выраженности втяжений уступчивых мест грудной клетки. В связи с отсутствием контрольной группы в исследованиях V.C. Gomes с колл. (2013) и H. Marczak. с колл. (2021), по заявлениям авторов, утверждать про эффект терапии, а не про улучшение состояния с течением времени невозможно [153].

В амбиспективном исследовании 31 пациента с НЭКГМ в возрасте старше 5 лет в течение 3,94 года (диапазон 0,28-6,32) дети длительно получали лечение ИГКС (6/31), макролидами (4/31), гидроксихлорохином (2/31) - ни один препарат не оказал явного влияния на клиническое течение НЭКГМ [140].В настоящее время, доказательств эффективности терапии НЭКГМ системными или ингаляционными ГКС, бронходилататорами нет [70, 73, 75, 79, 91, 128, 140]. Данные препараты могут быть эффективны у пациентов с НЭКГМ только при эпизодах респираторной инфекции или сопутствующей патологии в виде БА [127]. Ведение и лечение заключается в назначении при необходимости длительной домашней кислородотерапии (ДДК), гиперкалорийного питания, терапии ГЭРБ [75], [79].

Предположения о патогенетическом значении пептида, связанного с геном калцьитонина (ПСГК) в развитии клинической картины НЭКГМ позволяют рассмотреть применение антагонистов ПСГК для улучшения дыхательной функции у пациентов с НЭКГМ, но для этого требуется дополнительные исследования [88].

1.6. Прогноз

Отдаленные последствия НЭКГМ не установлены. За время наблюдения в течение 20 лет за пациентами с НЭКГМ не было зарегистрировано ни одного

смертельного исхода, потребности в проведении трансплантации легких, связанных с НЭКГМ [127]. Респираторные симптомы обычно улучшаются со временем, но могут сохраняться в течение нескольких лет, течение болезни носит волнообразный характер, кислородозависимость может сохраняться в течение нескольких лет [21, 47, 75, 80, 128, 132]. Из 42 пациентов с НЭКГМ, включенных в исследование R.J. Nevel с колл. (2018), когда-либо нуждались в проведении кислородотерапии 98%. Среди них медиана (Me) продолжительности постоянной кислородотерапии составила 30,1 (95% доверительный интервал (ДИ) – 21,1-39,2) месяца, а Me продолжительности кислородотерапии во время ночного сна – 41 (95% ДИ – 35,4-55,2) месяц. Среди данных пациентов у 75% отмечалась задержка физического развития [132]. По данным D.R.Spielberg с колл. (2019) пациенты с НЭКГМ, получающие ДДК круглосуточно, имели большую степень выраженности уплотнений по типу «матового стекла» по данным КТ, в отличие от тех, кто использовал ДДК только во время сна [100]. Вероятно, степень выраженности уплотнений по типу «матового стекла» в дальнейшем можно будет использовать как предиктор кислородозависимости у пациентов с НЭКГМ.

У большинства пациентов постепенно регрессируют все симптомы, но у некоторых детей может сохраняться низкая толерантность к физической нагрузке или могут возникать симптомы ДН во время респираторной инфекции, включая декомпенсацию ДН со снижением SpO_2 и развитием кислородозависимости [42]. Полагают, что внезапное нарастание респираторных симптомов у больных НЭКГМ может быть связано также с формированием «воздушных ловушек», возникать и при отсутствии явной респираторной инфекции [107]. По данным амбиспективного наблюдения за 35 пациентами с НЭКГМ в возрасте 5 лет и старше и оценке по шкале тяжести ИЗЛ по L.L.Fan с колл. [90], у 74% пациентов не было никаких симптомов, и за время наблюдения (в среднем 3,9 года, диапазон 0,3–6,3) симптомы НЭКГМ не появлялись. В возрасте около 10 лет ни у одного из детей симптомы, такие как одышка, тахипноэ, крепитация, дефицит массы тела, больше не наблюдались как в состоянии покоя, так и при физической нагрузке [140]. Функциональные пробы легких и частота дыхания были в пределах нормы.

По данным наблюдения D.R. Liptzin с колл. (2018) за 77 пациентами с НЭКГМ, 14 из них была выполнена полисомнография, по результатам которой 8 детей соответствовали критериям синдрома обструктивного апноэ сна, а 3 соответствовали критериям синдрома центрального апноэ сна [120].

По результатам исследования H. Lukkarinen с колл. (2013), у шести из девяти детей с НЭКГМ был определен фенотип, соответствующий неатопической бронхиальной астмы [128]. Изменения в легких при проведении КТ регрессируют с возрастом по мере регресса клинических симптомов заболевания [15, 21, 45, 79].

НЭКГМ не является противопоказанием для проведения вакцинации. Пациентам с НЭКГМ рекомендуется обязательно проводить ежегодную вакцинацию против гриппа, начиная с 6-месячного возраста, и противопневмококковую вакцинацию [106, 154].

Таким образом, приведенные в литературном обзоре данные свидетельствуют о значительном прогрессе в проведении ранней диагностики, ведении и лечении пациентов с НЭКГМ, однако остается ряд вопросов, решение которых имеет принципиальное значение для оптимизации помощи пациентам с данным заболеванием:

- какова доля детей с НЭКГМ в структуре детей грудного возраста с ИЗЛ и в структуре пациентов, нуждающихся в ДДК;
- какое диагностическое значение клинической шкалы диагностики НЭКГМ
- существуют ли предикторы ДДК у пациентов с НЭКГМ;
- каковы возможные исходы НЭКГМ
- как протекает COVID-19 у детей с НЭКГМ

Поиск ответов на поставленные вопросы определили необходимость проведения, цель и задачи данного диссертационного исследования.

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

2.1.Дизайн исследования, пациенты, верификация диагнозов и шкалы, терапия

Материалы диссертационного исследования получены в ходе проведения клинических наблюдений и обследований пациентов в период с сентября 2020 г. по март 2022 г., включая анализ архивных данных, полученных, начиная с января 2012 г., на кафедре педиатрии (заведующий кафедрой – д.м.н. Д.Ю. Овсянников) медицинского института (директор – д.м.н., профессор А.Ю. Абрамов) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования РФ (ректор – д.э.н., д.ю.н., профессор О.А. Ястребов). Пациенты наблюдались в следующих медицинских учреждениях:

– государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы» (МДГКБ) (главный врач – к.м.н. В.В. Горев);

– государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Детская инфекционная клиническая больница № 6 Департамента Здравоохранения города Москвы" (ДИКБ№6) (главный врач – к.м.н. О.И. Жданова);

– государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы" (главный врач – д.м.н., профессор А.А. Корсунский);

– Федеральное государственное автономное учреждение Министерства здравоохранения Российской Федерации «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» (НМИЦЗД) (директор - д.м.н. А.П. Фисенко);

– государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения города Москва» – «Перинатальный центр» (заведующий филиалом - А.С. Оленев);

– Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медикобиологического агентства» ФНКЦ ФМБА (главный врач – к.м.н. Н.Л. Бондаренко);

– государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Щелковский перинатальный центр" (главный врач – к.м.н. А.Ю. Пастарнак);

– государственное бюджетного учреждения здравоохранения Московской области "Королевская городская больница" (главный врач – Э.М. Шпилянский);

– Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса" (главный врач – В.Ю. Детков);

– Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения "Детская городская больница Святой Ольги" (главный врач – Т.А. Начинкина);

– государственное бюджетное клиническое учреждение здравоохранения Ярославской области "Центральная городская больница" (исполняющий обязанности главного врача – Е.В. Коротова);

– государственное бюджетное учреждение здравоохранения Калужской области "Калужская областная клиническая больница" (главный врач – Е.В.Разумеева).

Дизайн исследования зависел от этапов исследования. Работа проводилась в 5 этапов (рис. 2.1., табл. 2.1.).

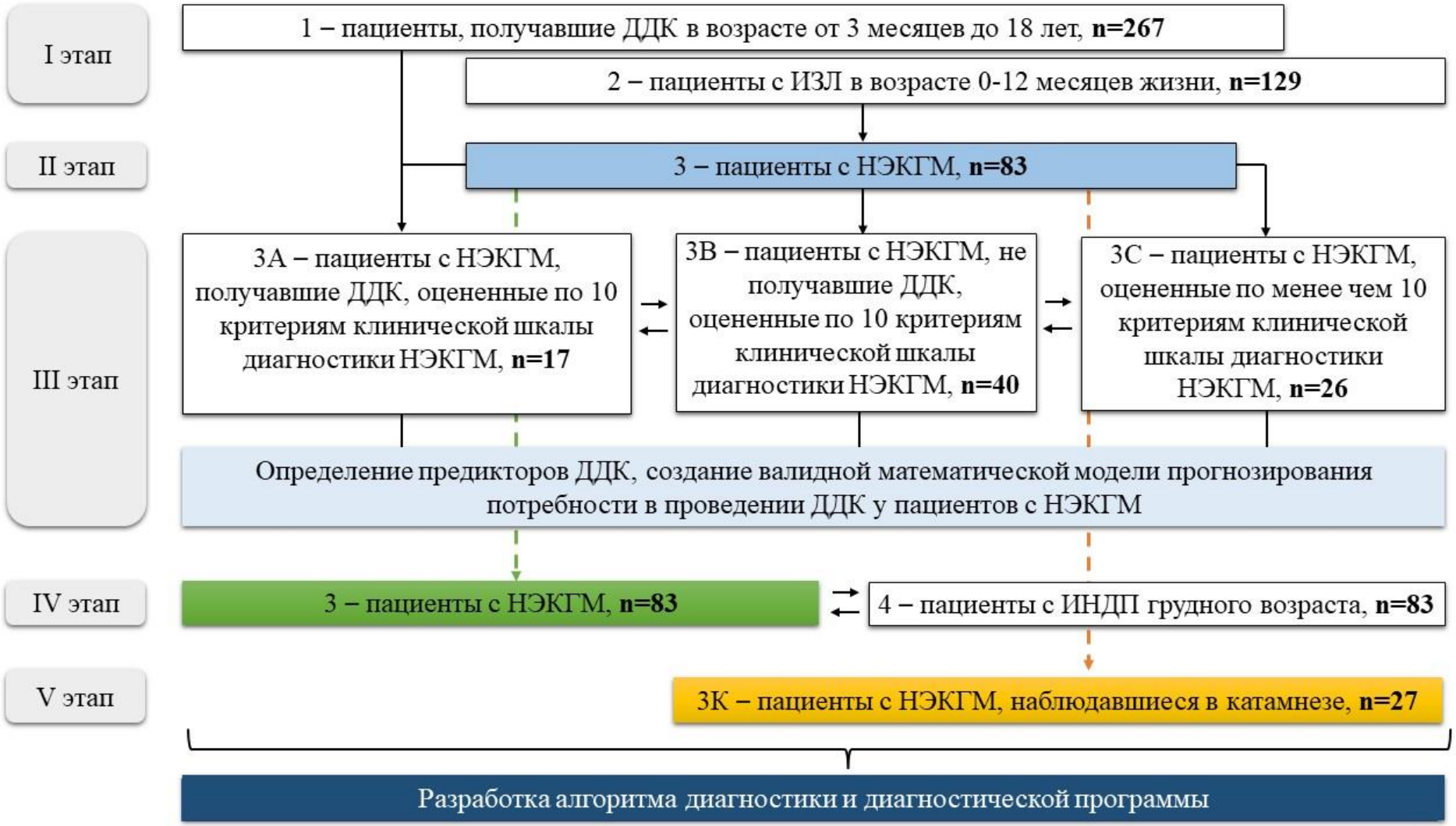


Рисунок 2.1. Дизайн исследования: группы и подгруппы

Примечание: ДДК – длительная домашняя кислородотерапия; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; НЭКГМ – нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев; ИНДП – инфекция нижних дыхательных путей.

Таблица 2.1.

Дизайн исследования

Этап	Характеристика	Группы (число больных)
I	Определение доли больных с НЭКГМ в структуре пациентов, получающих ДДК в возрасте от 3 месяцев до 18 лет, а также в структуре детей в возрасте 0–12 месяцев жизни с ИЗЛ	1 (n=267), 2 (n=129)
II	Клинико-анамнестическая, инструментальная характеристика и характеристика терапии пациентов с НЭКГМ	3 (n=83)
III	Сравнительная характеристика пациентов с НЭКГМ, получающих и не получающих ДДК	3A (n=17), 3B (n=40), 3C (n=26)
IV	Сравнительная характеристика пациентов с НЭКГМ и пациентов с ИНДП	3 (n=83), 4 (n=83)
V	Катамнестическое наблюдение за пациентами с НЭКГМ	3К (n=27)

2.1.1. Первый этап исследования

Первым этапом исследования являлось проведение многоцентрового наблюдательного поперечного исследования, которое состояло из двух частей. Первой частью данного этапа исследования являлось определение доли больных с НЭКГМ в структуре детей, получающих ДДК (группа 1).

Критерии включения: потребность в проведении ДДК с помощью концентраторов кислорода.

Критерии исключения: отсутствие потребности в проведении ДДК.

Под наблюдением находились дети с такими установленными диагнозами, как БЛД, ОБ, гепатопульмональный синдром, организующаяся пневмония (ОП), ВПС, синдром Эдвардса, врожденный порок развития легких, дефицит филамина А, муколипидоз, торакоасфиктическая дистрофия (синдром Жена), хронический пневмонит младенцев, десквамативный интестициальныйпневмонит, аллергический бронхолегочный аспергилез, БА, гемоглобинопатия, гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ), дефицит сурфактантного протеина С, диафрагмальная грыжа, мукополисахаридоз 4

типа, неспецифическая интерстициальная пневмония, первичая легочная гипертензия, ПЦД, синдром аспирации меконием, синдром Вильямса-Кэмбэла, синдром Вильсона-Микити, хондродисплазия, установленные на основании критериев соответствующих нозологических единиц.

Диагноз ***БЛД*** устанавливался при наличии анамнестических данных о проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у детей в первые семь дней жизни и/или потребность в проведении респираторной терапии с постоянным положительным давлением в ДП через носовые катетеры (NCPAP); терапии кислородом в концентрации свыше 21% в возрасте 28 дней и старше; ДН, бронхообструктивного синдрома в возрасте 28 дней и старше; интерстициальном отеке, чередующегося с участками повышенной прозрачности легочной ткани, фиброзе, лентообразных уплотнениях при рентгенографии ОГП [27].

ОБ диагностировался при наличии острого бронхиолита в анамнезе, одышки, малопродуктивного кашля, физикальных изменений в легких в виде крепитации и мелкопузырчатых хрипов, стойкой необратимой обструкции ДП; мозаичности легочного рисунка за счет множественных областей повышенной прозрачности и сниженной васкуляризации, признаков «воздушных ловушек», по данным КТ ОГП [27].

Гепатопульмональный синдром диагностировался по наличию клинической диагностической триады, включающей в себя снижение парциального давления кислорода в артериальной крови PaO_2<70 мм рт. ст. при отсутствии кардиореспираторных заболеваний, расширение внутрилегочных кровеносных сосудов и наличие печеночной патологии, по данным КТ ОГП [8].

Диагноз ***ОП*** устанавливался при затяжном течение пневмонии, субплевральных трапециевидных уплотнений по данным КТ ОКП, разрешающихся на фоне терапии системными ГКС [23].

ВПС диагностировали на основании жалоб, анамнестических данных, результатов объективного исследования и ультразвукового исследования сердца с доплерографией.

Синдром Эдвардса верифицировали при выявлении трисомии по 18-й хромосоме по результатам цитогенетического исследования (кариотипирования).

Врожденный порок развития легких диагностировали по результатам КТ ОГП, бронхоскопии.

Дефицит филамина А подтверждали при выявлении мутации в гене *FLNA* по результатам генетического исследования.

Муколипидоз верифицировали при выявлении мутации в гене *GNPTAB* по результатам генетического исследования.

Синдром Жена диагностировался по совокупности клинико-инструментальных данных, таких как отставание показателей роста и окружности грудной клетки от нормальных величин, укорочение конечностей, ДН, рецидивирующие респираторные инфекции, задержка психомоторного развития [26].

Хронический пневмонит младенцев диагностировался на основании морфологического исследования биоптата легкого при выявлении утолщения альвеолярных перегородок, гиперплазии пневмоцитов и наличие альвеолярного экссудата, содержащего многочисленные макрофаги, эозинофильные глобулы [45].

Десквамативная интестициальная пневмония была определена при наличии характерных КТ-признаков, таким как участки уплотнения по типу «матового стекла» в базальных отделах и/или субплеврально с наличием дольковых участков неповрежденной паренхимы [72], а также результатам морфологического исследования при выявлении однородного поражения легочной паренхимы, накопления альвеолярных макрофагов, незначительном утолщении альвеолярных перегородок, выявлении лимфоидных агрегатов и отсутствии фокусов фибробластов и признаков "сотового легкого" [51].

Неспецифическая интерстициальная пневмония была диагностирована при наличии интерстициального воспаления при участии интерстициальных и альвеолярных макрофагов и лимфоцитов, отека стромы, изменения микрососудов вплоть до фибриноидного некроза и развития деструктивного-продуктивныхваскулитов по результатам морфологического исследования биоптата легкого [92].

Аллергический бронхолегочный аспергиллез верифицировали по наличию обязательных критериев: положительная кожная проба или повышенный уровень специфических IgE к *Aspergillus fumigatus* и уровень общего IgE> 1000 МЕ/мл; и дополнительных критериев (должны присутствовать два из трех): выявление IgG к *Aspergillus fumigatus* в сыворотке крови, рентгенологические признаки (летучие инфильтраты, кольцевидные и параллельные тени, бронхоэктазы, плевролегочный фиброз), эозинофилы в периферической крови > 500 клеток/мкл у пациентов, не получающих системные ГКС [93].

Гемоглобинопатия – по результатам клинического анализа крови и генетического исследования [156].

Диагноз ***гистиоцитоза из клеток Лангерганса*** устанавливался при выявлении по данным КТ ОГП мелких очаговых теней, тонко- и толстостенных кист в легких, деформации легочного рисунка [148] и морфологического исследования при выявлении клональной пролиферации патологических клеток Лангерганса [29].

Диафрагмальная грыжа диагностировалась по результатам рентгенологического исследования [147].

Мукополисахаридоз 4 типа верифицировали на основании совокупности клинических данных, результатов лабораторного исследования и молекулярно-генетического анализа [150].

Изолированная (первичная) легочная гипертензия диагностировалась на основании повышения среднего давления в легочной артерии более 25 мм рт.ст., увеличения индекса легочного сосудистого сопротивления более 3,0

ед. Вуда/м^2, нормальных показателях (≤12 мм рт.ст.) давления заклинивания в легочной артерии, определяемые в покое при катетеризации сердца в условиях бивентрикулярного кровообращения и отсутствие другой патологии, объясняющей указанные изменения [103].

Диагноз ***ПЦД*** устанавливался по результатам клинико-рентгенологического исследования и результатам световой микроскопии биоптата из полости носа или бронха [34].

Синдром аспирации мекония был диагностирован при выявлении критериев: 1) наличие мекония в амниотической жидкости, 2) наличие респираторных нарушений, появившиеся в первые часы жизни; 3) необходимость в респираторной поддержке (кислород, ИВЛ); 4) исключены другие причины дыхательной недостаточности [64].

Синдром Вильямса-Кэмбэла диагностировали по результатам рентгенологического и бронхологического исследований [89].

Диагноз ***хондродисплазии*** подтверждали по результатам рентгенологического и молекулярно-генетического исследований [145].

Второй частью данного этапа исследования являлось определение доли больных НЭКГМ в структуре детей 1-го года жизни с ИЗЛ (группа 2) в соответствии с классификацией ИЗЛ у детей Американского торакального общества [50].

Критерии включения: возраст младше 1 года, наличие «детского ИЗЛ-синдрома» [77].

Критерии исключения: возраст старше 1 года, установленные диагнозы муковисцидоза, БЛД, первичного иммунодефицита, отсутствие «детского ИЗЛ-синдрома» [77].

Под наблюдением находились дети с такими установленными диагнозами: НЭКГМ, врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия (ВАКД), легочная гипоплазия, синдром Вильсона-Микити, врожденный дефицит сурфактантного протеина В, врожденный дефицит сурфактантного

протеина С, СМЛЩЖ. Диагнозы устанавливались на основании критериев соответствующих нозологических единиц.

ВАКД диагностировали при выявлении специфической мофрологической картины биоптата легкого, которая заключалась в наличии утолщений межальвеолярных перегородок, альвеолярных ходов и альвеол в виде трубочек, а также нарушении дихотомического строения бронхиол, гипертрофии средней оболочки мелких мышечных артерий, которая сочеталась с клеточной пролиферацией интимы сосудов, а также расположении легочных вен параллельно легочным артериол внутри общей адвентиции [111].

Легочная гипоплазия была диагностирована при выявлении симплификации легочных долек и недостаточное число альвеол в ацинусе при гистологическом исследовании, показателе альвеолярно-радиального счета <5 [82, 101, 141].

Синдром Вильсона-Микити верифицировали по совокупности клинических: гестационный возраст менее 32 недель, масса тела при рождении менее 1500 г, дыхательные расстройства на 7-35 день жизни, хрипы в легких, дыхательная недостаточность, кислородозависимость, приступы апноэ; и рентгенологических данных: неравномерность вентиляции, грубые лентообразные уплотнения, буллы, преимущественно в верхних отделах легких [6, 27, 32].

Врожденный дефицит сурфактантных протеинов подтверждали выявлением мутации в гене *SFTPC* и *SFTPB* по результатам генетического исследования

СМЛЩЖ диагностировали при выявлении мутации в гене *NKX2.1* по результатам генетического исследования.

Первичные иммунодефициты исключались на основании исследования клеточного и гуморального иммунитета, которое проводилось при наличии 2 и более настораживающих признаков первичного иммунодефицита по версии

ВОЗ и фонда Джеффри Моделла [125]. Муковисцидоз исключался на основании результатов неонатального скрининга, потового теста.

2.1.2. Второй этап исследования

Вторым этапом исследования являлось наблюдательное поперечное исследование с проведением клинико-анамнестической, инструментальной, морфологической характеристики, а также описанием терапии пациентов с НЭКГМ (группа 3).

Критерии включения: установленный диагноз НЭКГМ.

Критерии исключения: отсутствие диагноза НЭКГМ, муковисцидоз, ПЦД, другие ИЗЛ.

НЭКГМ диагностировали на основании следующих критериев: наличие минимум 3 из 4 критериев «детского ИЗЛ-синдрома» (табл. 2.2.) и обнаружение участков уплотнений по типу «матового стекла» по данным КТ ОГП, наиболее заметных в средней доле правого легкого и язычковых сегментах левого легкого [130], или по результатам прижизненного морфологического исследования - при наличии НЭК более чем в 75% биопсийного материала ДП, при количестве НЭК ≥10% от общего числа эпителиальных клеток ДП хотя бы в одной бронхиоле, при увеличении числа и/или размера НЭТ и при исключении других сочетанных патологических процессов [83].

Таблица 2.2.

Шкала диагностики «детского ИЗЛ-синдрома» по R.R. Deterding [73]

№	Критерии	Симптомы
1.	Респираторные симптомы	кашель, тахипноэ, непереносимость физической нагрузки
2.	Объективные симптомы	дополнительные дыхательные шумы, втяжение уступчивых мест грудной клетки, задержка темпов развития
3.	Гипоксемия	SpO2 <90%
4.	Рентгенографические симптомы (КТ ОГП)	диффузные изменения

Для клинико-инструментальной оценки пациентов с НЭКГМ использовали клиническую шкалу диагностики НЭКГМ (табл. 2.3.), согласно которой каждый критерий оценивается в 0 (при отсутствии) или 1 (при наличии) балл, и при наличии 7 и более баллов устанавливался диагноз НЭКГМ [127].

Таблица 2.3.

Клиническая шкала диагностики НЭКГМ по D.R. Liptzin с колл. (2020) [127]

№	Критерии
1.	Появления симптомов в возрасте до 12 месяцев
2.	Задержка физического развития (индекс массы тела для возраста < -2 SD)
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.	Бочкообразная или воронкообразная деформации грудной клетки
7.	Влажные хрипы/крепитация
8.	Гипоксемия
9.	Тахипноэ
10.	Втяжение уступчивых мест грудной клетки

Оценка степени ДН проводилась на основании унифицированной классификации [2] (табл. 2.4.).

Таблица 2.4.

Классификация ДН по степеням тяжести [2]

Степень	PaO_2 мм рт.ст.	SpO_2 %
Норма	≥ 80	≥ 95
I	60 – 79	90 – 94
II	40 – 59	75 – 89
III	< 40	< 75

Примечание. PaO_2 – парциальное давление кислорода, SpO_2 – сатурация кислорода периферической крови

Оценку тяжести НЭКГМ проводили по шкале оценки тяжести детских ИЗЛ, предложенную L.L. Fan с колл. (1998) (табл. 2.5.) [90].

Таблица 2.5.

Оценка тяжести детских ИЗЛ [90]

Степень тяжести	Симптомы	Гипоксемия (SpO_2< 90%) во сне или при физической нагрузке	Гипоксемия (SpO_2< 90%) в покое	Легочная гипертензия
1	Нет	Нет	нет	нет
2	Да	Нет	нет	нет
3	Да	Да	нет	нет
4	Да	Да	да	нет
5	Да	Да	да	да

Для оценки компьютерных томограмм пациентов с НЭКГМ нами был использован оригинальный протокол описания, который включал в себя описание локализации уплотнений по типу «матового стекла», характеристику паренхиматозных изменений и изменений ДП, а также включал оценку площади уплотнений по типу «матового стекла» (табл. 2.6.).

Таблица 2.6.

Протокол описания компьютерных томограмм пациентов с НЭКГМ

<table>
<tr><td colspan="4">Локализация участков уплотнения по типу «матового стекла»</td></tr>
<tr><td colspan="4">средняя доля, язычковые сегменты, правая верхняя доля, левая верхняя доля, левая нижняя доля, правая нижняя доля</td></tr>
<tr><td colspan="4">Изменения</td></tr>
<tr><td colspan="2">Паренхиматозные</td><td colspan="2">Дыхательных путей</td></tr>
<tr><td colspan="2">Линейные и ретикулярные уплотнения, консолидация, симптом «мозаичной плотности»</td><td colspan="2">Утолщение стенок бронхов</td></tr>
<tr><td colspan="4">Площадь участков уплотнения по типу «матового стекла»</td></tr>
<tr><td>КТ-1
(до 25 %)</td><td>КТ-2
(25 – 50 %)</td><td>КТ-3
(50 – 75 %)</td><td>КТ-4
(более 75 %)</td></tr>
</table>

Физическое развитие детей из групп исследования оценивали согласно Оценку стандартам Всемирной организации здравоохранения (2006) [163]

при помощи програмного обеспечения WHO AnthroPlus (2009) с определением величин Z-score: масса тела для возраста (англ: Weight-for-Age Z-score, WAZ), норма от -2SD до +2SD; длина тела (рост) для возраста (англ. Height-for-Age Z-score, HAZ), норма от -2SD до +2SD; индекс массы тела для возраста (англ. BMI-for-Age Z-score, BAZ), норма от -2 SD до +1SD. Интерпретация полученных значений Z-scores проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ (ВОЗ, 2015). При значениях индексов ниже нормы диагностировали дефицит массы тела (задержку прибавки массы тела; WAZ < -2), и/или недостаточность питания (BAZ < -2).

2.1.3. Третий этап исследования

Третий этап исследования являлся многоцентровым ретроспективным когортным исследованием с проведением сравнительной характеристики пациентов с НЭКГМ, получающих (группа 3А) и не получающих (группа 3В) ДДК, под которой подразумевали метод терапии различных заболеваний с применением кислорода в большей, чем в окружающем воздухе, концентрации, проводимый в домашних условиях [13]. Пациенты из групп 3А и 3В были оценены по десяти критериям клинической шкалы НЭКГМ. Показанием для назначения ДДК, в соответствии с международными рекомендациями, являлся уровень SpO_2 < 90% в течение 5% от всего времени наблюдения у детей в возрасте до 1 года, и менее 93% у детей старше 1 года [106, 134]. В группу 3С были включены 26 пациентов с НЭКГМ, оцененные менее чем по 10 критериям клинической шкалы диагностики НЭКГМ.

Критерии включения: установленный диагноз НЭКГМ.

Критерии исключения: отсутствие диагноза НЭКГМ, муковисцидоз, ПЦД.

Диагноз ГЭРБ, верифицированный у ряда пациентов, устанавливался на основании результатов фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) и/или 24-часовой-ph-метрии.

2.1.4. Четвертый этап исследования

Четвертый этап исследования являлся многоцентровым исследованием случай-контроль с проведением сравнительной характеристики пациентов с НЭКГМ (группа 3) и пациентов с внебольничной пневмонией (ВП) и острым бронхиолитом. В связи с трудностью дифференциальной диагностики острого бронхиолита и ВП, возможностью наличия снижения пневматизации на рентгенограммах ОГП у пациентов с острым бронхиолитом, пациенты с острым бронхиолитом и ВП были объединены в общую группу сравнения пациентов с ИНДП (группа 4). При проведении дифференциальной диагностики НЭКГМ и ИНДП использовалась клиническая шкала диагностики НЭКГМ в динамике [127]. Диагнозы устанавливались на основании критериев соответствующих нозологических единиц.

Критерии включения: НЭКГМ, ИНДП

Критерии исключения: отсутствие НЭКГМ, отсутствие ИНДП

Острый бронхиолит диагностировали у детей первого года жизни с первым эпизодом свистящего дыхания в эпидемический сезон бронхиолита, вздутием грудной клетки, диффузными крепитацией, влажными мелкопузырчатыми и свистящими хрипами, отсутствием лабораторных маркеров бактериальной инфекции (нормальное количество лейкоцитов, нейтрофилов в общем анализе крови, нормальная концентрация С-реактивного белка), слабой реакцией на терапию ингаляционными бронхолитиками и ГКС [16, 33].

Внебольничная пневмония устанавливали в соответствии с критериями, включающими (1) лихорадку более 38ºС более 3 дней и/или (2) тахипноэ с частотой дыхательных движений более 60 в минуту у детей до 2 месяцев жизни, более 50 в минуту в возрасте от 2 месяцев до 1 года, и/или (3) втяжения уступчивых мест грудной клетки (без явлений бронхиальной обструкции), (4) инфекционный токсикоз, (5) локальные физикальные симптомы (укорочение перкуторного звука, локальное ослабление дыхания или бронхиальное дыхание, локальные хрипы и/или крепитация), (6)

лейкоцитоз >15×10^9/л, и (7) наличие инфильтративных изменений в легких на рентгенограмме ОГП [35, 39].

2.1.5. Пятый этап исследования

Пятым этапом исследования являлось многоцентровое лонгитудинальное исследование с проведением катамнестического наблюдения за 27 пациентами с НЭКГМ (группа 3К) в течение от 6 месяцев до 8 лет. Критерии включения и исключения в пятый этап исследования соответствовали таковым на втором этапе. В ходе наблюдения за пациентами с НЭКГМ были установлены такие диагнозы, как новая коронавирусная инфекция COVID-19, БА, ГЭРБ, атопический дерматит (АтД), аллергический ринит (АР), острая крапивница. Диагнозы устанавливались на основании критериев соответствующих нозологических единиц.

БА устанавливалась у детей до 6 лет согласно международному консенсусу по БА у детей PRACTALL (Practical Allergology Pediatric Asthma Group), который включает такие критерии, как:

1) наличие бронхиальной обструкции;

2) определение эозинофилии по результатам клинического анализа крови и/или повышение концентрации общего IgE в сыворотке крови;

3) наличие клинических симптомов атопических заболеваний, таких как атопический дерматит, аллергический ринит, конъюнктивит, пищевая аллергия;

4) выявление специфической IgE-опосредованной сенсибилизации к пищевым и ингаляционным аллергенам;

5) выявление сенсибилизации к ингаляционным аллергенам в возрасте до 3 лет, прежде всего к бытовым аллергенам;

6) наличие БА у родителей [78].

Диагноз БА у детей старше 6 лет верифицировался согласно критериям GINA (2022), которые включают типичные симптомы заболевания, такие как эпизоды свистящего дыхания, наличие экспираторной одышки,

персистирующий сухой кашель, усиливающиеся после физической нагрузки, на фоне эпизодов респираторной инфекции, при эмоциональных нагрузках, в зависимости от сезона года, а также наличие доказанной обратимой обструкции ДП [99].

COVID-19 диагностировали по результатам выявления РНК SARS-CoV-2 с применением методом амплификации нуклеиновых кислот и антигенов SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографических методов [19].

Диагноз ***АтД*** устанавливался по наличию трех основных и не менее трех дополнительных критериев J.M. Hanifin и G.Rajka [102].

АР верифицировался при наличии:

- ежедневно проявляющиеся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа;

- анамнестических данных, указывающих на связь возникновения жалоб после контакта с предполагаемым причинно-значимым аллергеном;

- других аллергических заболеваний (аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма, синдром перекрестной пищевой непереносимости, атопический дерматит);

- наличии положительных результатов аллергологического обследования [30].

Диагноз ***острой крапивницы*** устанавливался на основании детального изучения анамнеза и физикального исследования, а также результатов основных лабораторных методов диагностики, позволяющих исключить тяжелые системные заболевания [31].

2.2. Методы

2.2.1. Клинико-анамнестическое и объективное исследование

Для выполнения задач исследования были проанализированы данные из амбулаторных карт пациентов, представленных выписок из стационаров, а также результаты дополнительных исследований и консультаций.

Был проведен опрос родителей, ближайших родственников пациента, законных представителей с целью установления данных личного, семейного анамнеза, а также анамнеза заболеваний. Проводился физикальный осмотр детей, который включал общепринятые методы осмотра, пальпацию, перкуссию и аускультацию.

2.2.2. Лабораторные и инструментальные исследования

Всем пациентам проводился неонатальный скрининг для диагностики врожденных заболеваний, включая муковисцидоз. При госпитализации всем пациентам с НЭКГМ и ИНДП проводились общеклинические лабораторные исследования: общий клинический анализ крови с определением уровня лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, уровня тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену, общий анализ мочи с определением уровня лейкоцитов, эритроцитов и белка, биохимический анализы крови с определением уровня С-реактивного белка (СРБ). Серологические исследования и полимеразная цепная реакция (ПЦР) крови проводились по показаниям для исключения инфекционной патологии, при подозрении на гипотиреоз проводилось исследования уровня тиреотропного гормона, трийодтиронина и тироксина свободных (n=3). При подозрении на БА проводилось аллергологическое обследование, которое включало в себя определение уровня общего IgE, специфических IgE к пищевым, бытовым, пыльцевым и грибковым аллергенам метод иммуноферментного анализа (n=20). Положительными считали тесты при обнаружении специфических IgE-антител в концентрации, соответствующей 2 классу сенсибилизации и выше [24]. Наблюдавшиеся дети по показаниям

консультировались специалистами: пульмонологом, неврологом, эндокринологом, кардиологом, генетиком. Кроме того, всем пациентам проводилась оценка физического развития с определением долженствующей массы тела с использованием центильных таблиц.

Всем пациентам групп 3 и 4 (с НЭКГМ и ИНДП соответственно) при госпитализации проводилась обзорная рентгенография ОГП. Также ретроспективно анализировались рентгенограммы, выполненные до поступления под наблюдение.

Всем 83 пациентам с НЭКГМ была проведена КТ ОГП на мультиспиральных томографах «Discovery™ CT750 HD» (General Electric Healthcare, Великобритания), «Aquilion Prime» (Toshiba, Япония), с применением методики высокоразрешающей КТ. При выполнении методики отдельных срезов определялась плотность легочной ткани по шкале Хаунсфилда. У ряда больных проводилась повторная КТ. Процент поражения легочной ткани определялся при помощи программного обеспечения ThoracicVCAR и «эмпирической» визуальной шкалы [18, 155]. Степень изменений оценивалось по легкому с наибольшим поражением.

В Москве исследования были выполнены в следующих учреждениях:

- отделение лучевой диагностики МДГКБ;
- отделение рентгенологии ДИКБ№6;
- рентгенологическое отделение ФНКЦ ФМБА;
- отделение рентгеновской КТ НМИЦЗД.

В других регионах КТ проводилась по месту госпитализации пациентов.

Описания компьютерных томограмм были обсуждены с научным сотрудником отделения КТ НМИЦЗД (Москва) О.В. Кустовой, врачом-рентгенологом отделения рентгеновской диагностики и томографии Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации (Москва) к.м.н. С.В. Епифановой.

Всем пациентам проводилось ситуационное и/или пролонгированное транскутанное исследование уровня SpO_2 с помощью пульсоксиметра

«MD300C5» (Choicemmed, Китай) при физической нагрузке, во сне и в покое. Пролонгированная пульсоксиметрия проводилась в условиях кардио-пульмонологического отделения Детской инфекционной клинической больницы №6 (Москва) (n=27).

Детям в возрасте старше 5 лет проводилось исследование ФВД методом спирометрии (n=4) на базе консультативно-диагностического отделения ДИКБ№6 (Москва) при помощи аппарата для спирометрии и пульсоксиметрии MIR с принадлежностями (производитель «MIRS.R.L. – MEDICAL INTERNATIONAL RESEARCH, Италия, регистрационный №РЗН 2017/5323 от 6.02.2017 года). При проведении ФВД учитывались 3 сопоставимые попытки (разброс не более 5%), фиксировался наилучший результат. Результат оценивался при помощи программного обеспечения Winspiro PRO software. Исследование ФВД проводилось с проведением пробы с бронхолитиком (сальбутамол), которая при приросте $ОФВ_1$ более 12% и 200 мл считалась положительной [98].

ЭхоКГ проводилось по показаниям пациентам на аппаратах «VIVID 3» (GeneralElectrics, США), «Aloka 900» (Aloka, Япония), «Sonos 2500» (Hewlett-Packard, США), «AcusonCypress» (Siemens, Германия) датчиками 2,5-5MHz и 5-7MHz по стандартной методике. Систолическое давление в легочной артерии (PAPs) определяли с помощью постоянно-волнового и импульсного Допплера, по градиенту трикуспидальной регургитации (модифицированное уравнение Bernoulli): PAPs = 4 x Vmax2 + RAP, где Vmax – скорость потока трикуспидальнойрегургитации, RAP – давление в правом предсердии. Систолическое давление в легочной артерии более 35 мм рт. ст. считалось диагностическим критерием легочной гипертензии [9, 103]. ЭхоКГ проводились по месту госпитализации пациентов.

При подозрении на муковисцидоз проводилась потовая проба с определением концентрации хлоридов пота по методу Гибсона-Кука [20].

Генетическое исследование было проведено 15 пациентам: цитогенетическое исследование (кариотипирование) – 7 детям, секвенирование генов *SFTPB, SFTPC, ABCA3* – 2 детям, гена *NKX2.1* – 6 детям, гена *SMPD1* – 1

ребенку, гена *FLNA* - 2 детям, гена *GNPTAB – 1* ребенку. Секвенирование генов проводилось на геномных анализаторах (секвенаторах) «3130Xl» (Applied Biosystems, США). Для проведения анализа проводился забор крови в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Исследования выполнены в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» (Москва) (директор – д.м.н. Куцев С.И.).

Для оценки дыхания во время сна с регистрацией энцефалограммы, окулограммы, миограммы, кардиограммы, движений грудной и брюшной стенки, дыхательного потока воздуха, пульсоксиметрии, с видеомониторированием проводили полисомнографию на аппарате Embla7000 (США) в условиях НМИЦЗД.

2.2.3. Морфологическое исследование

Для проведения световой микроскопии применялось окрашивание срезов гематоксилином и эозином по стандартной методике. Для выявления фиброза межальвеолярных перегородок использовалось окрашивание пикрофуксином по Ван-Гизону. Степень развития легочной ткани оценивалась по результатам альвеолярно-радиального счета [65]. Пациентам с ГКЛ проводилась биопсия кожи с дальнейшим гистологическим (окрашивание гематоксилином и эозином по стандартной методике) и иммуногистохимическим (окрашивание клеток инфильтрата реагентом, специфичным к антигенам CD1a и CD207) исследованиями [124]. Для выявления НЭК проводилось иммуногистохимическое исследование биоптатов путем окрашивания биопсийного материала реагентом, специфичным к бомбезину [110]. Исследования были выполнены в патологоанатомических отделениях МДГКБ, Городской клинической больнице № 1 (Челябинск), в Областном детском патологоанатомическом бюро (Санкт-Петербург).

2.2.6. Статистические методы

Систематизация полученной информации осуществлялась в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическую обработку полученных результатов автор проводил средствами языка Питон (Python 3.8.) со встроенными функциями из модулей Statsmodels.api и Scipy. Дополнительно был проведен анализ в Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v.23. В связи с тем, что полученные данные не имели нормального распределения, расчеты производились методами непараметрической статистики. В качестве центра распределения количественных данных была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации – квартили (Me [Q1; Q3]) и размах вариации (min-max). Для проведения сравнения несвязанных выборок применялся U-критерий Манна-Уитни, для проведения сравнения связанных выборок – критерий Вилкоксона. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия $\chi 2$ Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Для сравнения относительных показателей, характеризующих связанные совокупности (до и через 3 недели), нами использовался тест МакНемара.

Прогностическая модель разрабатывалась с помощью метода множественной логистической регрессии. Для оценки качества построенной модели использованы следующие критерии: точность, чувствительность специфичность, FalseNegativesResults (FNR), FalsePositivesResults (FPR), тест Вальда и Receiver Operator Characteristic Area Underthe Curve (ROC AUC). Для проведения оценки качества выбранной линейной функции определялся коэфициент детерминации, соответствующий доле учтенных в модели факторов. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Определение доли больных нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев в структуре детей грудного возраста с интерстициальными заболеваниями легких, и детей, нуждающихся в проведении длительной домашней кислородотерапии

3.1.1. Определение доли больных нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев в структуре детей, нуждающихся в проведении длительной домашней кислородотерапии

Под нашим наблюдением находилось 267 детей, нуждающихся в проведении ДДК. Структура диагнозов представлена в табл. 3.1.

Таблица 3.1.

Структура диагнозов детей, нуждающихся в проведении ДДК, абс. (%), n=267

Диагноз	Количество пациентов
Бронхолегочная дисплазия	183 (68,5)
Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев	18 (6,7)
Облитерирующий бронхиолит	17 (6,4)
Гепатопульмональный синдром	7 (2,6)
Организующаяся пневмония	5 (1,9)
Врожденный порок сердца	4 (1,5)
Синдром "мозг-легкие-щитовидная железа"	3 (1,1)
Синдром Эдвардса	3 (1,1)
Врожденный порок развития легких	2 (0,7)
Дефицит филамина А	2 (0,7)
Интерстициальное заболевание легких неуточненное	2 (0,7)
Муколипидоз	2 (0,7)
Синдром Жена	2 (0,7)
Хронический пневмонит младенцев	2 (0,7)
Другие	15 (6)

Другие: аллергический бронхолегочный аспергилез, бронхиальная астма, гемоглобинопатия, гистиоцитоз, десквамативный интестициальныйпневмонит, дефицит сурфактантного протеина С, диафрагмальная грыжа, мукополисахаридоз 4 типа, неспецифическая интерстициальная пневмония, первичая легочная гипертензия, первичная цилиарная дискинезия, синдром аспирации меконием, Синдром Вильямса-Кэмбэла, синдром Вильсона-Микити, хондродисплазия – по 1 пациенту.

Большую долю в структуре кислородозависимых детей составляли дети с БЛД - 68,5%, дети с НЭКГМ составляли 6,7%. Дети с облитерирующим бронхиолитом имели практически сходную долю в общей структуре кислородозависимых детей с долей больных НЭКГМ, составляющая 6,4 %.

3.1.2. Определение доли больных нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев в структуре детей грудного возраста с интерстициальными заболеваниями легких

Под нашим наблюдением находилось 129 детей грудного возраста с ИЗЛ, 83 из которых составляли дети с НЭКГМ (табл. 3.2).

Таблица 3.2.

Структура ИЗЛ у детей грудного возраста, находившихся под нашим наблюдением, абс. (%), n=129

Диагноз	Количество пациентов
Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев	83 (64,4)
Синдром Вильсона-Микити	18 (14,0)
Легочная гипоплазия	13 (10,1)
Врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия	7 (5,4)
Синдром «мозг-легкие-щитовидная железа»	4 (3,1)
Врожденный дефицит сурфактантного протеина С	3 (2,3)
Врожденный дефицит сурфактантного протеина В	1 (0,7)

На рис. 3.1. представлены доли детей с различными ИЗЛ в структуре всех детей грудного возраста с ИЗЛ, находившихся под нашим наблюдением. Доля больных НЭКГМ в данной структуре составила 64,4%. Доля пациентов с синдромом Вильсона-Микити составила 14%, а доля пациентов с легочной гипоплазией – 10,1%. Доля детей с врожденным дефицитом сурфактантных белков составила 3%. Согласно полученным данным, НЭКГМ является самой частой ИЗЛ у детей грудного возраста.

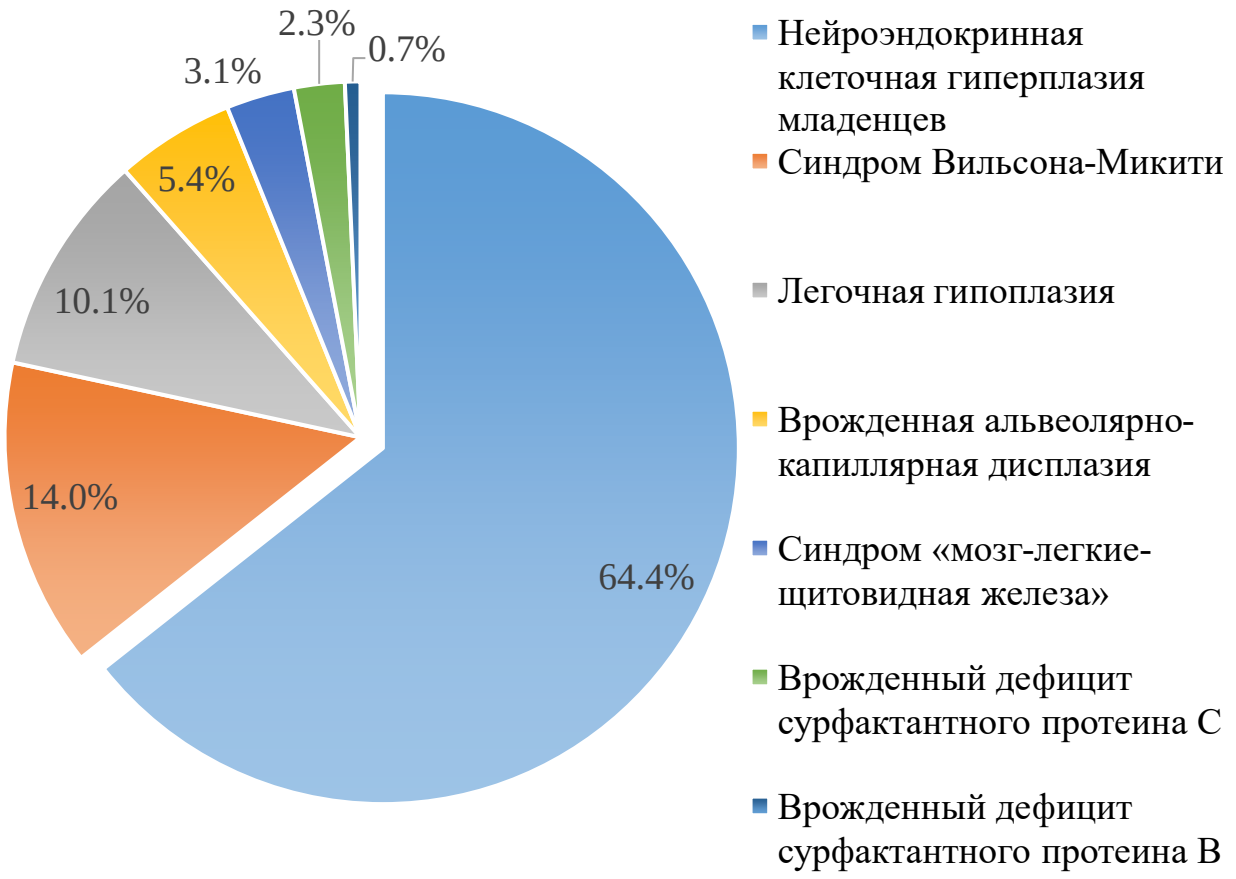


Рисунок 3.1. Структура ИЗЛ у детей грудного возраста, находившихся под нашим наблюдением, количество пациентов, %

3.2. Характеристика пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев

3.2.1. Клинико-анамнестические, лабораторные и инструментальные данные пациентов с нейроэнокринной клеточной гиперплазией младенцев

В группу исследования (группа 3) были включены 83 пациента с НЭКГМ в возрасте от 3 месяцев до 8 лет. На рис. 3.2. отображена структура пациентов с НЭКГМ по годам рождения до 2020 г. При анализе количества детей с диагностированной НЭКГМ с 2012 г по 2020 г. отмечается постепенный рост числа больных с данным заболеванием, о чем свидетельствует ежегодное увеличение количества детей с впервые выявленной НЭКГМ.

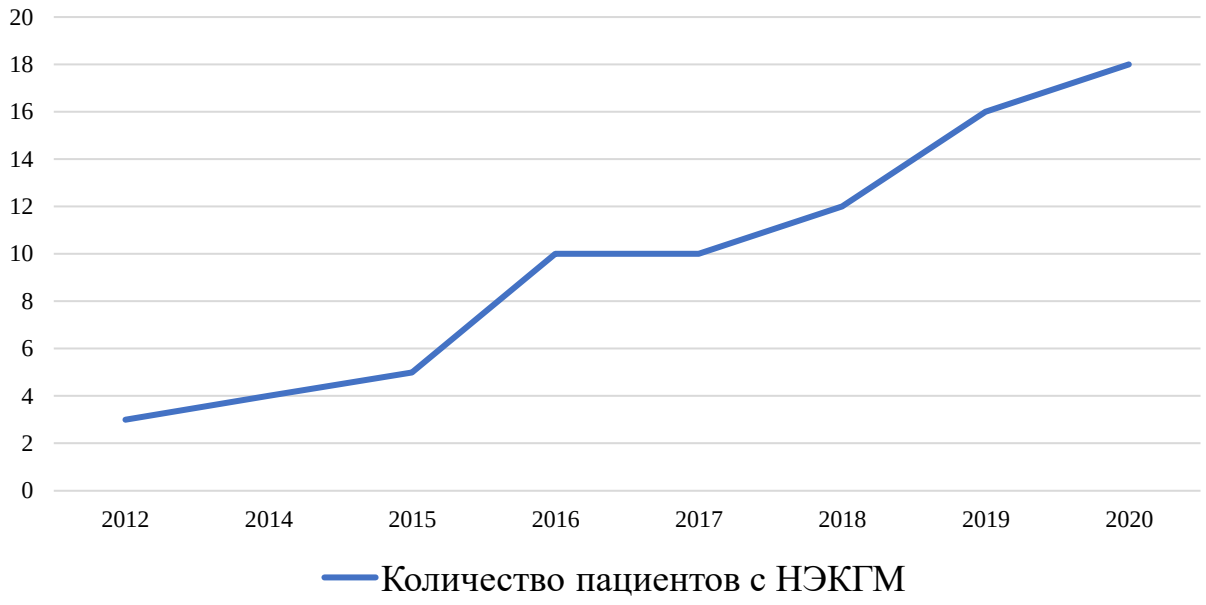


Рисунок 3.2. Структура пациентов с НЭКГМ по годам рождения

Среди 83 пациентов с НЭКГМ 57 детей были мужского пола (69%) и 26 (31%) женского (рис. 3.3.).

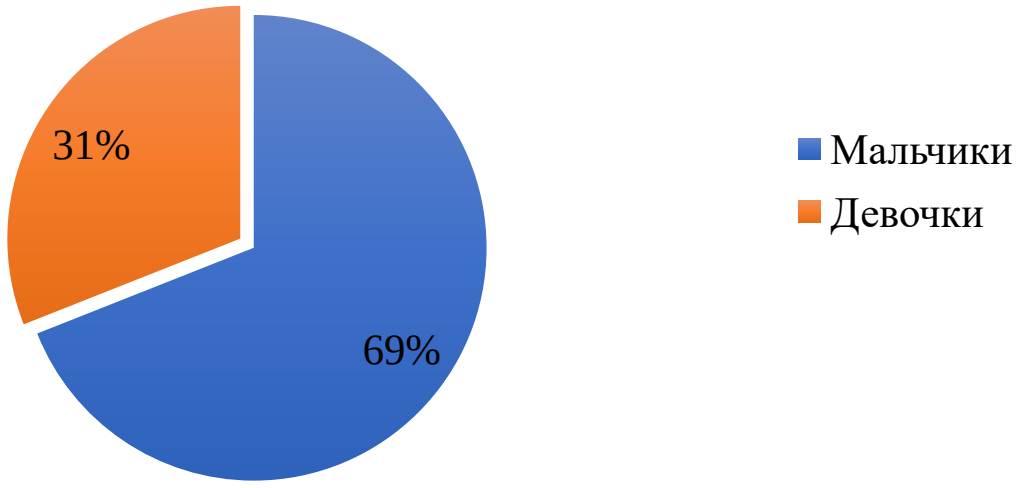


Рисунок. 3.3. Распределение пациентов с НЭКГМ по полу

Пациенты с НЭКГМ в большинстве случаев были рождены от неосложненной доношенной беременности с гестационным возрастом (ГВ) 28–42

недель (Me – 39 недель [38-40]), нормальным весом (Me – 3500 г [3050-3720]), девять детей были недоношенными (11%) (рис. 3.4.).

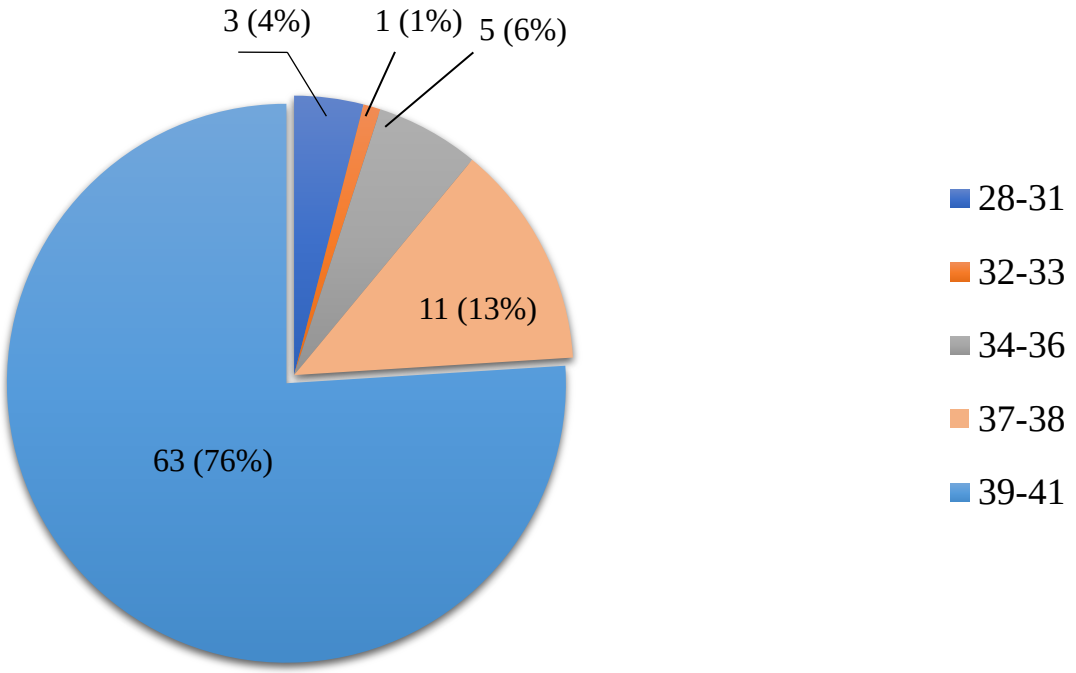


Рис. 3.4. Распределение пациентов с НЭКГМ по гестационному возрасту

При сборе семейного анамнеза у родителей пациентов с НЭКГМ было выяснено, что у 43 (52%) детей с НЭКГМ проживающие с ними члены семьи курят табак. Также при расспросе было установлено, что у 33 (40%) пациентом с НЭКГМ отягощенный семейный онкологический анамнез (табл. 3.3.)

Таблица 3.3.

Семейный анамнез пациентов с НЭКГМ, количество пациентов, абс. (%)

Критерий	Количество пациентов
Курение членов семьи, проживающих с ребенком	43 (52%)
Наличие онкологических заболеваний любой локализации (в пределах 3-х поколений)	33 (40%)

По нашим данным, возраст манифестации заболевания составил от 1 до 12 месяцев (Me – 4 месяца [3-5]) жизни (рис. 3.5.). Средний возраст манифестации составил 4 месяца.

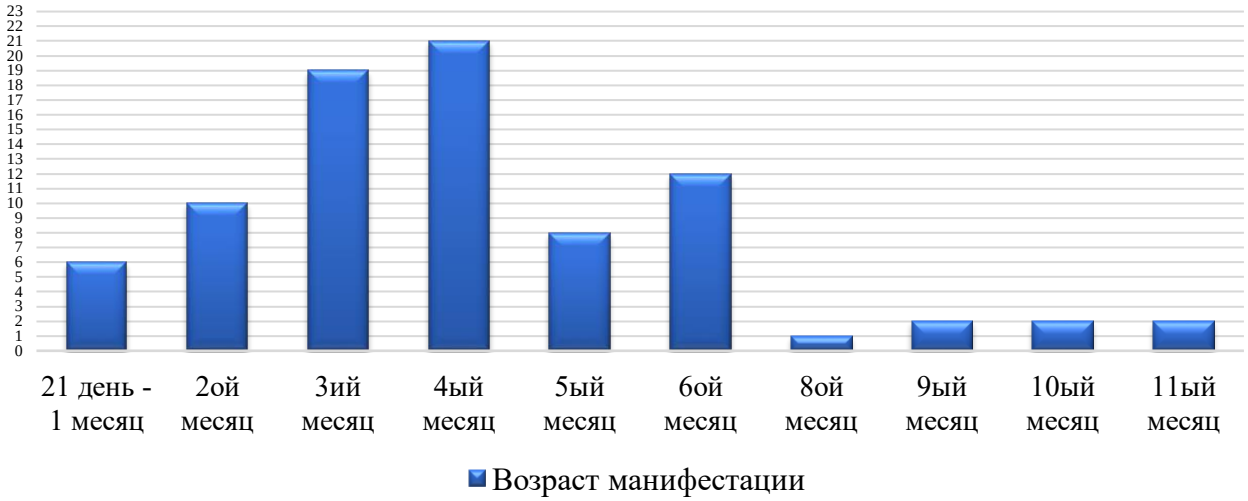


Рисунок. 3.5. Структура возрастов клинической манифестации у пациентов с НЭКГМ

Дети с НЭКГМ поступали с направительными диагнозами «острый бронхиолит/обструктивный бронхит» (45%), «ВП» (23%), «ИЗЛ неуточненное» (26%), «НЭКГМ» (6%), «ГЭРБ» (6%), «экзогенный аллергический альвеолит» (1%) (рис. 3.6.). Таким образом, гиподиагностика НЭКГМ на догоспитальном этапе составила 94%.



Рисунок 3.6. Структура направительных диагнозов пациентов с НЭКГМ, количество пациентов, %, n=83

Возраст установления диагноза составил от 1 месяца до 2 лет 11 месяцев жизни (Me – 8,5 месяцев [6,75-14]) (рис. 3.7.).



Рисунок 3.7. Структура возрастов установления диагноза НЭКГМ

Всем пациентам с НЭКГМ была проведена оценка по шкале диагностики «детского ИЗЛ-синдрома». У всех пациентов с НЭКГМ были респираторные, объективные симптомы и диффузные изменения по данным КТ ОГП (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Частота симптомов «детского ИЗЛ-синдрома», абс. (%), n=83

Признак	Частота симптомов
Респираторные симптомы (кашель, тахипноэ, непереносимость физической нагрузки)	83 (100)
Объективные симптомы (дополнительные дыхательные шумы, затруднение дыхания, втяжение уступчивых мест грудной клетки, задержка темпов развития)	83 (100)
Гипоксемия (SpO_2<90%)	28 (34)
Диффузные изменения по данным КТ ОГП	83 (100)

Гипоксемия была зарегистрирована только у 28 детей, в связи с чем 28 (34%) пациентов имели 4 из 4 баллов, а 55 (66%) пациентов – 3 из 4 баллов.

Также пациентам с НЭКГМ была проведена оценка симптомов по клинической шкале диагностики заболевания [127]. Постоянными симптомами у всех детей являлись появления первых симптомов заболевания на первом году жизни, тахипноэ и отсутствие деформации дистальных фаланг по типу «барабанных палочек». Практически у всех больных НЭКГМ определялись втяжения уступчивых мест грудной клетки. Самым редким симптомом у пациентов с НЭКГМ было наличие бочкообразной или воронкообразной деформаций грудной клетки. Остальные признаки были непостоянными (табл. 3.5.).

Таблица 3.5.

Частота симптомов клинической шкалы диагностики НЭКГМ, абс. (%)

№	Признак	Частота симптомов
1	Появления симптомов в возрасте до 12 месяцев	83/83 (100)
2	Задержка физического развития (индекс массы тела для возраста < -2 SD)	44/83 (53)
3	Отсутствие деформации дистальных фаланг по типу «барабанных палочек»	83/83 (100)
4	Отсутствие кашля (вне эпизодов респираторных инфекций)	48/57 (84)
5	Отсутствие свистящих хрипов (вне эпизодов респираторных инфекций)	55/57 (96)
6	Бочкообразная или воронкообразная деформации грудной клетки	7/57 (12)
7	Влажные хрипы	70/83 (84)
8	Гипоксемия	41/83 (49)
9	Тахипноэ	83/83 (100)
10	Втяжение уступчивых мест грудной клетки	81/83 (98)

Все 10 критериев клинической шкалы диагностики, в связи с дефицитом необходимой информации в первичной медицинской документации, удалось оценить только у 57 пациентов с НЭКГМ, и у всех 57 пациентов сумма баллов составляла 7 и выше. Распределение по баллам выглядело следующим образом: 7

баллов определялось у двадцати пациентов, 8 баллов – у двадцати трех, 9 баллов – у тринадцати и 10 баллов у одного пациента.

Нормальные значения BAZ (от -2 до +1) были отмечены у 46 (55%) детей. Недостаточность питания (BAZ < -2) была диагностирована у 37 (45%). Показатели физического развития (Z-score) пациентов с НЭКГМ представлены в табл. 3.6.

Таблица 3.6.

Показатели физического развития (Z-score) пациентов с НЭКГМ

Z-score		>-2	От -2 до +2	<+2
WAZ (масса тела/возраст)	n (%)	37 (45)	46 (55)	-
BAZ (ИМТ/возраст)	n (%)	37 (45)	46 (55)	-
HAZ (длина тела (рост)/ возраста)	n (%)	-	83 (100)	-

При оценке степени хронической ДН (ХДН) у пациентов с НЭКГМ было установлено, что 29 (35%) детей соответствовали I степени ДН, 18 (22%) детей – II степени ДН, III степень ДН у пациентов с НЭКГМ не диагностировалась (табл. 3.7.).

Таблица 3.7.

Частота ХДН у детей с НЭКГМ, количество детей, абс. (%), n=83 [2]

Степень хронической дыхательной недостаточности	Частота хронической дыхательной недостаточности
Iстепень	29 (35)
II степень	17 (20)
III степень	-

3.2.2. Оценка степени тяжести интерстициального заболевания легких у пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев

При оценке степени тяжести ИЗЛ у пациентов с НЭКГМ по шкале L.L. Fan с колл. (1998) (табл.2.5.), все 83 (100%) пациента имели симптомы - тахипноэ, 29 (35%) пациентов по результатам проведения пролонгированной пульсоксиметрии, которую проводили в течение 6-12 часов, имели гипоксемию во сне или при

физической нагрузке, а 18 (22%) – в покое. При проведении ЭхоКГ легочная гипертензия не была диагностирована ни у одного пациента (табл. 3.8.).

Таблица 3.8.

Частота критериев тяжести ИЗЛ по L.L. Fan с колл. (1998) у детей с НЭКГМ, количество детей, абс. (%), n=83

Признак	Частота критериев
Наличие симптомов	83 (100)
Гипоксемия (SpO_2<90%) во сне или при физической нагрузке	29 (35)
Гипоксемия (SpO_2<90%) в покое	17 (20)
Легочная гипертензия	-

Учитывая наличие симптомов и отсутствие легочной гипертензии у всех пациентов, I и V степень тяжести ИЗЛ по L.L. Fan с колл. (1998) диагностированы не были (рис. 3.8.).

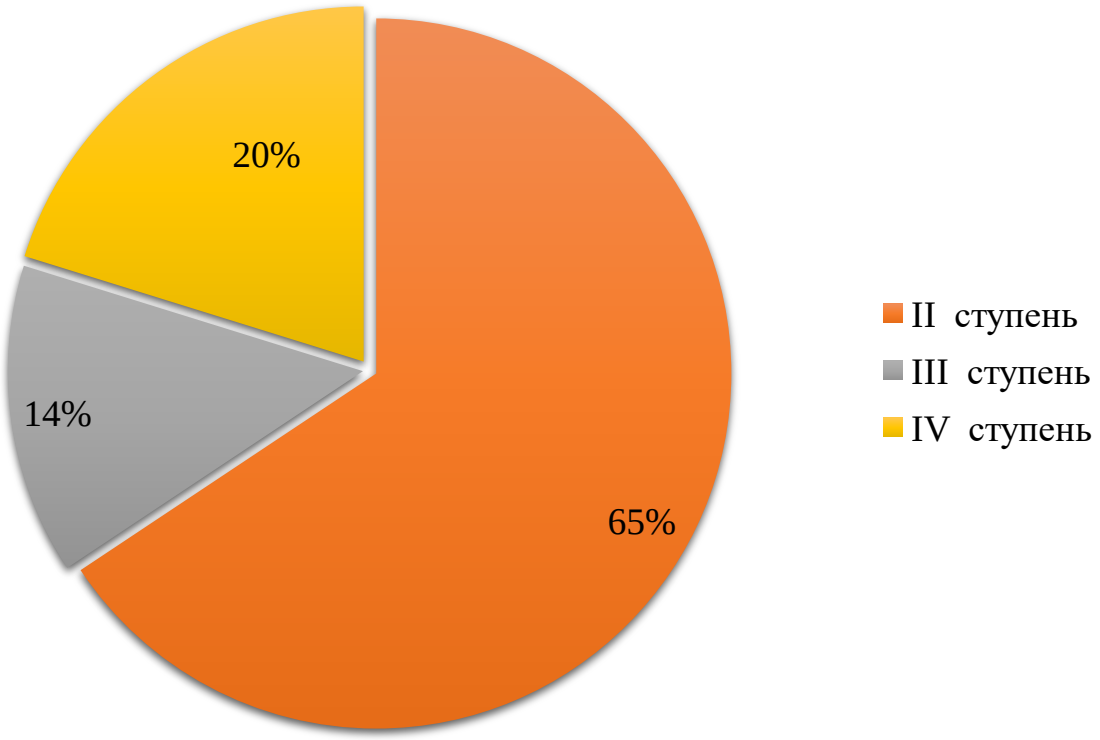


Рисунок 3.8. Степень тяжести ИЗЛ по L.L. Fan с колл. (1998) у пациентов с НЭКГМ, количество детей, %

При расчете коэффициента ранговой корреляции Спирмена между суммой баллов по шкале клинической диагностики НЭКГМ и степенью тяжести по шкале тяжести ИЗЛ по L.L. Fan с колл. (1998) была выявлена положительная заметная (Rs = 0,67) статистически значимая (p < 0,01) связь. Данная закономерность представлена на рис. 3.9.

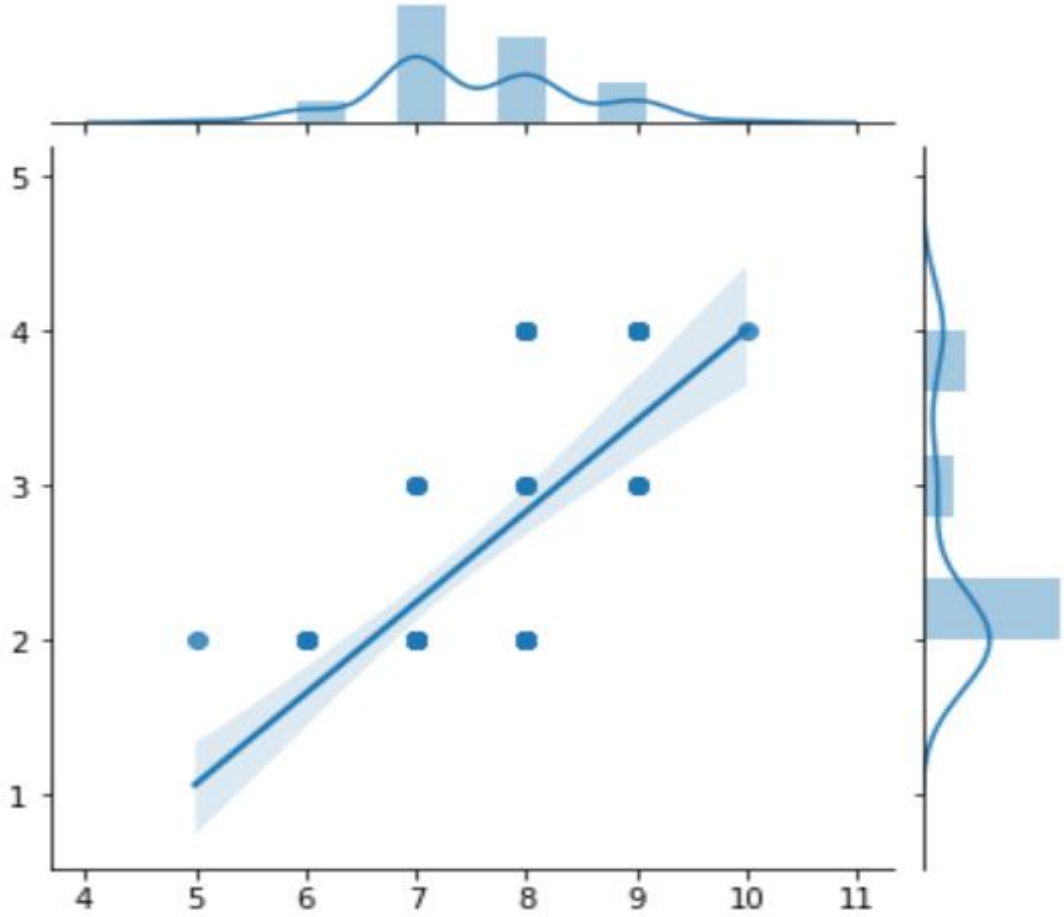


Рисунок 3.9. Расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена между суммой баллов по шкале клинической диагностики НЭКГМ (ось абсцисс) и степенью тяжести по шкале тяжести ИЗЛ по L.L.Fan с колл. (ось ординат)

3.2.3. Компьтерно-томографическая семиотика

Всем детям с НЭКГМ первично проводилось КТ ОГП, преимущественно без контрастирования, в возрасте от 1 месяца до 1 года 7 месяцев (Me – 10 месяцев [7-14]). Частота выявленных паренхиматозных изменений и изменений ДП представлены в табл. 3.9.

Таблица 3.9.

Частота паренхиматозных изменений и изменений ДП у пациентов с НЭКГМ, количество пациентов, абс. (%), n=83

Признак	Частота изменений
Линейные и ретикулярные уплотнения,	3 (4)
Консолидация	12 (15)
Участки уплотнения по типу «матового стекла»	81 (97)
Симптом «мозаичной плотности»	29 (35)
Утолщение стенок бронхов	23 (28)

Согласно полученным данным, участки уплотнения по типу «матового стекла» и симптом «мозаичной плотности» определялись у 81 (97%) и 29 (35%) детей соответственно. Помимо этого, у 23 (28%) детей отмечались утолщения стенок бронхов и у 12 (15%) участки консолидации (рис.3.10.).

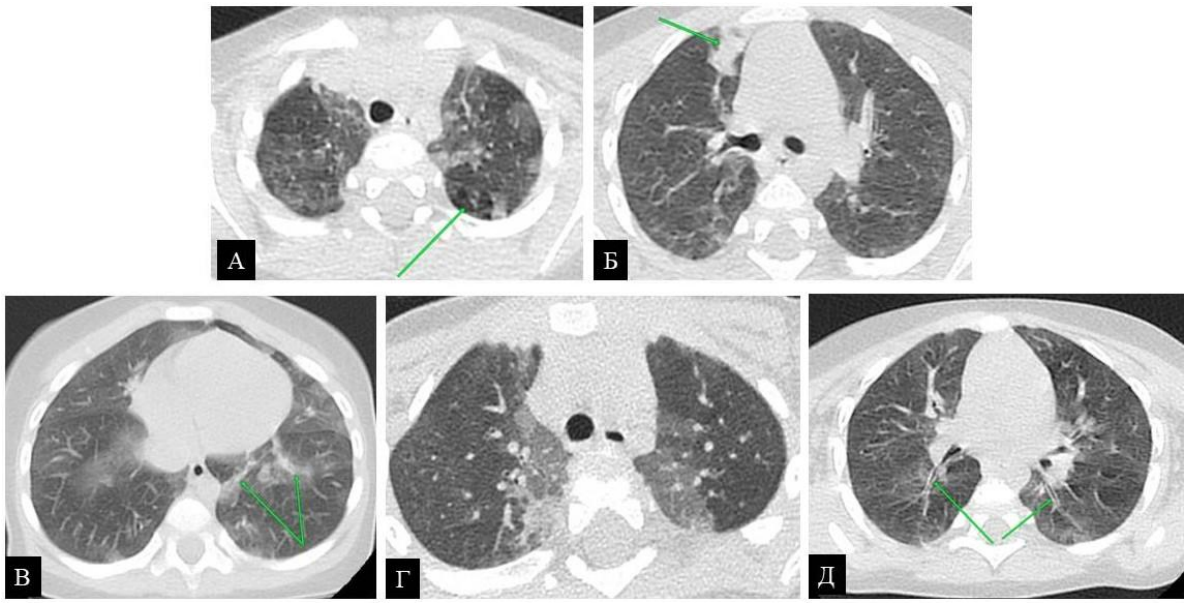


Рисунок 3.10. Паренхиматозные изменения и изменения ДП по данным КТ ОГП у пациентов с НЭКГМ.

Примечание. Компьтерные томограммы пациентов с НЭКГМ, изменения указаны сттрелками: А. Симптом «мозаичной плотности»; Б. Консолидация; В. Линейные и ретикулярные уплотнения; Г. Участки уплотнения по типу «матового стекла»; Д. Утолщение стенок бронхов.

Участки уплотнения по типу «матового стекла» преимущественно локализовались в средней доле правого легкого, верхних долях обоих легких и язычковых сегментах левого легкого (табл. 3.10.). Также участки уплотнения по типу «матового стекла» встречались и в нижних долях обоих легких, но у меньшего количества детей с НЭКГМ.

Таблица 3.10.

Топография участков уплотнения по типу «матового стекла» по данным КТ ОГП у детей с НЭКГМ, абс. (%), n=83

Признак	Количество детей
Средняя доля	74 (89)
Правая верхняя доля	61 (74)
Левая верхняя доля	60 (72)
Язычковые сегменты	56 (68)
Левая нижняя доля	44 (53)
Правая нижняя доля	40 (48)

В связи с наличием большого количества артефактов на компьютерных томограммах, оценка площади участков уплотнения по типу «матового стекла» у пациентов с НЭКГМ при помощи программного обеспечения ThoracicVCAR не представлялась возможной, в связи с чем площадь участков уплотнения по типу «матового стекла» определялась только при помощи «эмпирической» визуальной шкалы, предложенной для диагностики COVID-19 [18, 155]. Для оценки площади участков уплотнения по типу «матового стекла» применяли оригинальный протокол описания (табл. 2.6). По результатам оценки, КТ-4 не было выявлено ни у одного пациента с НЭКГМ. Распределение по степеням площади участков уплотнения по типу «матового стекла» представлено на рис. 3.11. Согласно полученным данным, большинство пациентов (61%) с НЭКГМ имели степень площади участков уплотнения по типу «матового стекла» КТ-1. Площадь участков уплотнения по типу «матового стекла», соответствующая степени КТ-2 определялась у 21% детей с НЭКГМ, а площадь участков уплотнения по типу «матового стекла», соответствующая степени КТ-3 определялась у 18% пациентов с НЭКГМ.

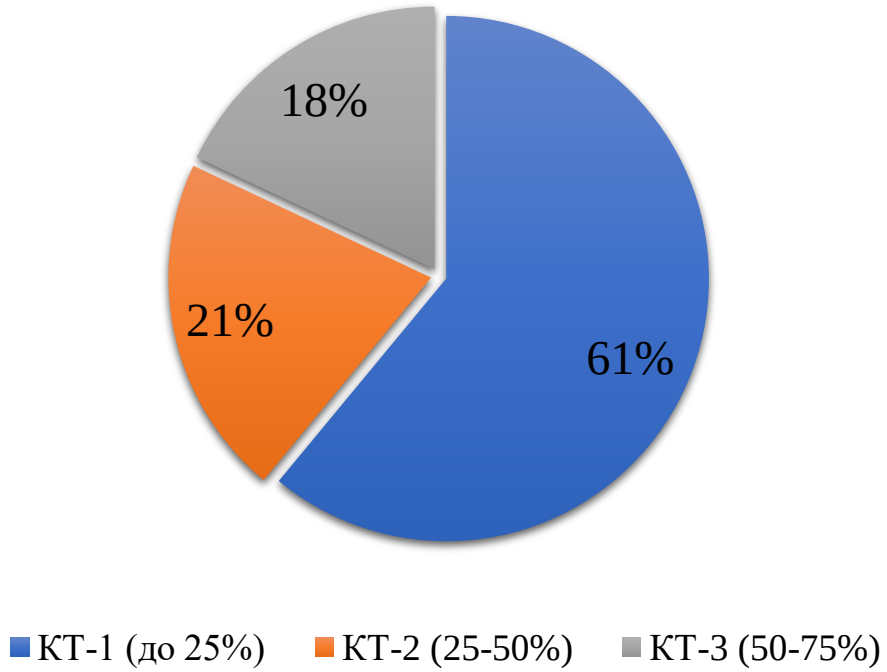


Рисунок 3.11. Структура степеней площади участков уплотнения по типу «матового стекла» по данным КТ ОГП, количество пациентов, %, n=83

При расчете коэффициента ранговой корреляции Спирмена между суммой баллов по шкале клинической диагностики НЭКГМ и площадью участков уплотнения по типу «матового стекла», а также между степенью тяжести по шкале тяжести ИЗЛ по L.L. Fan с колл. и площадью участков уплотнения по типу «матового стекла», статистически значимых корреляционных связей выявлено не было (p=0,5 и p=0,13 соответственно).

3.2.4. Терапия

До установления диагноза НЭКГМ 66 (91,5%) пациентов получали ИГКС, 41 (34%) пациент получали ГКС 54 пациента нуждались в кислородной поддержке при эпизодах респираторной инфекции. После установления диагноза 18 пациентам с НЭКГМ было рекомендовано проведение ДДК (рис. 3.12.). После установления диагноза в связи с отсутствием доказанного эффекта терапии НЭКГМ, ИГКС и ГКС была рекомендована их отмена, на фоне чего не наступало

ухудшение состояния пациентов. При госпитализации с направительным диагнозом ИНДП пациенты с НЭКГМ получали антибактериальную терапию. При наличии бронхообструктивного синдрома на фоне респираторной инфекции пациенты с НЭКГМ получали бронхолитическую терапию с вариабельным положительным эффектом, однако вне эпизодов респираторной инфекции данная терапия положительного эффекта на сохраняющиеся тахипноэ и втяжение уступчивых мест грудной клетки не оказывала. Пациенты с недостаточностью питания получали лечебное питание - гиперкалорийную смесь («Инфатрини»).

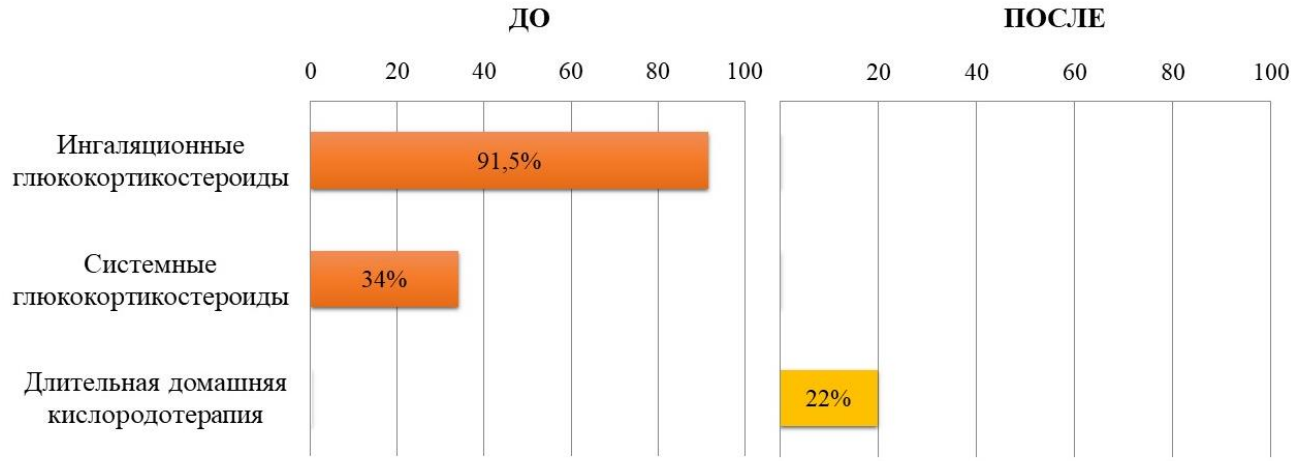


Рисунок 3.12. Терапия пациентов с НЭКГМ до и после установления диагноза, количество пациентов, %, n=83

3.3. Прогнозирование потребности в проведении длительной домашней кислородотерапии у детей с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев

На третьем этапе исследования проводилась сравнительная характеристика пациентов с НЭКГМ, получающих (группа 3А, n=17) и не получающих (группа 3В, n=40) ДДК, оцененные по 10 критериям клинической шкалы диагностики НЭКГМ.

3.3.1. Предикторы длительной домашней кислородотерапии

При расчете коэффициента ранговой корреляции Спирмена между суммой баллов по шкале клинической диагностики НЭКГМ и потребностью в проведении кислородотерапии была выявлена положительная заметная (Rs=0,62) статистически значимая ($p < 0,01$) связь (рис. 3.13.).

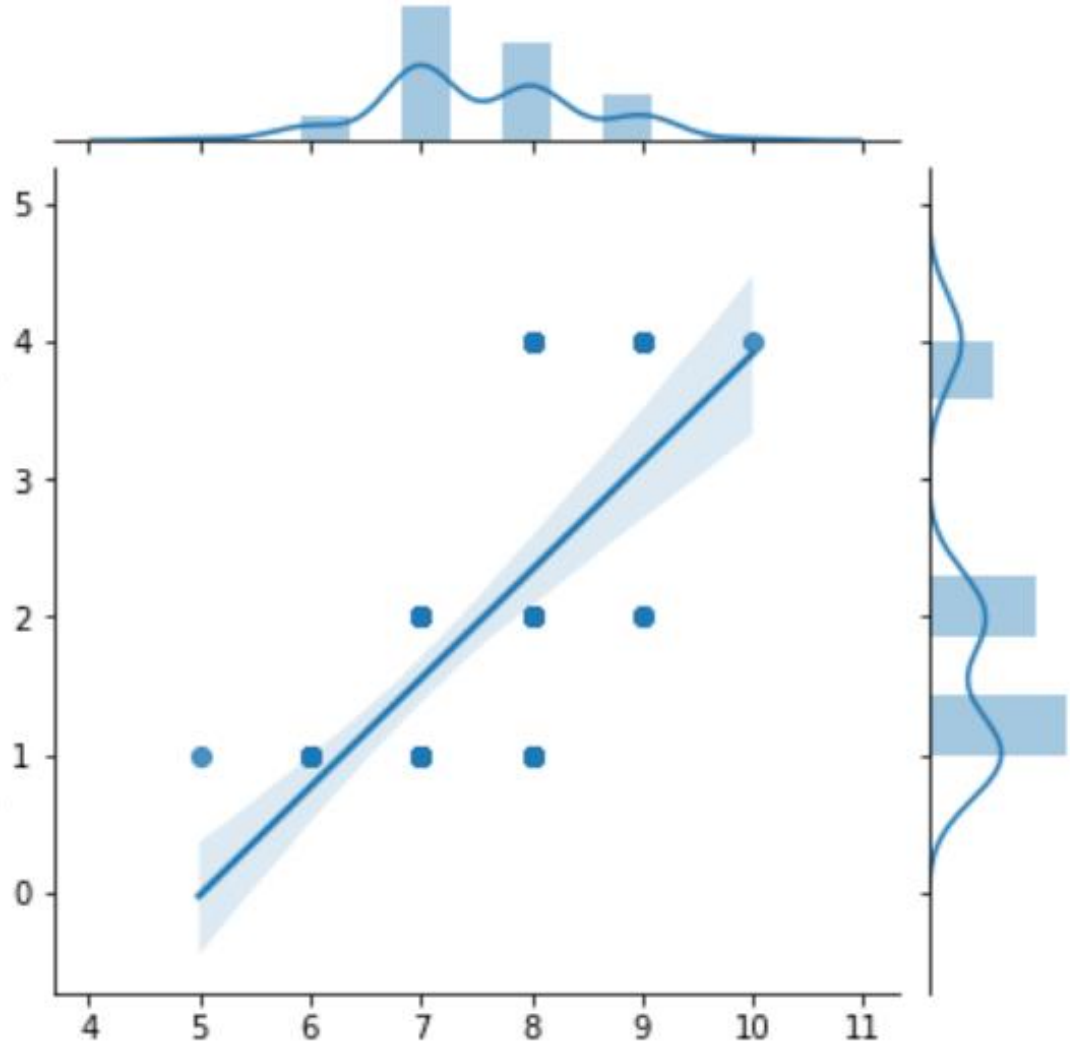


Рисунок 3.13. Расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена между суммой баллов по шкале клинической диагностики НЭКГМ (ось абсцисс) и потребностью в кислородотерапии (ось ординат)

При расчете коэффициента ранговой корреляции Спирмена между суммой баллов по шкале тяжести ИЗЛ по L.L. Fan с колл. и кислородозависимостью была выявлена положительная высокая ($Rs = 0,7$) статистически значимая ($p < 0,01$) связь (рис. 3.14.).

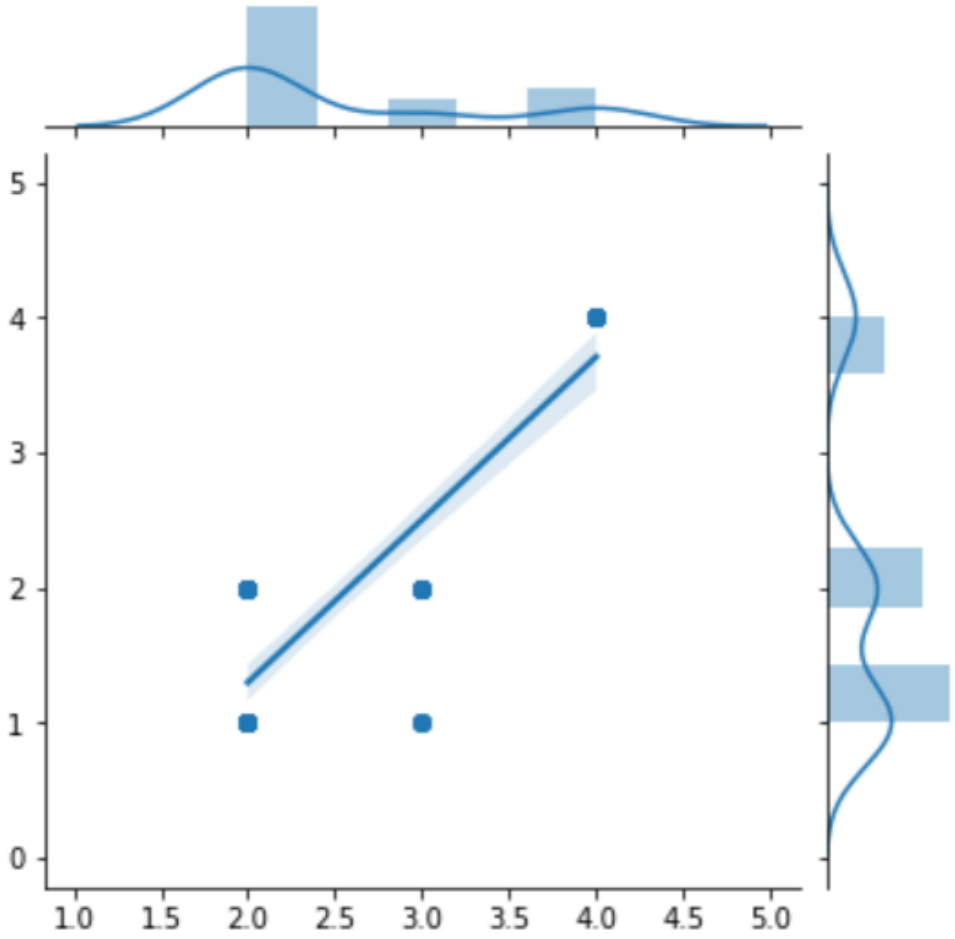


Рисунок 3.14. Расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена между суммой баллов по шкале тяжести ИЗЛ по L.L.Fan с колл. (ось абсцисс) и потребностью в кислородотерапии (ось ординат)

При расчете коэффициента ранговой корреляции Спирмена между площадью участков уплотнения по типу «матового стекла» и потребностью в кислородотерапии, статистически значимой корреляционной связи выявлено не было (p=0,1).

При проведении сравнительной характеристики пациентов с НЭКГМ, нуждающихся в проведении ДДК (группа 3А) и не нуждающихся в проведении ДДК (группа 3В), по результатам оценки по клинической шкале диагностики в группе 3А были выявлены статистически значимо чаще такие симптомы, как отсутствие кашля вне эпизодов респираторной инфекции (p=0,033), а также гипоксемия (p<0,001) (табл. 3.11.). Такие симптомы, как тахипноэ, появление

симптомов в возрасте до 12 месяцев, отсутсвтие деформации дистальных фаланг по типу «барабанных палочек», отсутстие свистящих хрипов вне эпизодов респираторной инфекции встречались однаково часто в двух исследуемых группах.

Таблица 3.11.

Сравнительная характеристика пациентов групп 3А и 3В по результатам оценки по клинической шкале диагностики НЭКГМ, количество пациентов, абс. (%)

№	Признак	Группа 3А, n=17	Группа 3В, n=40	p
1.	Появления симптомов в возрасте до 12 месяцев	17 (100)	40 (100)	1.000
2	Задержка физического развития (индекс массы тела для возраста < -2 SD)	10 (59)	(21 (52)	0.661
3	Отсутствие деформации дистальных фаланг по типу «барабанных палочек»	17 (100)	40 (100)	1.000
4	Отсутствие кашля (вне эпизодов респираторных инфекций)	17 (100)	31 (78)	0.033
5	Отсутствие свистящих хрипов (вне эпизодов респираторных инфекций)	17 (100)	40 (100)	1.000
6	Бочкообразная или воронкообразная деформации грудной клетки	1 (6)	4 (10)	0.615
7	Влажные хрипы/крепитация	15 (88)	29 (72)	0.195
8	Гипоксемия	17 (100)	17 (42)	<0.001
9	Тахипноэ	17 (100)	40 (100)	1.000
10	Втяжение уступчивых мест грудной клетки	17 (100)	38 (95)	0.348

При сравнительной характеристике пациентов из групп 3А и 3В по локализации участков уплотнения по типу «матового стекла» было выявлено, что в группе 3А статистически значимо чаще участки участков уплотнения по типу «матового стекла» локализовались в средней доле правого легкого (p = 0,044) (табл. 3.12.).

Таблица 3.12.

Топография участков уплотнения по типу «матового стекла» по данным КТ ОГП у детей с НЭКГМ в группах 3А и 3В, количество пациентов, абс. (%)

Признак	Группа 3А, n=17	Группа 3В, n=40	p
Средняя доля	13 (76)	19 (48)	0.044
Правая верхняя доля	10 (59)	16(40)	0.192
Левая верхняя доля	10 (59)	16 (40)	0.192
Язычковые сегменты	10 (59)	13 (32)	0.064
Левая нижняя доля	7 (41)	11 (28)	0.310
Правая нижняя доля	10 (25)	7 (41)	0.222

При сравнении частоты выявления паренхиматозных изменений по данным КТ ОГП у пациентов из групп 3А и 3В было установлено, что в группе 3А статистически значимо чаще встречались линейные и ретикулярные уплотнения (p=0,027): в группе 3А линейные и ретикулярные изменения были выявлены у 2 пациент из 17, когда как в группе 3В данные изменения у пациентов не наблюдались.

При сравнении частоты выявления ГЭРБ у пациентов из групп 3А и 3В было установлено, что в группе 3А статистически значимо чаще был диагностирован ГЭРБ (p < 0,001): в группе 3А ГЭРБ был диагностирован у 5 из 17 пациентов, когда как в группе 3В ГЭРБ у пациентов диагностирован не был.

3.3.2. Математическая модель прогнозирования потребности в проведении длительной домашней кислородотерапии

При построении множественной логистической регрессионной модели предсказания необходимости проведения ДДК у пациентов с НЭКГМ были выделены 3 предиктора из 10 критериев клинической шкалы диагностики НЭКГМ, а именно задержка физического развития на момент обращения (признак 1), наличие влажных хрипов или крепитации (признак 2) и втяжение уступчивых

мест грудной клетки (признак 3). Коэффициенты модели представлены в табл. 3.13.

Таблица 3.13.

Признаки, введенные в множественную логистическую регрессионную модель предсказания необходимости проведения ДДК у пациентов с НЭКГМ и их основные параметры

Признак	Коэффициент модели, b
Задержка физического развития на момент обращения (признак 1)	3,830
Влажныехрипы или крепитация(признак 2)	2,103
Втяжение уступчивых мест грудной клетки (признак 3)	5,527
Константа	-6,436

Полученная математическая модель предсказания необходимости проведения ДДК у пациентов с НЭКГМ имеет следующий вид:

$$\text{ВДШ}L = \frac{1}{1 + e^{-x}}$$

где ВДШL - вероятность прогнозирования диагноза необходимости проведения ДДК у пациентов с НЭКГМ,

x = 3,830×(признак 1) + 2,103×(признак 2) + 5,527×(признак 3) – 6,436,

где признак 1 - задержка физического развития на момент обращения, признак 2 – влажныехрипы или крепитация, признак 3 - втяжение уступчивых мест грудной клетки

Если ВДШL ≥ 0,5, то пациент нуждается в проведении ДДК, если ВДШL < 0,5, то пациент в проведении ДДК не нуждается. Полученная математическая модель позволяет прогнозировать потребность в проведении ДДК без проведения пролонгированной пульсоксиметрии, имея параметры эффективности, представленные в табл. 3.13. Полученная математическая модель была валидирована на группе 3С (n=26), которая включала пациентов с НЭКГМ, оцененных менее чем по 10 критериям клинической шкалы диагностики НЭКГМ, однако имеющим оценку таких критериев, как задержка физического развития на

момент обращения, влажныехрипы или крепитация, втяжение уступчивых мест грудной клетки.

Полученная прогностическая модель очень хорошего качества (80–90 %), т.к.ROC-AUC составляет 95,6%. Модель имеет точность 90,0 %, специфичность 92,8 % и чувствительность 86,0%.Проведенная валидация показала, что точность модели составляет 94,4%, Специфичность – 90%, Чувствительность 96,2% (табл. 3.14.).

Таблица 3.14.

Информативность модели наличия ДДК

Критерии качества модели	Показатель	Валидация
Точность (англ. –accuracy)	90,0%	94,4%
Точность (англ. –precision)	89,1%	96,2%
Чувствительность (англ. –recall)	86,0%	96,2%
TPR (чувствительность)	86,0%	96,2%
TNR (специфичность)	92,8%	90,0%
Гипердиагностика (англ. –FPR)	7,2%	10,0%
Гиподиагностика (англ. –FNR)	14,0%	3,8%
R^2	68,2%	
ROC-AUC	95,6%	
Cut-off	0.5	0.5
ТестВальда	<0,0001*	

В качестве примера пациента, длительно нуждающегося в проведении ДДК и трудностей при определении показаний к ее проведению, приводим следующее клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение №1

Ребенок Р. от I беременности, I самостоятельных срочных родов, с массой при рождении – 2600 г в возрасте 1 года 1 месяца с жалобами на одышку, втяжения уступчивых мест грудной клетки, частое дыхание поступил в ДИКБ№6 с диагнозом «Острая респираторная инфекция, острый обструктивный бронхит, ДН I ст.». При опросе было выяснено, что тахипноэ и втяжения уступчивых мест грудной клетки возникли после перенесенного острого бронхиолита в 9 месяцев (стационарное лечение, терапия в условиях отделения реанимации и интенсивной

терапии (ОРИТ)) и сохранялись в течение 4 месяцев, что сопровождалось уменьшением прибавок массы тела, а на фоне настоящей респираторной инфекции проявления данных респираторных симптомов усилились. По месту жительства проводилась симптоматическая терапия без значимого эффекта. Семейный анамнез: у мамы тромбофилия.

На момент госпитализации состояние ребенка было расценено как средней тяжести. Масса ребенка 8600 г, дефицит массы составил 18%, что соответствует недостаточности питания I ст. Кашля не было, частота дыхательных движений составляла 60 в мин. При аускультации определялась крепитация, преимущественно по передней поверхности грудной клетки. На рентгенограмме ОГП в прямой передней проекции выявлена картина усиления легочного рисунка, очаговые и инфильтративные тени не определялись. Учитывая длительность тахипноэ, втяжений уступчивых мест грудной клетки, было заподозрено интерстициальное заболевание легких - НЭКГМ. При оценке по клинической шкале диагностики НЭКГМ было получено 9 из 10 баллов (из 10 оцениваемых признаков отсутствовала лишь аномалия грудной клетки). По результатам КТ ОГП справа в средней доле, язычковых сегментах, слева в S7 определялось снижение пневматизации с четкими контурами с участками уплотнений по типу «матового стекла» (рис. 3.15.). На основании оценки по клинической шкале диагностики НЭКГМ (9 из 10 баллов) и результатов КТ легких был установлен клинический диагноз НЭКГМ.

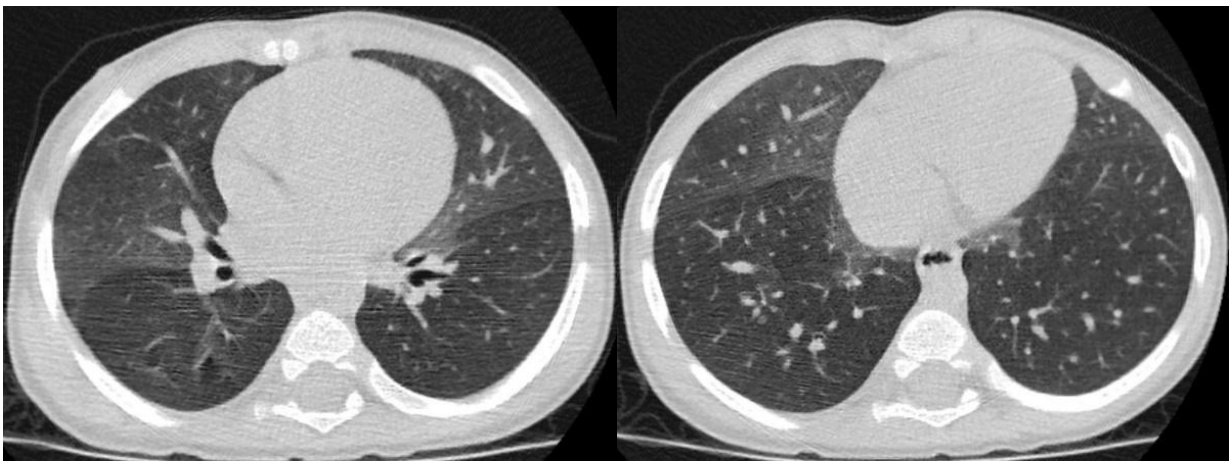


Рисунок 3.15. КТ ОГП пациента Р. (описание в тексте)

Для определения причины недостаточности питания и решения вопроса о необходимости проведения ДДК ребенку была проведена пролонгированная пульсоксиметрия в течение 12 часов, по данным которой определялось снижение SpO_2<93% в течение 21 минуты (3% от времени измерения), в связи с чем ребенок был расценен как не нуждающийся в проведении ДДК. В удовлетворительном состоянии спустя 7 дней ребенок был выписан с рекомендацией получать гиперкалорийное питание. При выписке тахипноэ сохранялось (до 44 дыхательных движений в минуту).

Спустя 1,5 месяца, на фоне повторной респираторной инфекции, состояние ребенка снова ухудшилось: участилось дыхание, возникла одышка с втяжениями уступчивых мест грудной клетки. Амбулаторно получал ингаляционную терапию ипратропием бромидом и фенотеролом, а также будесонидом без эффекта, в связи с чем с SpO_2 - 87% был госпитализирован в ОРИТ ДИКБ№6. За 1,5 месяца ребенок, получая гиперкалорийное питание, прибавил в весе всего 100 г, поэтому была повторно проведена длительная (12-часовая) пульсоксиметрия, продолжительность времени уровня SpO_2<93% составила 33 минуты (4,5% от времени измерения). Также была проведена оценка уровня IgE общего и специфических к ингаляционным аллергенам – без патологии. Учитывая повторную госпитализацию в ДИКБ№6 с ДН II ст., данные пролонгированной пульсоксиметрии, ребенку было рекомендовано проведение ДДК. С момента начала данной терапии по настоящее время (в течение 8 месяцев наблюдения), ребенок перенес 3 эпизода респираторной инфекции, в том числе новую коронавирусную инфекцию, без признаков бронхиальной обструкции, госпитализаций не было. Спустя месяц после начала проведения ДДК в круглосуточном режиме и гиперкалорийного питания, родители отметили повышение ежемесячных прибавок массы тела в 3,5 раза (350 г/месяц). Постепенно под контролем прибавок массы тела и периодических измерений SpO_2, в соответствии с имеющимися рекомендациями по проведению ДДК у детей [106], ребенок был переведен в режим кислородотерапии только во время дневного и ночного сна, и продолжает получать ДДК в таком режиме в течение 8

месяцев по настоящее время. За 8 месяцев (с 1 года 4 месяцев) ребенок прибавил в массе 2 кг, дефицита массы тела нет.

3.4. Дифференциальная диагностика нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев и инфекции нижних дыхательных путей

При проведении дифференциальной диагностики НЭГКМ с ИНДП по клинической шкале диагностики НЭКГМ, у 16 из 83 (19%) пациентов с ИНДП (группа 4) в день обращения было получено 7 баллов и более (7 баллов у 15 пациентов и 8 баллов у одного пациента), что демонстрирует возможность гипердиагностики НЭКГМ по данной шкале, в связи с чем была проведена повторная оценка через 3 недели с учетом естественного течения ИНДП. Результаты оценки представлены в табл. 3.15.

Таблица 3.15.

Оценка пациентов группы 3 и 4 по клинической шкале диагностики НЭКГМ в день обращения и спустя 3 недели, количество пациентов, абс. (%), n=83

№	Признак	Группа 3	Группа 4	p
1.	Появления симптомов в возрасте до 12 месяцев			
	В момент обращения	83 (100%)	83 (100%)	1,0
	Спустя 3 недели	83 (100%)	83 (100%)	1,0
	p	1,0	1,0	
2	Задержка физического развития (снижение ИМТ или отношения массы к росту для возраста менее 25 перцентиля)			
	В момент обращения	44 (53%)	3 (4%)	<0,001
	Спустя 3 недели	44 (53%)	3 (4%)	<0,001
	p	1,0	1,0	
3	Отсутствие деформации дистальных фаланг по типу «барабанных палочек»			
	В момент обращения	83 (100%)	83 (100%)	1,0
	Спустя 3 недели	83 (100%)	83 (100%)	1,0
	p	1,0	1,0	

Продолжение таблицы 3.15.

№	Признак	Группа 3	Группа 4	p
4	Отсутствие кашля (вне эпизодов респираторных инфекций)			
	В момент обращения	41 (49,0%)	73 (88,0%)	<0,001
	Спустя 3 недели	41 (49,0%)	73 (88,0%)	<0,001
	p	1,0	1,0	
5	Отсутствие свистящих хрипов (вне эпизодов респираторных инфекций)			
	В момент обращения	50 (60,0%)	76 (92,0%)	<0,001
	Спустя 3 недели	50 (60,0%)	76 (92,0%)	<0,001
	p	1,0	1,0	
6	Бочкообразная или воронкообразная деформации грудной клетки			
	В момент обращения	38 (46,0%)	0 (0,0%)	<0,001
	Спустя 3 недели	38 (46,0%)	0 (0,0%)	<0,001
	p	1,0	1,0	
7	Влажные хрипы/крепитация			
	В момент обращения	70 (84,0%)	43 (52,0%)	<0,001
	Спустя 3 недели	70 (84,0%)	5 (6,0%)	<0,001
	p	1,0	<0,001	
8	Гипоксемия			
	В момент обращения	41 (49,0%)	11 (13,0%)	<0,001
	Спустя 3 недели	41 (49,0%)	11 (13,0%)	<0,001
	p	1,0	1,0	
9	Тахипноэ			
	В момент обращения	83 (100,0%)	83 (100,0%)	1,0
	Спустя 3 недели	83 (100,0%)	11 (13,0%)	<0,001
	p	1,0	<0,001	
10	Втяжение уступчивых мест грудной клетки			
	В момент обращения	81 (98,0%)	22 (27,0%)	<0,001
	Спустя 3 недели	81 (98,0%)	2 (2,0%)	<0,001
	p	1,0	<0,001	
Сумма баллов, при условии оценки всех 10 симптомов, абс.				
В момент обращения		7,0 [7,0; 8,0]	6,0 [5,0; 6,0]	<0,001
Спустя 3 недели		7,0 [7,0; 8,0]	4,0 [4,0; 4,0]	<0,001
p		1,0	<0,001	

В день обращения среди пациентов с НЭКГМ (группа 3) статистически значимо ($p < 0,001$) чаще выявлялись такие симптомы, как задержка физического развития, влажные хрипы и крепитация, гипоксемия, аномалии грудной клетки и втяжение уступчивых мест грудной клетки. У пациентов с ИНДП (группа 4) статистически значимо ($p < 0,001$) чаще выявлялись такие симптомы, как отсутствие кашля и сухих хрипов в легких (вне эпизодов респираторных инфекций).

При оценке по шкале клинической диагностики НЭКГМ спустя 3 недели в группе 4 лишь у двоих пациентов (8%) определялось 7 баллов. Также в этой группе статистически значимо ($p < 0,001$) реже выявлялись такие симптомы, как гипоксемия, тахипноэ и втяжение уступчивых мест грудной клетки, как при сравнении с группой 3, так и с группой 4 в день обращения.

Согласно полученным данным (табл. 3.15.), чувствительность клинической шкалы диагностики НЭКГМ при сопоставлении с данными КТ ОГП составила 85,5%. При проведении дифференциальной диагностики НЭКГМ с ИНДП в день обращения чувствительность составила 85,5%, специфичность 80,7%. При повторной оценке по клинической шкале диагностики НЭКГМ, спустя 3 недели, точность шкалы увеличилась с 83,1% до 91,6%, а специфичность с 80,7% до 97,6%. Другими словами, диагностика по шкале через 3 недели снизила возможность гипердиагностики с 19,3% до 2,4% (табл.3.16.).

Таблица 3.16.

Информативность клинической шкалы в день обращения и спустя 3 недели

Критерии качества шкалы	Оценка по шкале в день обращения	Оценка по шкале через 3 недели
Точность	83,1%	91,6%
Чувствительность	85,5%	85,5%
Специфичность	80,7%	97,6%
Гипердиагностика	19,3%	2,4%
Гиподиагностика	14,5%	14,5%

3.5. Результаты катамнестического наблюдения

Катамнестическое наблюдение проводилось за 27 пациентами с НЭКГМ в возрасте от 6 месяцев до 8 лет (Me – 4 года [2,3-5,4]) в течение от 8 месяцев до 7,5 лет (Me – 3 года 2 месяца [2-4,75]). За время наблюдения не было зарегистрировано ни одного летального исхода у пациентов с НЭКГМ. У двух из 27 наблюдаемых пациентов в возрасте 5 и 6 лет была диагностирована неатопическая БА. ГЭРБ была диагностирована у 5 пациентов с НЭКГМ, нуждающихся в проведении ДДК. Сопутствующие заболевания у пациентов с НЭКГМ представлены в табл. 3.17.

Таблица 3.17.

Сопутствующие заболевания у пациентов с НЭКГМ, количество пациентов, абс. (%)

Признаки	Количество пациентов
Атопический дерматит	8 (30)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	5 (19)
Острая крапивница	3 (11)
Бронхиальная астма	2 (7)
Аллергический ринит	2 (7)

Из 27 пациентов в катамнестическом наблюдении, 18 пациентам проводилась ДДК, длительность которой составляла от 2 недель до 5 лет (Me – 1 год 2 месяца; [0,5- 4,5]. В настоящее время 6 детей продолжают получать ДДК, наблюдение за пациентами продолжается. В связи с наличием хронической ДН и проведением ДДК 10 пациентам с НЭКГМ был присвоен статус «ребенок-инвалид» на период потребности в дополнительной оксигенации.

Частота эпизодов респираторной инфекции у пациентов с НЭКГМ была максимальной на первых двух годах жизни, составляя до 16 эпизодов за первые 2 года жизни (Me – 7 [4-10]) а частота госпитализаций за этот период времени составляла до 5 (Me – 2 [1-2]). На третьем году жизни частота респираторных инфекций снизилась максимум до 5 в год (Me – 3 эпизода [2-4]), а госпитализировалось всего 4 из 19 (21%) ребенка однократно, один ребенок из 19 – дважды за год (5%). После трех лет госпитализации были единичные. Частота

клинических симптомов у пациентов с НЭКГМ по мере роста представлена с табл. 3.18.

Таблица 3.18.

Частота клинических симптомов и потребность в ДДК у пациентов с НЭКГМ по мере роста, количество пациентов, абс.

Симптом	Возраст в годах							
	1 n=27	2 n=24	3 n=19	4 n=14	5 n=7	6 n=5	7 n=2	8 n=1
Тахипноэ в покое	15	13	7	2	1	1	-	-
Низкая толерантность к физической нагрузке	14	13	8	8	5	1	-	-
Втяжения уступчивых мест грудной клетки	14	12	5	4	-	-	-	-
Влажные хрипы/крепитация	13	11	3	2	1	1	1	-
Потребность в проведении длительной домашней кислородотерапии	15	13	5	4	3	1	-	-

При оценке показателей физического развития (Z-score) пациентов с НЭКГМ в динамике, недостаточность питания (BAZ < -2) на первом году жизни среди детей из группы катамнестического наблюдения (группа ЗК) была диагностирована у 13 из 27 (48%) детей. Ко второму году жизни недостаточность питания сохранялась у 9 из 24 (37%), к третьему 5 из 19 (26%), к четвертому 2 из 14 (14%).

Один ребенок с НЭКГМ в возрасте 3 лет был прооперирован по поводу липомы в лопаточной области с использованием общей анестезии – операцию и анестезию перенес удовлетворительно.

За время наблюдения 19 детей, 15 из которых находились на ДДК, с НЭКГМ перенесли COVID-19, 17 из них в виде ринофарингита, получали симптоматическую терапию в амбулаторных условиях. Клиническая картина пациентов с НЭКГМ, которые перенесли COVID-19, представлена в табл. 3.19.

Таблица 3.19.

Клиническая картина и терапия COVID-19 у пациентов с НЭКГМ, количество пациентов, абс. (%)

Признаки	Количество пациентов
Потребность в повышении скорости потока кислорода у детей на ДДК	3/15 (20%)
Лихорадка	19/19 (100%)
Субфебрильная	11/19 (58)
Фебрильная	8/19 (42%)
Длительность фебрильной лихорадки более 3 суток	3/19 (16%)
Катаральные симптомы	11/19 (58%)
Бронхообструктивный синдром	1/19 (5%)
Потребность в госпитализации в профильный стационар	2/19 (10%)

Постоянным симптомом у пациентов с НЭКГМ с COVID-19 была лихорадка, которая не превышала 38 ºС у 11 детей (58%). Катаральные симптомы отмечались у 11 пациентов (58%). У одного ребенка был отмечен бронхообструктивный синдром, в связи с чем ребенок получал ингаляции с бронхолитиками в течение 5 дней с положительным эффектом. Продолжительность фебрильной лихорадки более 3 суток отмечалось у 3 детей, двое из которых были госпитализированы с острой ДН на фоне хронической. В условиях стационара дети получали симптоматическую и кислородотерапию.

Особенности течения COVID-19, потребовавшего госпитализации, у ребенка с НЭКГМ представлены в клиническом наблюдении №2.

Клиническое наблюдение №2

Девочка А. от II беременности, II оперативных родов на 37 неделе, с весом при рождении 2950 г, ростом 48 см, наблюдалась с диагнозом ВПС: дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) 2 мм, открытое овальное окно (ООО) 2,6 мм, недостаточность кровообращения (НК) 0 ст. Впервые за медицинской помощью обратилась в 3,5 месяца, когда с эпизодом обструктивного бронхита была госпитализирована в профильный стационар. На фоне бронхолитической

терапии состояние несколько улучшилось, однако спустя 2 недели ребенок был госпитализирован в инфекционное отделение ДИКБ№6 с симптомами ДН II степени. При физикальном осмотре у ребенка отмечалась одышка в покое, втяжение уступчивых мест грудной клетки, при аускультации легких выслушивалась непостоянная крепитация. При проведении рентгенографии ОГП было выявлено негомогенное снижение пневматизации легочной ткани в нижнемедиальных отделах правого легочного поля. При проведении КТ ОГП были выявлены участки уплотнения по типу «матового стекла» в средней доле правого легкого, язычковых сегментах, а также в верхних долях обоих легких, «воздушные ловушки», аномалия развития Th7 и Th9 грудного отдела позвоночника, дополнительное гиперплазированное ребро слева (3.16.). По характерной клинической картине и результатам КТ ОГП, результатам дополнительных методов исследования в 4 месяца был установлен диагноз: «ИЗЛ: НЭКГМ. Множественные пороки развития. ВПС: ДМЖП 2 мм, ООО 2,6 мм, НК0 ст. аномалия развития Th7 и Th9 грудного отдела позвоночника, дополнительное гиперплазированное ребро слева. ГЭРБ без эзофагита».

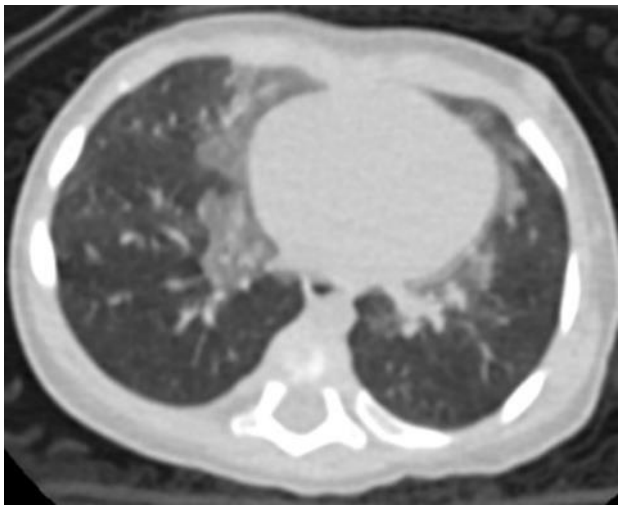


Рисунок 3.16. КТ ОГП пациента А. Описание в тексте

Несмотря на проводимую терапию у ребенка сохранялась кислородозависимость, в связи с при выписке было рекомендовано провеедение ДДК. Ребенок получал ДДК в круглосуточном режиме до года, затем только во время сна.

В 1 год 9 месяцев обратились к пульмонологу с жалобой на низкие прибавки в весе, шаткость при походке. Учитывая мозжечковую атаксию, наличие НЭКГМ, был заподозрен СМЛЩЖ, в связи с чем было рекомендовано проведение генетического исследования гена *NKX 2.1*.

Спустя 5 месяцев с обострением ХДН, фебрильной лихорадкой ребенок поступил в инфекционное отделение ДГКБ им З.А.Башляевой. При физикальном осмотре обращали на себя внимание периоральный цианоз, одышка смешанного характера с втяжением уступчивых мест грудной клетки, тахипноэ до 100 дыхательных движений в минуту. По данным рентгенографии ОГП были выявлены инфильтративные изменения обоих легких. После вирусологического исследования была выявлена новая коронавирусная инфекция COVID-19. Несмотря на проводимую терапию, на 7 сутки стационарного лечения состояние ребенка ухудшилось за счет нарастания симптомов ДН, в связи с чем ребенок был переведен в ОРИТ, где находился в течение 7 дней. После проведение комбинированной антибактериальной, симптоматической и ингаляционной терапии ребенок был выписан домой с рекомендацией продолжить ДДК. После проведения медико-социальной экспертизы ребенку был присвоен статус «ребенок-инвалид» на период потребности в дополнительной оксигенации.

Спустя 2 месяца после выписки ребенок был обследован на наличие мутаций в гене *NKX 2.1*. – мутации не обнаружены. На данный момент ребенку 4 года, он продолжает получать ДДК во время сна и в круглосуточном режиме при эпизодах респираторной инфекции со скоростью потока 1 л/мин.

Следующее клиническое наблюдение иллюстрирует возможность длительного проведения домашней кислородотерапии, потребности исключения нарушений дыхания во сне с помощью полисомнографии.

Клиническое наблюдение№3

Мальчик Е., впервые поступил в инфекционное отделение ДИКБ№6 в возрасте 3,5 месяцев с жалобами на одышку, отсутствием прибавок массы тела с направительным диагнозом: «Острая респираторная инфекция. Острый бронхиолит. ДН I–II степени». Из анамнеза известно, что ребенок от доношенной

неосложненной беременности, без респираторных проблем в неонатальном периоде. В 2,5 месяца мама заметила снижение еженедельных прибавок массы тела. При физикальном осмотре обращали на себя внимание периоральный цианоз, одышка смешанного характера с втяжением уступчивых мест грудной клетки, тахипноэ до 90 дыхательных движений в минуту. Вес при осмотре составлял 5280 г. При аускультации легких выслушивались единичные непостоянные проводные хрипы и крепитация, преимущественно над верхушками и задненижними отделами легких. При проведении рентгенографии ОГП очагово-инфильтративных изменений выявлено не было (рис. 3.17.). По результатам лабораторных исследований маркеров бактериальной инфекции выявлено не было (нормальное количество лейкоцитов, нейтрофилов в общем анализе крови, нормальная концентрация СРБ).

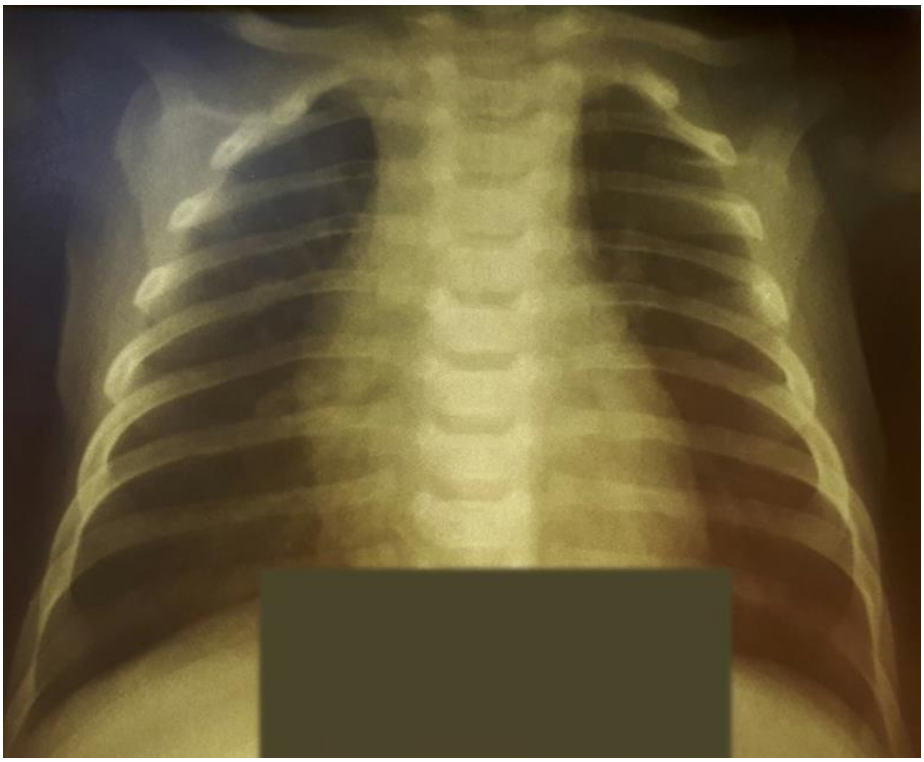


Рисунок 3.17. Рентгенография ОГП пациента Е. Описание в тексте.

На 9 день госпитализации у ребенка усилилась одышка, втяжения уступчивых мест грудной клетки, снизилось SpO_2 до 86 – 88%, в связи с чем ребенок был переведен в ОРИТ с симптомами ДН II степени, начата кислородотерапия с потоком кислорода 2л/мин. Повторная рентгенография ОГП

и результаты лабораторных исследований без отрицательной динамики. Заподозрена аномалия развития легких и верхних ДП, в связи с чем была выполнена КТ ОГП, по результатам которой были выявлены участки уплотнения по типу «матового стекла» в средней доле правого легкого и язычковых сегментах обоих легких, «воздушные ловушки» (рис. 3.18.).

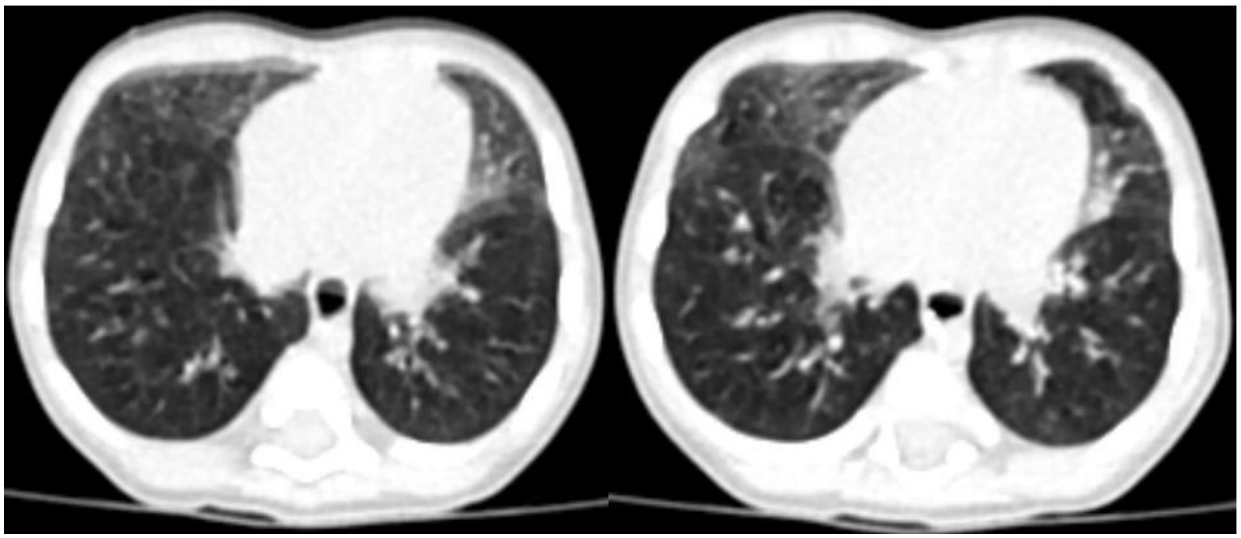


Рисунок 3.18. КТ ОГП пациента Е. Описание в тексте.

По результатам КТ ОГП был установлен диагноз: «ИЗЛ: НЭКГМ. ДН II ст.». Спустя несколько дней, с улучшением состояния в виде уменьшения степени выраженности симптомов ДН, ребенок был переведен в стационар. Зависимость от кислородной поддержи сохранялась, в связи с чем при выписке была рекомендована ДДК. После проведения медико-социальной экспертизы ребенку был присвоен статус «ребенок-инвалид» на период потребности в дополнительной оксигенации.

В катамнестическом наблюдении, на фоне ДДК с потоком кислорода 1 л/мин у ребенка уменьшилось тахипноэ с 60 дыхательных движений в минуту в возрасте 4 месяцев до 36 дыхательных движений в минуту в возрасте 11 месяцев. Также уменьшилась степень втяжения уступчивых мест грудной клетки. После начала кислородотерапии у ребенка улучшились ежемесячные прибавки в весе, и с 5280 г. при поступлении ребенок к 12 месяцам набрал +2770 г. Также к 12 месяцам удалось постепенно снизить длительность домашней

кислородотерапиидо 12 часов в сутки, проводя кислородотерапию только в период дневного и ночного сна. В таком режиме ребенок получал ДДК в течение 5 лет. В связи с сохраняющейся кислородозависимостью ребенку было проведено повторное исследование КТ ОГП в возрасте 5 лет, по результатам которого было отмечено полное рентгенологические выздоровление в связи с отсутствием участков уплотнения по типу «матового стекла» и «воздушных ловушек». При проведении полисомнографии клинически значимых нарушений сна выявлено не было. При проведении ФВД с пробой с бронхолитиком патологии также выявлено не было.

На данный момент ребенку Е. 5 лет 9 месяцев, его вес составляет 18 кг, а рост 115 см. Пациент активно занимается спортом, играет в футбол, хокей. Переносит эпизоды респираторной инфекции не более 3 эпизодов в год. Несмотря на полное рентгенологическое выздоровление, удовлетворительную толерантность к физической нагрузке, отсутствие патологии по данным полисомнографии, ребенок периодически получает дотации кислорода с потоком 0,5 л/мин в ночное время при эпизодах снижения SpO_2< 90%.

3.6. Алгоритм диагностики и диагностическая программа

На основании проведенного исследования можно предложить алгоритм диагностики НЭКГМ (рис. 3.19) и диагностическую программу (табл.3.20). Как в алгоритме диагностики НЭКГМ, так и в диагностической программе применяется клиническая шкала диагностики НЭКГМ, включаюшая 10 критериев: появления симптомов в возрасте до 12 месяцев, задержка физического развития (снижение ИМТ или отношения массы к росту для возраста менее 25 перцентиля), отсутствие деформации дистальных фаланг по типу «барабанных палочек», отсутствие кашля (вне эпизодов респираторных инфекций), отсутствие свистящих хрипов (вне эпизодов респираторных инфекций), бочкообразная или воронкообразная деформации грудной клетки, влажные хрипы, гипоксемия, тахипноэ, втяжение уступчивых мест грудной клетки.



Рисунок 3.19. Алгоритм диагностики НЭКГМ

НЭКГМ – нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев; КТ – компьютерная томография, д.д.- дыхательные движения в минуту

Таблица 3.20.

Диагностическая программа

Всем пациентам:	
❑ Клиническая оценка по шкале клинической диагностики НЭКГМ ❑ Компьютерная томография органов грудной клетки без контрастирования ❑ Пролонгированная пульсоксиметрия (минимум 6-12 ч, обязательно во время сна) ❑ Исследование ФВД с пробой с бронхолитиком при достижении 5-летнего возраста	
По показаниям:	
Показания	Обследования
при соответствующей НЭКГМ клинической картине и атипичной КТ-картине	трансторакальная биопсия легких с окраской на бомбезин
при подозрении на пневмонию	обзорная рентгенография органов грудной клетки в 2 проекциях
при подозрении на нарушения дыхания во сне (апноэ)	Полисомнография
при подозрении на ГЭРБ при потребности в проведении ДДК	фиброэзофагогастродуоденоскопия/24-часовая-ph-метрия пищевода
при подозрении на атопические заболевания	исследование уровня общего IgE и специфических IgE в сыворотке крови

Примечания: НЭКГМ - нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев; ГЭРБ – гастроэзофагеальнаярефлюкснаяболезнь; ДДК- длительная домашняя кислородотерапия

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проведенном нами многоцентровом исследовании была изучена эпидемиология НЭКГМ. Самой частой причиной ИЗЛ у детей первых двух лет жизни, согласно результатам многоцентрового 5-летнего исследования G. H. Deutschc колл. (2007), основанном на морфологическом анализе биоптата легких, являлось нарушение роста легких (46/165), что составило 27,8% от общего количества детей в исследовании. В свою очередь детей с НЭКГМ в данной когорте пациентов было всего 6 (3,6%), что можно связать с проведением исследования всего через 6 лет после первого описания заболевания [80]. По данным отечественного многоцентрового исследования, самой частой причиной ИЗЛ у детей первых двух лет жизни являлось также нарушение роста легких (32/68 детей), что составило 47% от общего количества детей в исследовании, при этом пациентов с НЭКГМ в данной когорте детей было 15 (22%) [37]. По результатам нашего наблюдения самой частой причиной ИЗЛ у детей в возрасте 0-12 месяцев жизни являлась НЭКГМ (83/129), которая составляла 64,8% от общего количества детей в исследовании, тогда как пациентов с нарушением роста легких было 31 (24%).

Данные результаты могут быть следствием оптимизации диагностики НЭКГМ, так как по современным представлениям для диагностики НЭКГМ биопсия легких не является обязательной [130], диагноз НЭКГМ можно установить по результатам клинической шкалы диагностики, подтвердив его результатами КТ [127]. В связи с этим, частота проведения биопсии легких, проводимой пациентам с атипичной КТ-картиной, в нашем исследовании была мала (2 ребенка, или 2,4%).

По результатам нашего исследования, самой частой причиной проведения ДДК являлось БЛД (68,8%). Дети с НЭКГМ, как и дети с ОБ в структуре пациентов, нуждающихся в проведении ДДК, составляли по 6,4 %, тогда как среди всех пациентов с НЭКГМ в проведении ДДК нуждались 20%

пациентов. По результатам исследования M.Z. Norzilac колл. (2001), 32 из 71 пациента, нуждающегося в проведении ДДК были с диагнозом БЛД, а 12 - с ОБ [NorzilaMZ 2001]. По данным R.A. Primhak с колл. (2011), из 656 детей младше 1 года, нуждающихся в проведении ДДК, у 541 (68%) было диагностировано хроническое заболевание легких новорожденных [159]. Определение структуры диагнозов пациентов, нуждающихся в проведении ДДК важно для организации медицинской помощи детям и обеспечения необходимыми ресурсами здравоохранения. Согласно Приказу Департамента здравоохранения Москвы от 25 ноября 2016 года № 949 «Об организации обеспечения отдельных категорий граждан техническими средствами реабилитации медицинского назначения, медицинскими изделиями в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы», кислородозависимые на дому пациенты с НЭКГМ нуждаются во временном оформлении инвалидности для льготного обеспечения концентраторами кислорода, пульсоксиметрами, родители таких пациентов – в доступных пониманию рекомендациях по проведению ДДК [13].

При сборе семейного анамнеза детей с НЭКГМ было установленно, что у 43/83 (52%) детей как минимум один член семьи курит. Сопоставляя с данными ВОЗ [162], согласно которым в Российской Федерации курит 27,1% жителей, учитывая возможность паракринной секрекции НЭК под действием никотина [69, 157], можно предположить, что курение является одним из провоцирующих факторов появления симптомов у пациентов с НЭКГМ. Также было установленно, что онкологические заболевания у членов семьи в пределах трех поколений были выявлены у 33/83 (40%) пациентов с НЭКГМ. Учитывая высокий процент встречаемости онкологических заболеваний в семье у пациентов с НЭКГМ, установить потенциальную связь между НЭКГМ и онкологическими заболеваниями, в частности нейроэндокринными опухолями, сможет помочь только продолжение катамнестического наблюдения.

Согласно нашим данным, из 83 пациентов с НЭКГМ было 57 детей мальчиков (69%), и 26 девочек (31%). При сопоставлении с данными D.R. Liptzin колл. (2020) [127], по которым из 199 пациентов с НЭКГМ 129 были мужского пола (66%) и 66 (34%) женского, можно полагать, что НЭКГМ чаще встречается у мальчиков. Это может быть связано с узостью нижних ДП у мальчиков первого десятилетия жизни [24].

Из 83 пациентов с НЭКГМ, 74 из них родились с гестационным возрастом > 37 недель, частота недоношенности составила 11%. Это совпадает с данными D.R. Liptzin с колл. (2020), детей с НЭКГМ с ГВ > 37 недель было 164 (89%), с ГВ 28–36 недель – 21 (11%) [127]. При сравнении полученных нами данных частота недоношенности в структуре пациентов с НЭКГМ в два раза выше популяционных [40]. С учетом данных о количестве НЭК у недоношенных детей [161], превышающем таковое у доношенных детей можно предположить, что у некоторых пациентов с НЭКГМ недоношенность может являться предрасполагающим фактором ее развития.

Как по нашим данным, так и по данным D.R. Liptzin с колл. (2020), средний возраст манифестации НЭКГМ составил 4 месяца [127]. Манифестация симптомов возникала на фоне полного благополучия или после эпизода респираторной инфекции. Родители обращали внимание на сохраняющееся у ребенка тахипноэ и втяжения уступчивых мест грудной клетки, ранее объяснимое респираторной инфекцией.В связи со сложностью идентификации тахипноэ у детей первых двух месяцев жизни, когда нормальная частота дыхания составляет до 60 дыхательных движений в минуту, клиническая манифестация НЭКГМ, по нашему мнению, может возникать несколько раньше, но оставаться незамеченной до эпизода респираторной инфекции, на фоне которой тахипноэ и втяжение уступчивых мест грудной клетки еще более усугубляются и становятся явными.

Средний возраст установления диагноза НЭКГМ, по нашим данным, составил 8,5 месяцев [6,75-14], а гиподиагностика на догоспитальном этапе составила 94%. По результатам наблюдения R.J. Nevel с колл. (2017) за 42

пациентами с НЭКГМ было установлено, что средний возраст постановки диагноза также составил 8,5 месяцев [5,3-12,7] [132], что может свидетельствовать о высокой частоте поздней диагностики НЭКГМ как в Российской Федерации, так и в мире.

При проведении оценки пациентов с НЭКГМ по шкале клинической диагностики было установлено, что постоянными симптомами у всех детей являлись дебют заболевания на первом году жизни, тахипноэ и отсутствие деформации дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек». По данным D.R. Liptzin колл. (2020), наиболее частыми симптомами являлись тахипноэ (99%), отсутствие деформации дистальных фаланг по типу «барабанных палочек» (98%), гипоксемия (98%) и дебют заболевания на первом году жизни (96%) (табл. 3.4.) [127] (табл. 3.21).

Таблица 3.21

Частота симптомов клинической шкалы диагностики НЭКГМ, абс. (%)

№	Признак	Собственные данные	D.R. Liptzin с колл. (2020) [127]
1	Появления симптомов в возрасте до 12 месяцев	83/83 (100)	178/185 (96)
2	Задержка физического развития	44/83 (53)	114/145 (79)
3	Отсутствие «барабанных палочек»	83/83 (100)	185/188 (98)
4	Отсутствие кашля (вне эпизодов респираторных инфекций)	48/57 (84)	149/173 (86)
5	Отсутствие свистящих хрипов (вне эпизодов респираторных инфекций)	55/57 (96)	163/177 (92)
6	Бочкообразная или воронкообразная деформации грудной клетки	7/57 (12)	107/118 (91)
7	Влажные хрипы	70/83 (84)	178/189 (94)
8	Гипоксемия	41/83 (49)	185/189 (98)
9	Тахипноэ	83/83 (100)	185/187 (99)
10	Втяжение уступчивых мест грудной клетки	81/83 (98)	170/181 (94)

В исследовании D.R. Liptzin с колл. (2020) обращает на себя внимание выявление у пациентов с НЭКГМ бочкообразной или воронкообразной деформаций грудной клетки (91%), которая по нашим данным составляет

всего 12%. Можно предположить, что данное различие в частоте симптомов может объясняться сложностями в выявлении деформации грудной клетки, либо быть связанным с разным возрастом пациентов, включенных в данные группы, отсроченным формированием деформаций.

По нашим результатам распределение суммы баллов оценки по клинической шкале диагностики НЭКГМ, при условии оценки всех 10 симптомов, выглядело следующим образом: 7 баллов у двадцати пациентов, 8 баллов – у двадцати трех, 9 баллов – у тринадцати и 10 баллов у одного пациента. По данным D.R. Liptzin колл. (2020), от 0 до 4 баллов было получено у девятерых пациентов, 5 баллов - у трех пациентов, 6 баллов – у четырнадцати, 7 баллов у тридцати шести, 8 баллов – у сорока пяти, 9 баллов – у пятидесяти одного и 10 баллов у сорока одного пациента (рис. 3.8.) [127]. Наличие у пациентов с НЭКГМ менее 7 баллов по данным исследования D.R. Liptzin колл. (2020) объяснятся дефицитом исходных данных – главной проблемой амбиспективных исследований. Однако при оценке пациентов, которых можно было оценить по всем 10критериям клинической шкалы диагностики, как в нашем исследовании (57/83), так и в исследовании, у всех данных пациентов сумма баллов была 7 и более [127].

Среди физикальных симптомов обращала внимание локализация выслушиваемой крепитации преимущественно по передней поверхности грудной клетки, что можно связать с максимально выраженной топикой поражения (средняя доля, язычковые сегменты).

По нашим данным, 46 пациентов (55%) с НЭКГМ имели выявленные эпизоды десатурации ниже 90% различной продолжительности, из них с ХДН II степенью было 17 человек (20%), у остальных отмечалась острая дыхательная недостаточность на фоне хронической. При сопоставлении с частотой встречаемости симптомов по клинической шкале диагностики НЭКГМ можно заметить, что по данным D.R. Liptzin колл. (2020) у 98% детей с НЭКГМ отмечалось снижение $SpO_2 < 90\%$. По нашим данным, только 41 из 83 детей с НЭКГМ имели хотя один эпизод снижения $SpO_2<90\%$,

преимущественно во время респираторной инфекции. В большинстве случаев, несмотря на персистирующее тахипноэ до 60–80 дыхательных движений в минуту, втяжение уступчивых мест грудной клетки, SpO_2 сохранялась выше 95%, что вызывало диссонанс в понимании клинических проявлений у лечащих врачей и родителей пациентов. Возможно несоответствие степени выраженности тахипноэ, втяжений уступчивых мест грудной клетки и уровня SpO_2 является специфическим симптомом НЭКГМ, указывая на несвязанный с обструкцией ДП генез тахипноэ. С другой стороны, данное несоответствие можно расценивать как показание для проведения пролонгированной пульсоксиметрии с целью выявления эпизодов снижения SpO_2<90-93% во время сна, с чем у больных НЭКГМ могут быть связаны проблемы с ежемесячными прибавками в весе. Это подтверждают нижеприведенные данные.

По результатам нашего исследования, у 44 из 83 пациентов с НЭКГМ отмечалась недостаточность питания, у подавляющего большинства (41/44) из которых была зафиксирована гипоксемия как минимум однократно. У оставшихся 3 пациентов причина недостаточности питания, согласно результатам пролонгированной пульсоксиметрии, не была связана с гипоксемией. По данным R.J. Nevel с колл (2018), у 75% с НЭКГМ отмечалась задержка физического развития [132], а недостаточность питания по данным разных исследований выявляется у детей с НЭКГМ в 20-89% случаев [45, 75, 79, 128, 132]. Можно предположить, что недостаточность питания у пациентов с НЭКГМ связана не только с повышенной работой дыхательной мускулатуры, тахипноэ, не корригируемой хронической гипоксемией [10], но и с паракринной секрекцией НЭК. По данным исследования ЖБАЛ у пациентов с НЭКГМ, проведенного R.R. Deterding с колл. (2019), была выявлена повышенная концентрация резистина – адипокина, модулирующего потребление пищи и расход энергии, влияющего на метаболизм снижением синтеза аптамерных белков 6-фосфоглюконатдегидрогеназы и глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы в

печени и ведущего пути метаболизма углеводов [76]. В связи с этим недостаточность питания у пациентов с НЭКГМ имеет несколько причин возникновения, следовательно, для ее коррекции требуется комбинированный терапевтический подход. Исходя из того, что паракринная секреция НЭК происходит под воздействием физических и химических факторов, включая гипоксемию, гиперкапнию и никотин [157], пациентам с НЭКГМ необходима модицифация окружающей среды с устранением пассивного курения и возможно пересмотр критериев назначения ДДК в связи с неизвестным порогом чувствительности НЭК к гипоксемии, что хорошо демонстрирует клиническое наблюдение №1.

При оценке степени тяжести ИЗЛ у пациентов с НЭКГМ по шкале L.L. Fan с колл. (1998) I степень, в связи с наличием у всех детей персистирующего тахипноэ, и V степень тяжести, в связи с отсутствием у всех детей легочной гипертензии, диагностированы не были. Отсутствие легочной гипертензии у пациентов с НЭКГМ может объясняться повышенной концентрацией катепсина H, которую выявила R.R. Deterding с колл. (2019) при исследовании ЖБАЛ у пациентов с НЭКГМ [76]. Катепсин H функционирует как аминопептидаза в секреторных везикулах для производства нейротрансмиттера энкефалина, обладающего морфиноподобными свойствами. Можно предположить, что таким образом катепсин H опосредованно оказывает протективное действие на развитие легочной гипертензии у пациентов с НЭКГМ. Шкалу L.L. Fan с колл. (1998) также можно использовать при катамнестическом наблюдении для оценки состояния пациентов с НЭКГМ. E. Seidl с колл. (2020) применял данную шкалу в динамике у пациентов с НЭКГМ в период с пятилетнего до десятилетнего возраста (в среднем в течение 3,9 лет, диапазон 0,3-6,3), и если в возрасте 5 лет какие-либо симптомы у пациентов с НЭКГМ отсутствовали лишь в 74% случаев, то при достижении 10-летнего возраста ни у одного из детей симптомы, такие как одышка, тахипноэ, крепитация, дефицит массы тела, больше не наблюдались как в состоянии покоя, так и при физической

нагрузке [140]. Результаты исследования E. Seidl с колл. (2020) демонстрируют постепенное улучшение состояния пациентов с НЭКГМ, с последующим полным клиническим выздоровлением.

При оценке результатов КТ ОГП пациентов с НЭКГМ было установлено, что участки уплотнения по типу «матового стекла» и симптом «мозаичной плотности» выявляются в 97% и 35% случаев соответственно. По результатам наблюдения J.E. Balinotti с колл. (2021) за 20 пациентами с НЭКГМ, участки уплотнения по типу «матового стекла» и симптом «мозаичной плотности» выявлялись в 100% и 45 % случаев соответственно [66]. При сопоставлении результатов двух исследований, включающих 83 и 20 пациентов с НЭКГМ можно утверждать, что уплотнения по типу «матового стекла» и симптом «мозаичной плотности» являются самыми частыми КТ-находками у пациентов с НЭГКМ. Частота паренхиматозных изменений и изменений дыхательных путей у пациентов с НЭКГМ представлены в табл. 3.22.

Таблица 3.22

Частота паренхиматозных изменений и изменений дыхательных путей у пациентов с НЭКГМ абс, (%)

Признак	Собственные данные, n=83	J.E. Balinotti с колл. [66], n=20
Линейные и ретикулярные уплотнения	3 (4)	-
Консолидация	12 (15)	-
Участки уплотнения по типу «матового стекла»	81 (97)	20 (100)
Симптом «мозаичной плотности»	29 (35)	9 (45)
Утолщение стенок бронхов	23 (28)	-

Участки уплотнения по типу «матового стекла», как по результатам настоящего исследования, так и по результатам исследования J.E. Balinotti с колл. (2021), преимущественно локализовались в средней доле (табл. 3.23.), однако данные изменения не имеют своей исключительной локализации и могут выявляться во всех отделах легких.

Таблица 3.23.

Топография участков уплотнения по типу «матового стекла» по данным КТ ОГП у детей с НЭКГМ, количество пациентов, абс. (%)

Признак	Собственные данные, n=83	J.E. Balinotti с колл. [66], n=20
Средняя доля	74 (89)	14 (70)
Правая верхняя доля	61 (74)	9 (45)
Левая верхняя доля	60 (72)	8 (40)
Язычковые сегменты	56 (68)	13 (65)
Левая нижняя доля	44 (53)	8 (40)
Правая нижняя доля	40 (48)	6 (28)

Нами было установлено отсутствие корреляционных связей между площадью участков уплотнения по типу «матового стекла» с суммой баллов по шкале клинической диагностики НЭКГМ и степенью тяжести по шкале тяжести ИЗЛ по L.L. Fan с колл. Полученные данные могут говорить о том, что по сумме баллов оценки по клинической шкале диагностики нельзя прогнозировать распространенность КТ-изменений, а тяжесть НЭКГМ не зависит от площади участков уплотнения по типу «матового стекла». Патогенез развития участков уплотнения по типу «матового стекла» по-видимому связан с развитием нейрогенного отека легких вследствие паракринной секреции НЭК [157]. А симптом «мозаичной плотности» может быть обусловлен функциональными «воздушными ловушками», которые представляют собой вентильный механизм бронхиальной обструкции, что подтверждается результатами исследования ФВД у пациентов с НЭКГМ [154]. Помимо этого, симптом «мозаичной плотности» может объясняться изменением вентиляционно-перфузионных соотношений вследствие нейрогенного отека легких. Таким образом, КТ-семиотика НЭКГМ характеризуется комбинацией симптомов «матового стекла» и симптома «мозаичной плотности», также известного, как симптом «псевдоматового стекла».

По результатам проведенного исследования, при сравнительной характеристике пациентов с НЭКГМ нуждающихся (группа 3А) и не нуждающихся (группа 3В) в ДДК, по результатам оценки по клинической шкале диагностики в группе 3А гипоксемия ($p<0,001$) была выявлена статистически значимо чаще. Конечно же, гипоксемия является не столько предиктором, сколько показанием для назначения кислородотерапии. Выявление положительной заметной ($Rs= 0,62$) статистически значимой ($p< 0,01$) связи между суммой баллов по шкале клинической диагностики НЭКГМ и потребностью в проведении кислородотерапии очевидно также связано с более частой встречаемостью симптома гипоксемии при оценке по шкале клинической диагностики НЭКГМ среди пациентов группы 3А.

У пациентов из группы 3А, нуждающихся в проведении ДДК, статистически значимо чаще участки уплотнения по типу «матового стекла» локализовались в средней доле правого легкого ($p= 0,044$), что может позволить использовать локализацию участков уплотнения по типу «матового стекла» в средней доле как предиктор кислородозависимости у пациентов с НЭКГМ. Отсутствие статистически значимой корреляционной связи между площадью участков уплотнения по типу «матового стекла» и потребностью в кислородотерапии указывает на то, что площадь участков уплотнения по типу «матового стекла» у пациентов с НЭКГМ не оказывает влияние как на тяжесть НЭКГМ, так и на кислородозависимость пациентов с НЭКГМ. Также было установлено, что у пациентов в группе 3А статистически значимо чаще определялись линейные и ретикулярные уплотнения ($p=0,027$), что также может позволить использовать данный КТ-симптом как предиктор кислородозависимости у пациентов с НЭКГМ.

Выявление ГЭРБ статистически значимо чаще у пациентов в группе 3А, требовавшие проведение ДДК, указывает на то, что ГЭРБ является предиктором кислородозависимости. Помимо этого, полученные результаты указывают на то, что у всех пациентов, требующих проведение ДДК необходимо исключать наличие ГЭРБ.

Выделенные при построении множественной логистической регрессионной модели предсказания необходимости проведения ДДК у пациентов с НЭКГМ три критерия клинической шкалы диагностики НЭКГМ, такие как (1) задержка физического развития на момент обращения, (2) наличие влажных хрипов или крепитации и (3) втяжение уступчивых мест грудной клетки указывает на то, что комбинация вышеперечисленных клинических признаков является предиктором кислородозависимости у пациентов НЭКГМ. При наличии более 1, но менее 3 указанных симптомов, для предсказания потребности проведения ДДК у пациентов с НЭКГМ необходимо использовать предложенную математическую модель. Имея точность 90%, чувствительность 86%, специфичность 92,8% и гипердиагностику 7,2%, данную математическую модель прогнозирования необходимости проведения ДДК у пациентов с НЭКГМ возможно использовать для решения о назначении ДДК без проведения пролонгированной пульсоксиметрии, в ситуациях, когда это не предоставляется возможным. Однако для окончательных выводов требуется проведение валидации предложенной математической модели.

По результатам нашего исследования, как и по мировым данным, с момента клинической манифестации НЭКГМ до установления диагноза в среднем проходит 5,5 месяцев [132]. Такой уровень поздней диагностики может быть связан с неспецифичностью жалоб у пациентов с НЭКГМ, трудностями в проведении дифференциальной диагностики с ИНДП, так как ИНДП (внебольничная пневмония, острый бронхиолит) по нашим данным являлись направительными диагнозами у пациентов с НЭКГМ в 68% случаев. Дифференциальная диагностика НЭКГМ и ИНДП заключается не только в проведении лабораторно-инструментальной диагностики, но и в оценке пациентов по клинической шкале диагностики. Учитывая тот факт, что дети с ИНДП, также, как и дети с НЭКГМ, могут иметь гипоксемию, тахипноэ, втяжение уступчивых мест грудной клетки, а дети с НЭКГМ, как и все дети, могут иметь ИНДП, острое течение ИНДП и хроническое НЭКГМ,

главнымв дифференциальной диагностике НЭКГМ и ИНДП является оценка по клинической шкале диагностики в динамике через 3 недели. Такой дифференциальный прием базируется на более быстром разрешении ИНДП, в сравнении с НЭКГМ. По данным нашего исследования, повторная оценка по клинической шкале диагностики увеличила точность шкалы с 83,1% до 91,6%, специфичность с 80,7% до 97,6%, снизила возможность гипердиагностики с 19,3% до 2,4%. Учитывая тот факт, что в 68% случаях направительный диагноз у пациентов с НЭКГМ включал ИНДП, повторная оценка по клинической шкале диагностики может сократить время с момента клинической манифестации до установки диагноза в 11 раз, с 5,5 месяцев до 3 недель. Однако клинически важной является диагностика заболевания в момент обращения, в связи с чем требуется продолжение оптимизации диагностики НЭКГМ.

Наши данные совпадают с литературными об отсутствии летальных исходов у больных НЭКГМ [75, 127, 130, 132].

Результаты проведенного катамнестического наблюдения пациентов с НЭКГМ показали доброкачественное течение заболевания, регресс клинических симптомов по мере роста ребенка, снижение частоты и тяжести респираторных инфекций, что также совпадает с данными литературы [21, 47, 75, 80, 128, 132].

Настораживает высокая частота атопического дерматита (30%), острой крапивницы (11%) у данных пациентов, что может быть началом «атопического марша». Полученные результаты требуют дальнейшего изучения, как и вопрос взаимосвязи НЭКГМ с БА, которая была диагностирована у 2 (7%) больных. БА была описана в катамнезе у больных с НЭКГМ и другими исследователями [127].

В исследовании установленны особенности течения COVID-19 у пациентов с НЭКГМ. Среди 19 больных с НЭКГМ, из которых 15 находились на ДДК, большинство (89%) перенесли COVID-19 в виде ринофарингита. Таким образом, COVID-19 не привела к значимому

ухудшению состояния данных пациентов. Подобные данные были получены в отношении больных муковисцидозом, как детей, так и взрослых [1].

Результаты проведенного исследования позволили сформулировать алгоритм диагностики заболевания (рис. 3.19.) и диагностическую программу (табл. 3.20.).

ВЫВОДЫ

1. Самым частым интерстициальным заболеванием легких у детей грудного возраста является нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев, составляя в структуре данных заболеваний 64,4%; в структуре пациентов, нуждающихся в проведении длительной домашней кислородотерапии, на пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев приходится 6,7%.
2. Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев может быть диагностирована клинически на основании клинической шкалы диагностики заболевания, включающей следующие признаки: появление симптомов в возрасте до 12 месяцев (100%), задержка физического развития (индекс массы тела для возраста < -2 SD) (53%), отсутствие деформации дистальных фаланг по типу «барабанных палочек» (100%), отсутствие кашля (вне эпизодов респираторных инфекций) (82%), отсутствие свистящих хрипов (вне эпизодов респираторных инфекций) (96%), бочкообразная или воронкообразная деформации грудной клетки (8%), влажные хрипы (84%), гипоксемия (49%), тахипноэ (100%), втяжение уступчивых мест грудной клетки (98%).
3. КТ-семиотика нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев характеризуется определением участков уплотнения по типу «матового стекла» в 97% случаев, с преимущественной локализацией в средней доле правого (89%), верхней доле правого легкого (74%), в верхней доле левого легкого (72%) и язычковых сегментах (68%), с распространенностью в большинстве случаев не превышающей 25%; паренхиматозными изменениями в виде линейных и ретикулярных уплотнений (4%), консолидации (15%), симптома «мозаичной плотности» (35%); утолщением стенок бронхов (28%).
4. Пациенты с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев при оценке по шкале тяжести интерстициальных заболеваний легких соответствуют II (65%), III (14%), IV (22%) степеням; осложнениями

нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев являются недостаточность питания (44%), хроническая дыхательная недостаточность II степени (22%) и острая дыхательная недостаточность на фоне хронической (35%).

5. Основными методами лечения нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев является длительная домашняя кислородотерапия, в которой нуждаются 22% пациентов и гиперкалорийное питание; предикторами длительной домашней кислородотерапии являются КТ-симптомы (локализация участков уплотнения по типу «матового стекла» в средней доле правого легкого и наличие линейных и ретикулярных уплотнений) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; прогностическая модель для определения потребности в длительной домашней кислородотерапии у пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев включает такие признаки, как задержка физического развития на момент обращения, наличие влажных хрипов или крепитации и втяжения уступчивых мест грудной клетки.
6. При проведении дифференциальной диагностики нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев с инфекциями нижних дыхательных путей в день обращения чувствительность клинической шкалы диагностики заболевания составляет 85,5%, специфичность 80,7%, при повторной оценке спустя 3 недели, точность шкалы увеличивается с 83,1% до 91,6%, специфичность с 80,7% до 97,6%, что снижает гипердиагностику с 19,3% до 2,4%.
7. Течение нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев характеризуется отсутствием летальных исходов, частыми респираторными инфекциями и госпитализациями в связи с ними в первые 2 года жизни, регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка, коморбидностью с атопическими заболеваниями и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Несмотря на потребность в проведении длительной домашней кислородотерапии, пациенты с

нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев переносят COVID-19 в большинстве случаев (89%) в форме ринофарингита.

8. Для диагностики нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев целесообразно использовать предложенные алгоритм диагностики (рис. 3.19.) и диагностическую программу (табл. 3.20.).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии замедления прибавок массы тела у грудного ребенка с персистирующим тахипноэ в дифференциально-диагностический поиск этиологических факторов недостаточности питания, необходимо обязательно включать нейроэндокринную клеточную гиперплазию младенцев, при которой недостаточность питания может быть связана с хронической/интермиттирующей гипоксемией или с дефицитным питанием.
2. Для прогноза потребности пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев в длительной домашней кислородотерапии рекомендуется использовать предложенную математическую модель.
3. Снижение у пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев в течение ≥ 5% от всего времени проведения пролонигированной (не менее 6 часов с обязательными измерения в течение сна) пульсоксиметрии уровня SpO_2 <90% в возрасте до 1 года, и уровня SpO_2<93% в возрасте старше 1 года является показанием для назначения длительной домашней кислородотерапии и проведения медико-социальной экспертизы для присвоение статуса «ребенок-инвалид» на период потребности в дополнительной оксигенации.
4. При наличии недостаточности питания у пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев и отсутствии прибавок массы тела на фоне длительной домашней кислородотерапии необходимо проведение диетотерапии заболевания с применением гиперкалорийных смесей.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ТЕМЫ

1. Поиск биомаркеров и вероятных генетических факторов нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев.
2. Изучение функции легких у пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев с применением флоуметрии спокойного дыхания.
3. Катамнестическое наблюдение за пациентами с нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев для определения коморбидностинейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев, взаимосвязи с бронхиальной астмой, белкового-энергетической недостаточности
4. Разработка эффективной математической модели дифференциальной диагностики нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев с инфекциями нижних дыхательных путей в день обращения пациента за медицинской помощью.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АХ – ацетилхолин

БА – бронхиальная астма

БЛД – бронхолегочная дисплазия

ВАКД – врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия

ВИП – вазоактивный интестинальный полипептид

В-НАНХ – возбуждающие не адренергические, не холинергические нервные волокна

НА – норадреналин

ВП – внебольничная пневмония

ВПС – врожденный порок сердца

ГАМК – гамма аминомасляная кислота

ГКЛ – гистиоцитоз из клеток Лангерганса

ГКС – глюкокортикостероиды

ГЭРБ – гастроэзофагеальнаярефлюксная болезнь

ДДК – длительная домашняя кислородотерапия

ДИ – доверительный интервал

ДИП – десквамативная интерстициальная пневмония

ДМЖП - дефект межжелудочковой перегородки

ДН – дыхательная недостаточность

ДП – дыхательные пути

ЖБАЛ – жидкость бронхоальвеолярного лаважа

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких

ИНДП – инфекция нижних дыхательных путей

КТ– компьютерная томография

Ме – медиана

МОС – максимальная объемная скорость

НАНХ – не адренергические, не холинергические нервные волокна

НК– недостаточность кровообращения

НЭК – нейроэндокринные клетки

НЭКГМ – нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев

НЭТ – нейроэпителиальные тельца

ОБ – облитерирующий бронхиолит

ОГП – органы грудной клетки

ОЕЛ – общая емкость лекких

ООЛ – остаточный объем легких

ООО – открытое овальное окно

ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

$ОФВ_{0,5}$ – объем форсированного выдоза за 0,5 секунды

ПСГК – пептид, связанный с геном кальцьитонина

ПЦД – первичная цилиарная дискинезия

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СМЛЩЖ – синдром «мозг-легкие-щитовидная железа»

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

Т-НАНХ – тормозные не адренергические, не холинергические нервные волокна

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФВД– функция внешнего дыхания

ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких

ХДН – хроническая дыхательная недостаточность

ЭхоКГ– эхокардиографическое исследование

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция COVID-19

SpO_2 – сатурация кислорода

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. COVID-19 у больных муковисцидозом / Е.И. Кондратьева, С.А. Красовский, Н.Ю. Каширская [и др.] //Пульмонология. – 2020. – Vol. 30, № 5. – P. 544–552.

2. Авдеев, С.Н. Дыхательная недостаточность: определение, классификация, подходы к диагностике и терапии / С.Н. Авдеев // Авдеев С.Н. Респираторная медицина / С.Н. Авдеев; под ред. А. Г. Чучалина. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т.2 – С. 658-668, ISBN: 978-5-9704-0573-4

3. Агишев, А.С. Интерстициальные заболевания легких: Руководство для врачей/ А.С. Агишев; под ред. М.М. Илькович, А.Н. Кокосов. - Санкт-Петербург : Нормедиздат, 2005: 560 с. ISBN 5-98306-012-0

4. Аничков, Н.М. 12 очерков по истории патологии и медицины / Н. М. Аничков. - Санкт-Петербург : Синтез бук, 2013. - 238 с. - ISBN 978-5-91639-018-6

5. Беляшова, М.А. Интерстициальные заболевания легких у детей первых двух лет жизни : специальность 14.01.08 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Беляшова Мария Александровна; Российский университет дружбы народов. - Москва, 2017. - 23 с. - Библиогр.: с. 9. - Место защиты: Российский университет дружбы народов

6. Бойцова, Е.В. К вопросу об интерстициальных заболеваниях легких у детей: диффузные нарушения роста и развития легких / Е.В. Бойцова, Д.Ю. Овсянников // Педиатр. – 2016. – Т. 7. – №2. – С. 104-112

7. Бойцова, Е.В. Педиатрические интерстициальные заболевания легких: дети – не маленькие взрослые / Е.В. Бойцова, Д.Ю. Овсянников, М.А. Беляшова // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94. – №4. – С. 171-176.

8. Гепатопульмональный синдром у детей: обзор литературы и клиническое наблюдение / Д.Ю. Овсянников, Д.Ю. Николаева, М.Г. Кантемирова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96. – № 6. – С. 117-125.

9. Горбачевский, С.В. Обследование детей с врожденными пороками сердца и легочной гипертензией / С.В. Горбачевский, М.В. Белкина // Руководство по легочной гипертензии у детей / под ред. Л.А. Бокерия, С.В. Горбачевский, М.А. Школьникова. – Москва : НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2013. – 416 с. ISBN 978-5-9905090-1-6

10. Гриппи, М.А. Патофизиология легких : монография / М.А. Гриппи. - изд. 2-е, исправ. – Москва : Издательский дом БИНОМ, 2019. – 304 с., ISBN 978-5-9518-0269-9

11. Дегялин, В.М. Легкие как эндокринный орган / В.М. Делягин, Е.Е. Петряйкина // Детская пульмонология: национальное руководство / под ред. Б.М. Блохина. – Москва: ГЭОТАР -Медиа, 2021. – 960 с., ISBN 978-5-9704-5857-0

12. Делекторская, В.В. Нейроэндокринные опухоли легкого: современная классификация и алгоритм морфологической диагностики / В.В. Делекторская // Успехи молекулярной онкологии. – 2017. – Т. 4. – № 2. – С. 46-58.

13. Жесткова, М.А. Длительная домашняя кислородотерапия у детей. Учебно-методическое пособие для врачей и родителей в вопросах и ответах / М.А. Жесткова, Д.Ю. Овсянников, М. Даниэл-Абу // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2019. – Т. 7. – № 4. – С. 93-102.

14. Жесткова, М.А. Синдром «мозг–легкие–щитовидная железа»: обзор литературы и серия клинических наблюдений / М.А. Жесткова, Д.Ю. Овсянников // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 5. – С. 85-93.

15. Интерстициальные заболевания легких у младенцев : монография / Д.Ю. Овсянников, Е.В. Бойцова, М.А. Беляшова, И.К. Ашерова. - Москва : РУДН, 2014: 182. ISBN 978-5-209-05925-7

16. Кршеминская, И.В. Респираторно-синцитиальный вирусный бронхиолит у недоношенных детей и предикторы его тяжелого течения / И.В.

Кршеминская, Д.Ю. Овсянников, Д.Н. Дегтярев, Е.А. Дегтярева // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2016. – Т. 2. – № 12. – С. 67-80.

17. Кузнецова, А.А. Нейроэндокринная гиперплазия у младенцев / А.А. Кузнецова, А.А. Пахомова, С.И. Петрова, Ю.В. Пешехонова // Педиатр. – 2016. – Т. 7. – № 2. – С. 170-175.

18. Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов : методические рекомендации / сост. С. П. Морозов, Д. Н. Проценко, С. В. Сметанина [и др.] // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 93. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2021. – 108 с. ISSN 2618-7124

19. Министерство здравоохранения России. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 13 от 14.10.2021 / Министерство здравоохранения России. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/ВМР-13.pdf (дата обращения: 02.03.2022).

20. Муковисцидоз: определение, диагностические критерии, терапия. Раздел «Диагностика муковисцидоза» (печатается с сокращениями). В.Д. Шерман, Н.Ю. Каширская, Е.И. Кондратьева [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2017. – Т. 96, № 2. – С. 90-98.

21. Нейроэндокринная гиперплазия младенцев: обзор литературы и серия наблюдений / М.А. Беляшова, Д.Ю. Овсянников, И.К. Ашерова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – Т. 97. – №2. – С. 68-76.

22. Неонатальная пульмонология : Монография / Д.Ю. Овсянников, Е.В. Бойцова, М.А. Жесткова [и др.] ; под ред. Д.Ю. Овсянникова. – Москва, 2022. – 168 с.

23. Облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией у детей / Д.Ю. Овсянников Д., Ш.А. Гитинов, М.А. Беляшова [и др.] // Врач. – 2015. – № 9. – С. 2-6.

24. Овсянников, Д.Ю. Бронхиальная астма у детей : монография /Д. Ю. Овсянников, Е. Г. Фурман, Т. И. Елисеева ; под ред. Д. Ю. Овсянникова. – Москва : РУДН, 2019. – 211 с. – ISBN 978-5-209-09256-8

25. Овсянников, Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия : монография / Д. Ю. Овсянников; под ред. Д.Ю. Овсянникова, Н.А. Геппе, А.Б. Малахова, Д.Н. Дегтярева. – Москва, 2022. – 176 с. – ISBN 978-5-91556-726-8.

26. Овсянников, Д.Ю. Торакоасфиктическая дистрофия (синдром Жёна) / Д.Ю. Овсянников, Е.В. Степанова, М.А. Беляшова // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94. – № 4. – С. 69-77.

27. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей / Н.А. Геппе, Н.Н, Розинова, И.К. Волков, Ю.Л. Мизерницкий // Практическая медицина. – 2010. – № 45. – С. 93-97.

28. Редкое интерстициальное заболевание легких – нейроэндокринная гиперплазия младенцев / Д.Ю. Овсянников, М.А. Беляшова, Н.О. Зайцева [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2013. – Т. 92. – № 3. – С. 32-37.

29. Результаты ретроспективного моноцентрового исследования гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей / Е.Н. Волкова, Г.О. Бронин, Т.А. Высоцкая, [и др.] // Педиатрия им Г.Н. Сперанского. – 2009. – Т. 87. – № 4. – С. 33-40.

30. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Союз педиатров России. Клинические рекомендации. Аллергический ринит / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Союз педиатров России. – 2020. – 55 с.

31. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Клинические рекомендации. Крапивница / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – 2019. – 60 с.

32. Синдром Вильсона–Микити: обзор литературы и клинические наблюдения / Д.Ю. Овсянников, М.А. Беляшова, М.В. Нароган, [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – Т. 3. – № 5. – С. 59-66.

33. Современные подходы к ведению детей с острым бронхиолитом / А.А. Баранов А.А., Л.С. Намазова-Баранова, В.К. Таточенко [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2019. – Т. 16. – №6. – С. 339-348.

34. Союз педиатров России. Клинические рекомендации. Первичная цилиарная дискинезия у детей / Союз педиатров России. – 2018. – 37 с.

35. Союз педиатров России. Пневмония (внебольничная). Клинические рекомендации / Союз педиатров России. – URL - pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/Клинические%20рекомендации_Пневмония_1.06.2021.pdf (дата обращения: 03.03.2022).

36. Старевская, С.В. Редкое интерстициальное заболевание легких у детей первых 2 лет жизни - нейроэндокринная гиперплазия младенцев: клинические наблюдения / С.В. Старевская, М.М. Голобородько // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2015. – Т. 94, № 1. – С. 92-95.

37. Структура интерстициальных заболеваний легких у детей первых двух лет жизни / Д.Ю. Овсянников, М.А. Беляшова, Е.В. Бойцова [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2016. – Т. 95. – № 1. – С. 72-81.

38. Сустер, С.С. Интерпретация биопсий легкого / С.С. Сустер, Ц.А Моран; пер. с англ. под ред. А.Л. Черняева, М.В. Самсоновой. – Москва : Практическая медицина, 2021 – 349-389 ISBN 978-5-98811-627-1

39. Таточенко, В.К. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство / В.К. Таточенко. — ПедиатрЪ, 2012. — 480 с.

40. Федеральная служба государственной статистики. Здравоохранение в России 2019. Статистический сборник / Федеральная служба государственной статистики. - URL: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf (дата обращения 10.03.2022)

41. Функциональная оценка респираторных нарушений у детей с бронхолегочной дисплазией при катамнестическом наблюдении / И.В. Давыдова, Л.С. Намазова-Баранова, В.В. Алтунин [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 6. – С. 42-51.

42. "A remarkable experience of god, shaping us as a family": parents' use of faith following child's rare disease diagnosis / H.N. Purcell, A. Whisenhunt, J. Cheng [et al.] // J Health Care Chaplain. – 2015. – Vol. 21, № 1. – P. 25-38.

43. 5-hydroxytryptamine receptors mediating contraction in human small muscular pulmonary arteries: importance of the 5-HT1B receptor / I. Morecroft, R.P. Heeley, H.M. Prentice [et al.] // Br J Pharmacol. – 1999. – Vol. 128. – P. 730-734.

44. A disorder of surfactant metabolism without identified genetic mutations / S. Montella, T.J. Vece, C. Langston [et al.] // Ital. J. Pediatr. – 2015. – Vol. 41. – P. 93.

45. A mutation in TTF1/NKX2.1 is associated with familial neuroendocrine cell hyperplasia of infancy / L.R. Young, G. H. Deutsch, R.E. Bokulic [et al.] // Chest. – 2013. – Vol. 144, № 4. – P. 1199-1206.

46. A protocol for the handling of tissue obtained by operative lung biopsy: recommendations of the chILD pathology co-operative group / C. Langston, K. Patterson, M.K. Dishop [et al.] // Pediatr Dev Pathol. – 2006. – Vol. 9, № 3. – P. 173-180.

47. Abnormal infant pulmonary function in young children with neuroendocrine cell hyperplasia of infancy / G.S. Kerby, B.D. Wagner, J. Popler [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 2013. – Vol. 48, № 10. – P. 1008-1015.

48. Airway chemotransduction: From oxygen sensor to cellular effector / P.J. Kemp, A. Lewis, M. Hartness [et al.] // J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166, № 12. – P. 17-24.

49. Alshehri, M. Hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells in a case of childhood pulmonary emphysema / M. Alshehri, E. Cutz, A. Banzhoff, G. Canny // Chest. – 1997. – Vol. 112, № 2. – P. 553-556.

50. 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 / G. Kurland, R.R. Deterding, J.S. Hagood [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 188, № 3. – P. 376-394.

51. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias / W.D. Travis, U. Costabel, D.M. Hansell [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2013. – Vol. 188, № 6. – P. 733-748.

52. Aptamer-based multiplexed proteomic technology for biomarker discovery / L. Gold, D. Ayers, J. Bertino [et al.] // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, № 12. – P. e15004.

53. Are neuropeptides important in arthritis? Studies on the importance of bombesin/GRP and substance P in a murine arthritis model / O. Grimsholm, Y. Guo, T. Ny [et al.] // //Ann N Y Acad Sci. – 2007. – Vol. 1110. – P. 525-538.

54. Beeskow, A.B. Neuroendocrine Cell Hyperplasia of Infancy (NEHI) – hilft Bildgebung Lungenbiopsien zu vermeiden? / A.B. Beeskow, F.W. Hirsch, F. Brasch, F. Prenzel // Rofo. – 2017. – Vol. – 189, № 8. – P. 765-766.

55. Berteloot, L. Anything that Looks Like a Neuroendocrine Cell Hyperplasia of Infancy Is Not Necessarily a Neuroendocrine Cell Hyperplasia of Infancy / L. Berteloot, L. Galmiche-Rolland, R. Abou-Taam // Chest. – 2016. – Vol. – 149, № 6. – P. 1578-1579.

56. Bombesin staining in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (NEHI) and other childhood interstitial lung diseases (chILD) / S.G. Yancheva, A. Velani, A. Rice [et al.] // Histopathology. – 2015. – Vol. 67, № 4. – P. 501-508.

57. Brief report: idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airways disease / S.M. Aguayo, Y.E. Miller, J.A. Waldron [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 327, № 18. – P. 1285-1288.

58. Brody, A.S. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (NEHI) / A.S. Brody, E.J.Crotty // Pediatr Radiol. – 2006. – Vol. 36, № 12. – P. 1328.

59. Bronchoalveolar lavage fluid cytokine profiles in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy and follicular bronchiolitis / J. Popler, B.D. Wagner, H.L. Tarro [et al.] // Orphanet J Rare Dis. – 2013. – Vol. 8. – P. 175.

60. Carr, L.L. Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia and Neuroendocrine Hyperplasia of Infancy / L.L. Carr, J.A. Kern, G.H. Deutsch // Clin Chest Med. – 2016. – Vol. 37, № 3. – P. 579-587.

61. Categorizing diffuse parenchymal lung disease in children / M. Griese, A. Irnstetter, M. Hengst [et al.] // Orphanet J Rare Dis. – 2015. – Vol. 10. – P. 122

62. Cathepsin H functions as an aminopeptidase in secretory vesicles for production of enkephalin and galanin peptide neurotransmitters / W.D. Lu, L. Funkelstein, T. Toneff [et al.] // J Neurochem. – 2012. – Vol. 122, № 3. – P. 512–522.

63. Childhood interstitial lung diseases: an 18-year retrospective analysis / J.J. Soares, G.H. Deutsch, P.E. Moore [et al.] // Pediatrics. – 2013. – Vol. 132, № 4. – P. 684-691.

64. Cleary, G.M. Meconium-stained amniotic fluid and the meconium aspiration syndrome: an update / G.M. Cleary, T.E. Wiswell // Pediatric Clinics of North America. – 1998. – Vol. 45, № 3. – P. 511–529.

65. Clinical spectrum of chronic interstitial lung disease in children / L.L. Fan, A.L. Mullen, S.M. Brugman [et al.] // J Pediatr. – 1992. – Vol. 121, № 6. – P. 867-872.

66. Clinical, functional, and computed tomography findings in a cohort of patients with neuroendocrine cell hyperplasia of infancy / J.E. Balinotti, A. Maffey, A. Colom [et al.] // Pediatr Pulmonol. – 2021. – Vol. 56, № 6. – P. 1681-1686.

67. Correction to: The Pulmonary Neuroepithelial Body Microenvironment / I. Brouns, L. Verckist, I. Pintelon [et al.] // Adv Anat Embryol Cell Biol. – 2021. – Vol. 233. – P. C1.

68. Cutz, E. Hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells in infancy and childhood / E. Cutz // Semin Diagn Pathol. – 2015. – Vol. 32, № 6. – P. 420-437.

69. Cutz, E. Pulmonary neuroendocrine cell system in pediatric lung disease-recent advances / E. Cutz, H. Yeger, J. Pan // Pediatr Dev Pathol. – 2007. – Vol. 10, № 6. – P. 419-435.

70. Das, S. Interstitial lung disease in children / S. Das, C. Langston, L.L Fan // Curr Opin Pediatr. – 2011. – Vol. 23, № 3. – P. 325-331.

71. de Jongste, J.C. Control of airway caliber by autonomic nerves in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease / J.C. de Jongste, R.C. Jongejan, K.F. Kerrebijn // Am Rev Respir Dis. – 1991. – Vol. 143, № 6. – P. 1421-1426.

72. Desquamative interstitial pneumonia: thin-section CT finding in 22 patients / T.E. Hartman, S.L. Primack, S.J. Swensen [et al.] // Radiology. – 1993. – Vol. 187, № 3. – P. 787-790.

73. Deterding, R.R. Evaluating infants and children with interstitial lung disease / R.R. Deterding // Semin. Respir. – 2007. – Vol. 28, № 3. – P. 333-341.

74. Deterding, R.R. Infants and young children with children's interstitial lung disease / R.R. Deterding // Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology. – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 23-31.

75. Deterding, R.R. Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia / R.R. Deterding, C. Pye, L.L. Fan, C. Langston // Pediatr Pulmonol. – 2005. – Vol. 40, № 2. – P. 157-165.

76. Deterding, R.R. Pulmonary Aptamer Signatures in Children's Interstitial and Diffuse Lung Disease / R.R. Deterding, B.D. Wagner, J.K. Harris, E.M. DeBoer // Am J Respir Crit Care Med. – 2019. – Vol. 200, № 12. – P. 1496-1504.

77. Deterding, R.R. Round table discussion: children’s interstitial lung disease / R.R. Deterding, A.S. Brody, J.S. Hagood, L.R. Young // Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology. – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 91-95.

78. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: A PRACTALL consensus report / L.B. Bacharier, A. Boner, K.H. Carlsen [et al.] // Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol. – 2008. – Vol. 63, № 1. – P. 5-34.

79. Diagnostic criteria and follow-up in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a case series / V.C. Gomes, M.C. Silva, J.H. Maia Filho [et al.] // J Bras Pneumol. – 2013. – Vol. 39, № 5. – P. 569-578.

80. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme / G.H. Deutsch, L.R. Young, R.R. Deterding [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2007. – Vol. 176, № 11. – P. 1120-1128.

81. Dinwiddie, R. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland / R. Dinwiddie, N. Sharief, O. Crawford // Pediatr. Pulmonol. – 2002. – Vol. 34, № 1. – P. 23–29.

82. Dishop, M.K. Diagnostic pathology of diffuse lung disease in children / M.K. Dishop // Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology. – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 69-85.

83. Dishop, M.K. Progress in the pathology of diffuse lung disease in infancy: changing concepts and diagnostic challenges / M.K. Dishop, C. Langston // Eur Respir Mon. – 2007. – Vol. 39. – P. 21–36.

84. Early Onset Children's Interstitial Lung Diseases: Discrete Entities or Manifestations of Pulmonary Dysmaturity? / A. Bush, M. Griese, E. Seidl [et al.] // Paediatr Respir Rev. – 2019. – Vol. 30. – P. 65-71.

85. Elgabaly, E.A. Infrequent and Potentially Missed Cause of Hypoxemia in an Infant / E.A. Elgabaly, A.P. Dsouza, A. Mathew, M. Anwar // Cureus. – 2019. – Vol. 11, № 9. – P. e5766

86. Epidemiology of interstitial lung diseases and their progressive-fibrosing behaviour in six European countries / O. Hilberg, A.M. Hoffmann-Vold, V. Smith [et al.] // ERJ Open Res. – 2022. – Vol. 8, № 1. – P. 00597-2021.

87. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children / A. Bush, S. Cunningham, J. de Blic [et al.] // Thorax. – 2015. – Vol. 70, № 11. – P. 1078-1084.

88. Excess neuropeptides in lung signal through endothelial cells to impair gas exchange / J. Xu, L. Xu, P. Sui [et al.] // Dev Cell. – 2022. – Vol. 57, № 7. – P. 839-853.

89. Familial congenital bronchiectasis: Williams-Campbell syndrome / V.F. Jones, N.S. Eid, S.M. Franco [et al.] // Pediatr Pulmonol. – 1993. – Vol. 16, № 4. – P. 263-267.

90. Fan, L.L. Evaluation of a diagnostic approach to pediatric interstitial lung disease / L.L. Fan, C.A. Kozinetz, R.R. Deterding, S.M. Brugman // Pediatrics. – 1998. – Vol. 101, № 1. – P. 82-85.

91. Ferraro, V.A. Children's Interstitial and Diffuse Lung Diseases (ChILD) in 2020 / V.A. Ferraro, S. Zanconato, A. Zamunaro, S. Carraro // Children (Basel). – 2020. – Vol. 7, № 12. – P. 280.

92. Flaherty, K.R. Nonspecific interstitial pneumonia / K.R. Flaherty, F.J. Martinez // Semin Respir Crit Care Med. – 2006. – Vol. 27, № 6. – P. 652-658

93. For the ABPA complicating asthma ISHAM working group Allergic bronhopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria / R. Agarwal, A. Chakrabarti, A. Shah [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2013. – Vol. 43. – P. 850–873.

94. FOXP1 haploinsufficiency: Phenotypes beyond behavior and intellectual disability? / A. Myers, C. du Souich, C.L. Yang [et al.] // Am J Med Genet A. – 2017. – Vol. 173, № 12. – P. 3172-3181.

95. FOXP1-related intellectual disability syndrome: a recognisable entity / I. Meerschaut, D. Rochefort, N. Revençu [et al.] // Revençu J Med Genet. – 2017. – Vol. 54, № 9. – P. 1745-1754.

96. Gastrin-releasing peptide (mammalian bombesin) gene expression in health and disease / M.E. Sunday, L.M. Kaplan, E. Motoyama [et al.]. Lab. Invest. – 1988. – Vol. 59, № 1. – P. 5–24.

97. Gillan, J.E. Abnormal pulmonary bombesin immunoreactive cells in Wilson Mikity syndrome (pulmonary dysmaturity) and bronchopulmonary dysplasia / J.E. Gillan, E. Cutz. // Pediatr. Pathol. – 1993. – Vol. 13, № 2. – P. 165-180.

98. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes / H.K. Reddel, L.B. Bacharier, E.D. Bateman [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2022. – Vol. 205, № 1. – P. 17-35.

99. Global initiative for asthma. 2022 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention / Global initiative for asthma. – URL: https://ginasthma.org/gina-reports (date accessed: 02.03.2022).

100. Ground-glass burden as a biomarker in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy / D.R. Spielberg, A.S. Brody, M.L. Baker [et al.] Pediatr Pulmonol. – 2019. – Vol. 54, № 6. – P. 822-827.

101. Guillerman, R.P. Imaging of Childhood Interstitial Lung Disease / R.P. Guillerman // Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology. – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 43-69.

102. Hanifin, J.M. Diagnostic features of atopic dermatitis / J.M. Hanifin, G. Rajka // Acta DermVenereol. – 1980. – T. 92. – C. 44–47.

103. Hansmann, G. Pulmonary Hypertension in Infants, Children, and Young Adults / G. Hansmann // J Am Coll Cardiol. – 2017. – Vol. 69, № 20. – P. 2551-2569.

104. Heterogeneity of lung disease associated with NK2 homeobox 1 mutations / E. Nattes, S. Lejeune, A. Carsin [et al.] // Respir Med. – 2017. – Vol. 129. – P. 16-23.

105. Home oxygen therapy for children with chronic lung diseases / M.Z. Norzila, B.H. Azizi, A.W. [et al.] // Norrashidah Med J Malaysia. – 2001. – Vol. 56, № 2. – P. 151-157.

106. Home Oxygen Therapy for Children. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline / D. Jr. Hayes, K.C. Wilson, K. Krivchenia [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2019. – Vol. 199, № 3. – P. e5-e23.

107. Houin, P.R. Exacerbations in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy are characterized by increased air trapping / P.R. Houin, R.R. Deterding, L.R. Young // Pediatr Pulmonol. – 2016. – Vol. 51, № 3. – P. E9-12.

108. Immunohistochemical distribution of bombesin-positive pulmonary neuroendocrine cells in a congenital diaphragmatic hernia / K. Asabe, K. Tsuji, N. Handa [et al.] // Surg. Today. – 1999. – Vol. 29, № 5. – P. 407-412.

109. International classification of diseases. ICD-10-CM Diagnosis Codes / International classification of diseases . - URL: https://www.aapc.com/codes/icd-10-codes/J84.841 (date accessed: 04.03.2022).

110. Interstitial lung disease in infancy / A. Bush, C. Gilbert, J. Gregory [et al.] // Early Hum Dev. – 2020. – Vol. 150. – P. 105186.

111. Janney, C.G. Congenital alveolar capillary dysplasia – an unusual cause of respiratory distress in the newborn / C.G. Janney, F.B. Askin, C. Kuhn // Am J ClinPathol. – 1981. – Vol. 76, № 5. – P. 722-727.

112. Johnson, D. Changes in bombesin, calcitonin and serotonin immunoreactive pulmonary neuroendocrine cells in cystic fibrosis and after prolonged mechanical ventilation / D. Johnson, J. Wobken, B. Landrum // Am. Rev. Respir. – 1988. – Vol. 137, № 1. – P. 123-131.

113. Johnson, D.E. Pulmonary neuroendocrine cells in pediatric lung disease: alterations in airway structure in infants with bronchopulmonary dysplasia / D.E. Johnson, W.R. Anderson, B.A. Burke // Anal. Ree. – 1993. – Vol. 236, № 1. – P.115-119

114. Johnson, D.E. Pulmonary neuroendocrine cells. Their secretory products and their potential roles in health and chronic lung disease in infancy / D.E. Johnson, M.K. Georgieff // Ant. Rev. Respir. – 1989. – Vol. 140, № 6. – P.1807-1812.

115. Kiyokawa, H. Notch signaling in the mammalian respiratory system, specifically the trachea and lungs, in development, homeostasis, regeneration, and disease / H. Kiyokawa, M. Morimoto // Dev Growth Differ. – 2020. – Vol. 62, № 1. – P. 67-79.

116. Leach, J.P. Repairing the lungs one breath at a time: how dedicated or facultative are you? / J.P. Leach, E.E. Morrisey // Genes Dev. – 2018. – Vol. 32, № 23. – P. 1461–1471.

117. Lee, E.Y. Interstitial lung disease in infants: new classification system, imaging technique, clinical presentation and imaging findings / E.Y. Lee // Pediatr. Radiol. – 2013. – Vol. 43, № 1. – P. 3–13.

118. Lee, J. The role of high-resolution chest CT in the diagnosis of neuroendocrine cell hyperplasia of infancy - A rare form of pediatric interstitial lung disease / J. Lee, T.R. Sanchez, Y. Zhang, S. Jhawar // Respir Med Case Rep. – 2015. – Vol. 16. – P. 101-103.

119. Liao, S.L. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: An unusual cause of unresolving tachypnea in infancy / S.L. Liao, S.H. Lai // Pediatr Neonatol. – 2020. – Vol. 61, № 1. – P. 123-124.

120. Liptzin, D.R. Sleeping chILD: Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy and polysomnography / D.R. Liptzin, S.M. Hawkins, B.D. Wagner, R.R. Deterding // Pediatr Pulmonol. – 2018. – Vol. 53, № 7. – P. 917-920.

121. Lung and airway shape in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy / E.J. Mastej, E.M. DeBoer, S.M. Humphries [et al.] // Pediatr Radiol. – 2018. – Vol. 48, № 12. – P. 1745-1754.

122. Lung ultrasound - a new diagnostic modality in persistent tachypnea of infancy / E. Urbankowska, T. Urbankowski, Ł. Drobczyński [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 2020. – Vol. 55, № 4. – P. 1028-1036.

123. Lyu, L. A case of neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (NEHI) / L. Lyu, X. Liu, Z. Jiang // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2014. – Vol. 52, № 4. – P. 317-318.

124. Martin, A. Langerhans cell histiocytosis: 23 years' paediatric experience highlights severe long-term sequelae / A. Martin, S. Macmillan, D. Murphy, R. Carachi // Scott. Med. J. – 2014. – Vol. 59, № 3. – P. 149-157.

125. Modeling strategy to identify patients with primary immunodeficiency utilizing risk management and outcome measurement / V. Modell, J. Quinn, G. Ginsberg [et al.] // Immunol. Res. – 2017. – Vol. 65, № 3. – P. 713–720.

126. Neuroendocrine cell distribution and frequency distinguish neuroendocrine cell hyperplasia of infancy from other pulmonary disorders / L.R. Young, A.S. Brody, T.H. Inge [et al.] // Chest. – 2010. – Vol. 139, № 5. – P. 1060-1071.

127. Neuroendocrine Cell Hyperplasia of Infancy. Clinical Score and Comorbidities / D.R. Liptzin, K. Pickett, J.T. Brinton [et al.] // Ann Am Thorac Soc. – 2020. – Vol. 17, № 6. – P. 724-728.

128. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a prospective follow-up of nine children / H. Lukkarinen, A. Pelkonen, J. Lohi [et al.] // Arch Dis Child. – 2013. – Vol. 98, № 2. – P. 141-144.

129. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: an unusual cause of hypoxemia in children / S. Caimmi, A. Licari, D. Caimmi [et al.] // Ital J Pediatr. – 2016. – Vol. 42, № 1. – P. 84.

130. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: diagnosis with high-resolution CT / A.S. Brody, R.P. Guillerman, T.C. Hay [et al.] // AJR Am J Roentgenol. – 2010. – Vol. 194, № 1. – P. 238-244.

131. Neuroepithelial body microenvironment is a niche for a distinct subset of Clara-like precursors in the developing airways / A. Guha, M. Vasconcelos, Y Cai [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 2012. – Vol. 109, № 31. – P. 12592–12597.

132. Nevel, R.J. Growth trajectories and oxygen use in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy / R.J. Nevel, E.T. Garnett, D.A. Schaudies, L.R. Young // Pediatr Pulmonol. – 2018. – Vol. 53, № 5. – P. 656-663.

133. O'Connor, M.G. Rare Becomes More Common: Recognizing Neuroendocrine Cell Hyperplasia of Infancy in Everyday Pulmonary Consultations / M.G. O'Connor, M. Wurth, L.R. Young // Ann Am Thorac Soc. – 2015. – Vol. 12, № 11. – P. 1730-1732.

134. Paediatric Section of the Home Oxygen Guideline Development Group of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for home oxygen in children / I.M. Balfour-Lynn, D.J. Field, P. Gringras [et al.] // Thorax. – 2009. – Vol. – 64, № 2. – P. ii1-ii26.

135. Panula, P. Immunohistochemical localization of bombesin/gastrin-releasing peptide and substance P in primary sensory neurons / P. Panula, M. Hadjiconstantinou, H.Y. Yang, E. Costa // J Neurosci. – 1983. – Vol. 3. – P. 2021-2029.

136. Pathological role of neuroendocrine cells in infants with persistent tachypnoea - are they only bystanders? / P. Miraftabi, T. Kirjavainen, A. Föhr [et al.] // Acta paediatrica. – 1992. – Vol. 111, № 3. – P. 636–637.

137. Perrin, D.G. Hyperplasia of bombesin-immunoreactive pulmonary neuroendocrine cells and neuroepithelial bodies in sudden infant death syndrome / D.G. Perrin, T.J. McDonald, E. Cutz // Pediatr. Pathol. – 1991. – Vol. 11, № 3. – P. 431-447.

138. Persistent tachypnea of infancy (PTI) — a new entity / R.R. Deterding, L.L. Fan, R. Morton [et al.] // Pediatr Pulmonol. – 2001. – Vol. 23. – P. 72- 73.

139. Persistent tachypnea of infancy. Usual and aberrant / D. Rauch, M. Wetzke, S. Reu [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. – 2016. – Vol. 193, № 4. – P. 438- 447.

140. Persistent tachypnea of infancy: Follow up at school age / E. Seidl, J. Carlens, N. Schwerk [et al.] // Pediatr Pulmonol. – 2020. – Vol. 55, № 11. – P. 3119-3125.

141. Postnatal lung growth after repair of diaphragmatic hernia / W.M. Thurlbeck, K. Kida, C. Langston, [et al.] // Thorax. – 1979. – Vol. 34, № 3. – P. 338–343.

142. Pulmonary neuroendocrine cells, airway innervation, and smooth muscle are altered in Cftr null mice / J. Pan, C. Luk, G. Kent [et al.] // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2006. – Vol. 35, № 3. – P. 320-326.

143. Ramamurthy, M.B. Rare Lung Diseases: Interstitial Lung Diseases and Lung Manifestations of Rheumatological Diseases / M.B. Ramamurthy, D.Y. Goh, M.T. Lim // Indian J Pediatr. – 2015. – Vol. 82, № 10. – P. 956-961.

144. Recent advances and contraversies on the role of pulmonary neuroepithelial bodies as airway sensors / E. Cutz, J. Pan, H. Yeger [et al.] // Semin Cell Dev Biol. – 2013. – Vol. 24, № 1. – P. 40-50.

145. Rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1 and fulminant neonatal respiratory failure, a case report and discussion of pathophysiology / G. Oswald, C. Lawson, G. Raymond [et al.] // Am J Med Genet A. – 2011. – Vol. 155A, № 12. – P. 3160-3163.

146. Role of High-Resolution Chest Computed Tomography in a Child with Persistent Tachypnoea and Intercostal Retractions: A Case Report of Neuroendocrine Cell Hyperplasia / M. Lelii, M.F. Patria, R. Pinzani [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2017. – Vol. 14, № 10. – P. 1113.

147. Sakurai, M. Congenital diaphragmatic hernia in neonates: variations in umbilical catheter and enteric tube position / M. Sakurai, L.F. Donnelly, L.A. Klosterman, J.L. Strife // Radiology. – 2000. – Vol. 216, № 1. – P. 112-116.

148. Semple, T. The radiology of diffuse interstitial pulmonary disease in children: pearls, pitfalls and new kids on the block in 2015 / T. Semple, C.M. Owens. // Radiol Med. – 2016. – Vol. 121, № 5. – P. 352-361.

149. Spagnolo, P. Interstitial lung disease in children younger than 2 years / P. Spagnolo, A. Bush // Pediatrics. – 2016. – Vol. 137, № 6. – P. e20152725.

150. Spinal involvement in mucopolysaccharidosis IVA (Morquio-Brailsford or Morquio A syndrome): presentation, diagnosis and management / G.A. Solanki, K.W. Martin, M.C. Theroux [et al.] // J Inherit Metab Dis. – 2013. – Vol. 36, № 2. – P. 339-355.

151. Stretton, D. Non-adrenergic, non-cholinergic neural control of the airways / D. Stretton // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 1991. – Vol. 18, № 10. – P. 675-684.

152. Surfactant Protein C-associated interstitial lung disease; three different phenotypes of the same SFTPC mutation / T. Salerno, D. Peca, L. Menchini [et al.] // Ital. J. Pediatr. – 2016. – Vol. 42, № 23. – P. 1-4.

153. The improved clinical course of persistent tachypnea of infancy with inhaled bronchodilators and corticosteroids / H. Marczak, J. Peradzyńska, E. Seidl [et al.] // Pediatr Pulmonol. – 2021. – Vol. 56, № 12. – P. 3952-3959.

154. The Use of Infant Pulmonary Function Tests in the Diagnosis of Neuroendocrine Cell Hyperplasia of Infancy / O. Breuer, M. Cohen-Cymberknoh, E. Picard [et al.] // Chest. – 2021. – Vol. – 160, № 4. – P. 1397–1405.

155. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / F. Pan, T. Ye, P. Sun [et al.] // Radiology. – 2020. – Vol. 295, № 3. – P. 715–721.

156. Trent, R.J. Diagnosis of the haemoglobinopathies / R.J. Trent // Clin Biochem Rev. – 2006. – Vol. 27, № 1. – P. 27-38.

157. Upregulation of neuropeptides and obstructive airway disorder in infancy: A review with focus on post-RSV wheezing and NEHI / B. Wang, M. Cardenas, M. Bedoya [et al.] // Pediatr Pulmonol. – 2021. – Vol. 56, № 6. – P. 1297-1306.

158. UpToDate. Classification of diffuse lung disease (interstitial lung disease) in infants and children / UpToDate. - URL: https://www.uptodate.com (date accessed: 09.03.2022).

159. Use of home oxygen for children in England and Wales / R.A. Primhak, B. Hicks, N.J. Shaw [et al.] // Arch Dis Child. – 2011. – Vol. 94, № 4. – P. 389-392.

160. Van der Velden, V.H. Autonomic innervation of human airways: structure, function, and pathophysiology in asthma / V.H. Van der Velden, A.R. Hulsmann // Neuroimmunomodulation. – 1999. – Vol. 6, № 3. – P. 145-159.

161. Variation in the bombesin staining of pulmonary neuroendocrine cells in pediatric pulmonary disorders-A useful marker for airway maturity / N. Emiralioğlu, D. Orhan, G. Cinel // Pediatric pulmonology. – 2020. – Vol. 55, № 9. – P. 2383–2388.

162. World Health Organization. Age-standardized estimates of current tobacco use, tobacco smoking and cigarette smoking. – URL: https://apps.who.int/gho/data/node.main.TOBAGESTDCURR?lang=en (date accessed: 04.04.2022).

163. World Health Organization. WHO Child growth standards: Methods and development / World Health Organization. - URL: https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards

164. Worldometer. Current World Population / Worldometer. - URL: https://www.worldometers.info/world-population/

165. Youngson, G. Oxygen sensing in airway chemoreceptors / G. Youngson, C. Nurse, H. Yeger, E. Cutz // Nature. – 1993. – №365. – C. 153-155.