ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ
ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБЫ

На правах рукописи

Петряйкина Екатерина Сергеевна

# ОРГАНИЗУЮЩАЯСЯ ПНЕВМОНИЯ У ДЕТЕЙ: ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ДИАГНОСТИКА И ОПТИМИЗАЦИЯ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

3.1.21. Педиатрия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук, профессор
Дмитрий Юрьевич Овсянников

Москва 2025

**Оглавление**

Список сокращений ..... 4
ВВЕДЕНИЕ ..... 7
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОРГАНИЗУЮЩЕЙСЯ ПНЕВМОНИИ (обзор литературы) ..... 15
1.1. Определение и место в классификации интерстициальных заболеваний легких ..... 15
1.2. История ..... 16
1.3. Эпидемиология ..... 20
1.4. Этиология ..... 20
1.5. Патогенез ..... 25
1.6. Гистологическая картина ..... 28
1.7. Клинические, лабораторные и функциональные признаки ..... 30
1.8. Рентгенологическая диагностика. ..... 32
1.9. Дифференциальная диагностика ..... 36
1.10. Лечение и прогноз ..... 40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ..... 45
2.1. Дизайн исследования ..... 45
2.2. Методы исследования ..... 49
2.3. Анализ данных, имеющихся в публикациях, и историях болезни участников ..... 54
2.4. Статистический анализ ..... 58
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ..... 59
3.1. Систематический обзор клинических наблюдений организующейся пневмонии у детей, представленных в мировой литературе ..... 59
3.1.1. Общая характеристика ..... 59
3.1.2. Половозрастная характеристика ..... 60
3.1.3. Этиологическая характеристика и коморбидность ..... 62
3.1.4. Клинико-лабораторная характеристика ..... 72
3.1.5. Рентгенографическая и КТ-семиотика ..... 73
3.1.6. Гистологическая диагностика ..... 76

3.1.7. Терапия и исход ..... 77
3.2. Анализ собственных наблюдений ..... 82
3.2.1. Доля пациентов с организующейся пневмонией в структуре госпитализированных пациентов в многопрофильный стационар ..... 82
3.2.2. Географическая и половозрастная характеристика пациентов. ..... 83
3.2.3. Этиологическая характеристика и коморбидность ..... 85
3.2.4. Клинико-лабораторная характеристика ..... 88
3.2.5. Рентгенографическая и КТ-семиотика ..... 90
3.2.6. Терапия и исход ..... 94
3.2.7. Особенности течения организующейся пневмонии в зависимости от этиологии ..... 97
3.2.8. Алгоритм диагностики и ведения детей с ОП ..... 103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ..... 105
ВЫВОДЫ ..... 119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ..... 121
ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ТЕМЫ ..... 122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ..... 123
Приложение 1. Дифференциальная диагностика ОП [1, 62, 67, 77]. ..... 142
Приложение 2. Основные сведения об участниках систематического обзора. ..... 144
Приложение 3. Основные сведения об участниках собственной выборки пациентов с ОП. ..... 148

## Список сокращений

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

БА – бронхиальная астма

БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж

БЛД – бронхолегочная дисплазия

БЭН – белково-энергатическая недостаточность

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ВРКТ – компьютерная томография высокой разрешающей способности

ГКС – глюкокортикостероиды

ГП – гиперчувствительный пневмонит

ГЭР - гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ -гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДДК -длительная домашняя кислородотерапия

ДЗСТ -диффузное заболевание соединительной ткани

ДН – дыхательная недостаточность

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖБАЛ – жидкость бронхоальвеолярного лаважа

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ЗВУР –задержка внутрутробного развития

ИВЛ -искусственная вентиляция легких

ИЗЛ -интерстициальное заболевание легких

ИИП - идиопатическая интерстициальная пневмония

КИМ -комбинированная импеданс-рН-метрия

КОП - криптогенная организующаяся пневмония

КТ - компьютерная томография

ЛАОП - лекарственно-ассоциированная организующаяся пневмония

ЛС -лекарственное средство

МКБ-10 -международная классификация болезней 10-го пересмотра

НСИП -неспецифическая интерстициальная пневмония

ОбИП -обычная интерстициальная пневмония

ОБОП - облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией

ОГК – органы грудной клетки

ОГП -органы грудной полости

ОИП -острая интерстициальная пневмония

ОП - организующаяся пневмония

ОРВИ -острая респираторная вирусная инфекция

ОРДС -острый респираторный дистресс синдром

ОФОП -острая фиброзирующая организующаяся певмония

ПИОП -постинфекционная организующаяся пневмония

ПЛАВЭС -поражение легких ассоциированное с вейпом и электронными сигаретами

ПЦР -полимкразная цепная реакция

РНИФ -реакция непрямой иммунофлюоресценции

РСВ -респираторно-синцитиальный вирус

СГА -синдром гиперчувствительности к антиконвульсантам

СКВ -системная красная волчанка

СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита

СРБ - С-реактивный белок

ТКМ -трансплантация костного мозга

ТЭЛА -тромбоэмболия легочной артерии

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

ЭГДС -эзофагогастродуоденоскопия

ЭКМО -экстракорпоральная мембранооксигенация

ЮДМ -ювенильный дерматомиозит

CD – кластер дифференцировки

COVID-19 - (COronaVIrus Disease 2019), коронавирусная инфекция 2019 года

DLCO – диффузионная способность легких по монооксиду углерода

Ig – иммуноглобуллин

IL – интерлейкин

MCP-1 – Monocyte Chemoattractant Protein 1, белок-хемоаатрактант моноцитов 1

SarsCoV-2 – новая коронавирусная инфекция

TGF-β – трансформирующи ростовой фактор бета

# ВВЕДЕНИЕ

## Актуальность темы исследования

Заболевания дыхательной системы являются самой частой причиной обращения за помощью в педиатрической практике. Особое место среди данной группы заболеваний занимают интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) и другие редкие болезни легких, связанные с поражением мелких дыхательных путей[1].

Организующаяся пневмония (ОП, синоним: облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией, ОБОП) является серьезным заболеванием, которое может привести к ухудшению функции легких и качества жизни. Диагностика ОП может быть затруднительной, поскольку симптомы заболевания могут напоминать другие респираторные заболевания, такие как острый бронхиолит, обструктивный бронхит или бактериальная пневмония. Отсутствие своевременной диагностики заболевания выражено ухудшает качество жизни пациента ввиду сохранения острой симптоматики, может привести к развитию выраженной кахексии и летального исхода [77].

ОП является редким заболеванием как у детей, так и у взрослых, ввиду чего мировые знания о данной патологии ограничены. Представленные в литературе наблюдения пациентов с ОП являются результатом многолетней работы крупных медицинских учреждений, и хотя количество работ увеличилось при внедрении в широкую практику компьютерной томографии (КТ), серии наблюдений редко включают в себя описание более 20 случаев заболевания [62]. Случаи ОП у детей в мировой литературе представлены в виде единичных клинических наблюдений, редко в виде описания 3-4 случаев [42, 125]. По состоянию на 2023 год не опубликовано ни одного систематического обзора или мета-анализа, объединяющего существующие сведения о течении, КТ-семиотике ОП у детей. В мировой литературе также не представлено согласованных критериев диагностики, алгоритма обследования и верификации данного диагноза у детей. Таким образом, ОП является малоизученным заболеванием легких у детей.

## Степень разработанности темы

Термин «ОБОП» был впервые предложен пульмонологом Г. Эплером в 1985 г., который, проанализировав более 500 открытых биопсий легких, в 94 случаях обнаружил и описал характерную для данного заболевания картину облитерации бронхиол и альвеолярных ходов полипоидными разрастаниями грануляционной ткани [33]. Данное заболевание является достаточно молодой нозологией, представления о которой регулярно претерпевают изменения [1, 77].

После определения Г. Эплером ОП в рамках самостоятельной нозологии в мировой литературе стали появляться описания отдельных клинических случаев и серий наблюдений пациентов с ОП, что показало большую характерность данной патологии среди лиц старшего возраста. Накопленные за время наблюдения сведения об этиологии, клинической симптоматике, лабораторной, рентгенологической и морфологической картине ОП получены на основании анализа заболевания у взрослых. В 2018 г. были опубликованы результаты наблюдения 56 взрослых пациентов с ОП, что является одной из самых больших серий клинических наблюдений данного заболевания [62]. Данные об ОП у детей крайне ограничены: в мировой литературе описано менее 50 случаев ОП в данной возрастной группе [19, 29, 36, 37, 38, 40, 52, 66, 68, 69, 79, 86, 91, 92, 93, 94, 96, 104, 109, 110, 111, 113, 119, 121, 125, 127, 131, 137, 138, 140, 143]. Большинство наблюдений явились случайной находкой при биопсии, проведенной у лиц с поражением легких на фоне полихимиотерапии онкологических заболеваний [119]. Также описаны случаи постинфекционной ОП (ПИОП), ОП на фоне системных заболеваний (системная красная волчанка, ювенильный дерматомиозит) [37, 80, 94]. В 2015 г. были опубликованы 2 наблюдений ОП у детей при ГЭРБ [40]. У части детей заболевание трактуется как КОП [69]. Малое количество сведений ограничивает представления о ОП у детей, что диктует необходимость дальнейших исследований данной категории пациентов.

## Цель исследования

Совершенствование оказания медицинской помощи детям с организующейся пневмонией на основании изучения этиологии, клинической манифестации, КТ-семиотики, терапии и исходов заболевания.

## Задачи исследования

1. Провести систематический обзор данных мировой литературы с описанием клинических наблюдений организующейся пневмонии у детей.
2. Представить демографическую характеристику организующейся пневмонии у детей, установить долю больных организующейся пневмонией в структуре госпитализаций детского стационара.
3. Установить этиологическую структуру организующейся пневмонии у детей.
4. Определить течение, клиническую и компьютерно-томографическую семиотику организующейся пневмонии у детей в целом и в зависимости от этиологии, охарактеризовать терапию и исходы данного заболевания.
5. Разработать алгоритм обследования и ведения детей с организующейся пневмонией.

## Научная новизна

В данной работе впервые проведено обобщение накопленных данных по единой системе и их анализ, а также впервые представлена серия случаев наблюдений организующейся пневмонии у детей на основе всех доступных публикаций с 1985 по 2023 г.

Описана одна из самых крупных серий наблюдений детей с организующейся пневмонией в мире (22 пациента), на представленной выборке пациентов охарактеризована этиологическая структура, клинические и лабораторно-инструментальные особенности организующейся пневмонии у детей, проводимая терапия и исходы заболевания. Описана характерная КТ-

семиотика организующейся пневмонии у детей, а также представлен алгоритм диагностики и ведения пациентов с данным заболеванием. Впервые в мире описан морфологически подтвержденной случай организующейся пневмонии у ребенка грудного возраста.

## Теоретическая и практическая значимость

Разработан алгоритм диагностики и ведения пациентов детского возраста с организующейся пневмонией: охарактеризованы наиболее частые этиологические факторы вторичной формы заболевания, описана характерная клиническая манифестация, течение заболевания, КТ-семиотика и схема терапии. Полученные в ходе систематического обзора и анализа собственных наблюдений организующейся пневмонии данные не противоречат сведениям о течении и симптоматике заболевания у взрослых, что позволяет применять накопленный опыт понимания организующейся пневмонии к педиатрической категории пациентов. Использование результатов проведенного исследования может позволить педиатрам и пульмонологам вовремя заподозрить течение организующейся пневмонии у ребенка при помощи оценки данных анамнеза и клинико-рентгенологической картины, выбрать правильный комплекс обследования для подтверждения диагноза и назначить требуемый объем терапии.

## Методология и методы исследования

Методологическая база исследования разработана на основе поставленной цели работы и включает последовательное применение аналитических и инструментальных методов для последовательного решения поставленных в рамках исследования задач. Дизайн исследования представляет собой открытое пилотное амбиспективное клиническое когортное исследование. В рамках работы были применены клинические, лабораторные, инструментальные, аналитические и статические методы исследования.

## Внедрение результатов исследования

Полученные в ходе диссертационного исследования данные используются в повседневной практике пульмонологического отделения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», являвшейся основной клинической базой выполнения работы.

Полученные результаты также включены 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 им. П. Лумумбы» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

## Положения, выносимые на защиту

1. Организующаяся пневмония – редкое неинфекционное поражение легких, встречающееся у детей разных возрастных групп, клинически проявляющееся в виде общей и острой респираторной симптоматики, часто осложняется дыхательной недостаточностью различной степени. Основными этиологическими факторами организующейся пневмонии являются инфекция нижних дыхательных путей, аспирация и диффузные заболевания соединительной ткани.
2. Характерным КТ-паттерном организующейся пневмонии у детей является наличие множественных билатеральных субплеврально расположенных участков консолидации легочной ткани с наличием воздушных бронхограмм в сочетании с участками уплотнения по типу «матового стекла».

3. Диагностика организующейся пневмонии основана на сочетании острой или подострой клинической картины с наличием характерных изменений на КТ легких, а также резистентности к проводимой антибактериальной терапии и/или наличии соответствующей гистологической картины.
4. Терапия организующейся пневмонии включает в себя назначение преднизолона продолжительностью не менее 6 месяцев со стартовой дозы 0,75 мг/кг/сут с ежемесячным снижением для профилактики рецидивирования поражения легких.

## Степень достоверности результатов исследования

Адекватный размер выборки пациентов, проведение комплексного клинико-инструментального обследования, применение современных методов диагностики и статистической обработки результатов обуславливают высокую степень достоверности результатов проведенного исследования.

## Апробация результатов

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на следующих конференциях: IX Московский городской съезд педиатров с межрегиональным и международным участием «Трудный диагноз в педиатрии» (Москва, 2023), I Межрегиональный Форум «Респираторный десант» (Саратов, 2023), XVI Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2023), Всероссийская научно - практическая конференция «Инфектологика», посвященная 100-летию со дня рождения профессора Н.А. Тюрина (Москва, 2023), Юбилейная научно-практическая конференция «120 лет на страже здоровья детей и подростков», приуроченная к празднованию юбилея Морозовской городской детской клинической больницы (Москва, 2023), Межрегиональная научно-практическая конференция, посвященная 80-летию кафедры госпитальной педиатрии Приволжского исследовательского

медицинского университета «Избранные вопросы педиатрии и неонатологии» (Нижний Новгород, 2023), XIII Общероссийской конференции «Flores Vitae. Поликлиническая педиатрия» (Москва, 2023), XIV Общероссийская конференция «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» (Москва, 2024), Уральская научно-практическая конференция с международным участием «Заболевания органов дыхания у детей и коморбидные состояния» (Пермь, 2024), VIII национальный конгресс с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2024).

## Личный вклад соискателя в разработку темы

Для выполнения диссертационного исследования автором был проведен обзор литературы, на основе результатов которого был разработан дизайн исследования. Автором была собрана литературная база данных, включающая информацию обо всех опубликованных клинических наблюдения организующейся пневмонии у детей, с последующим проведением систематического обзора. Также автором была собрана база данных пациентов с организующейся пневмонией, проведен анализ клинических, анамнестических, лабораторных и инструментальных данных пациентов, проведена статистическая обработка полученных результатов. Автором были написаны и опубликованы статьи, отражающие результаты исследования, выполнены доклады на научных конференциях, проведено внедрение результатов диссертационной работы в клиническую практику.

## Публикации

Автором опубликовано 5 печатных работы по исследовательской теме, из которых 3 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, 2 тезиса – в материалах отечественных конгрессов.

## Структура и объем диссертации

Работа состоит из введения, 3 глав основной части, заключения, выводов, практических рекомендаций и перспектив изучения темы, указателя литературы, включающего 136 зарубежных и 18 отечественных источников, и 3 приложений. Диссертация изложена на 151 страницах машинописного текста, иллюстрирована 37 таблицами, и 17 рисунками.

# ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ОРГАНИЗУЮЩЕЙСЯ ПНЕВМОНИИ (обзор литературы)

## 1.1. Определение и место в классификации интерстициальных заболеваний легких

Организующаяся пневмония (ОП), известная также как облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией (ОБОП), пролиферативный бронхиолит или, при неизвестной этиологии, криптогенная организующаяся пневмония (КОП) – один из вариантов интерстициального поражения легких, рентгенологически проявляющийся в виде диффузных очагов уплотнения легочной ткани, ассоциированных с разрастанием грануляционной ткани внутри респираторных бронхиол и альвеол [1, 77]. Термины ОБОП и пролиферативный бронхиолит в настоящий момент считаются устаревшими и не рекомендуются к использованию. Данное заболевание является молодой нозологией, представления о которой регулярно претерпевают изменения, а ввиду редкой встречаемости данные о ней ограничены. Термин «ОП» заменил ранее употреблявшийся термин «ОБОП» [18]. ОП также следует отличать от облитерирующего бронхиолита (ОБ), являющего патогенетически и морфологически другим видом поражения нижних дыхательных путей [13]. В международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) нет точного раздела, посвященного ОП, данную нозологии следует рассматривать в рамках кода «J84.9. Интерстициальная легочная болезнь, неуточненная». В МКБ11 точный раздел также не определен, заболевание рассматривается в рамках раздела «CB0Y. Другие уточненные респираторные заболевания, главным образом поражающие интерстиций легких».

Согласно обновленной классификации идиопатических интерстициальных пневмоний (ИИП) Американского торакального общества и Европейского респираторного общества 2013 г., идеопатический вариант ОП включается в группу крупных (“больших”) ИИП [27]. В свою очередь, А.В. Аверьянов в руководстве «Редкие заболевания

легких: диагностика и лечение» с целью облегчения выбора первичного диагноза, сгруппировал «большие» ИИП в три категории: хронические фиброзирующие интерстициальные пневмонии; ИИП, ассоциированные с табакокурением; острые/подострые формы, куда и включена ОП [1].

В руководстве 2021 года «Диффузные паренхиматозные заболевания легких» под редакцией М.М. Ильковича, приводится альтернативное мнение относительно места ОП в структуре ИИП. По мнению авторов данный вид легочной патологии часто имеет известный этиологический фактор, что не позволяет рассматривать его в рамках идеопатических процессов, а также по своим морфологическим и рентгенологическим признакам данное состояние не соответствует признакам собственно интерстициальной пневмонии [5].

## 1.2. История

Впервые данное заболевание было описано пульмонологом из США Гарри Эплером в 1985 г. в «New England Journal of Medicine». В своем исследовании группой исследователей было проанализировано более 500 открытых биопсий легких, выполненных в период с 1950 по 1980 гг., среди которых в 94 случаях была выявлена картина облитерации бронхиол и альвеолярных ходов полипоидными разрастаниями грануляционной ткани, для которой не существовало известного авторам трактования. Подобные гистологические находки по своей сущности являются видом организации или продуктивного воспаления (пневмонии) части легкого, что и легло в основу названия новой нозологии – ОБОП [33].

Описания похожих гистологических изменений встречались ранее у В. Ланге в работе 1901 г., М.А. Скворцова в 1947 г., Б. Гошека в 1973 г., М. Шварца 1976 г., А. Давидсона 1983 г., однако данные изменения трактовались как облителирующий бронхиолит или интерстициальная пневмония [12, 72, 85, 95]. Например, в руководстве С.В. Рачинского «Пневмосклерозы у детей» 1971 г. возможность разрастания грануляционной ткани в просвете альвеол рассматривается в рамках непрямого клеточного механизма развития

ограниченного пневмосклероза, который в ряде случаев был чувствителен к терапии глюкокортикостероидами (ГКС) [11]. Феномен организации легочной ткани описывался в т. ч. отечественными исследователями. Так, еще в 1912 г. прозектор кафедры патологической анатомии Императорского Николаевского университета (Саратов) И.П. Васильев в докторской диссертации «Облитерирующая пневмония (карнификация, индурация легкого) и ее происхождение в связи с учением об облитерирующем бронхите» впервые в мире экспериментально воспроизвел карнифицирующую пневмонию, подробно описал ее гистологическую картину и генез – процесс организации не растворившегося фибринозного экссудата, высказав предположение, что такая пневмония может быть следствием любой пневмонии [4].

В работе Г. Эплера 1985 г. были представлены основные рентгенологические признаки заболевания, эффективность терапии ГКС) части пациентов. Также при описании материалов и методов исследования автор упоминает о 8 педиатрических случаях ОБОП, которые не были включены в итоговое исследование. Этот факт подтверждает возможность развития данного заболевания в детском возрасте [33].

В 1985 г. Г. Эплер рассматривал данное состояние как один из видов облителирующего бронхиолита с неизвестной этиологией, наряду с постинфекционным, токсическим и ассоциированным с ревматологическими заболеваниями [33]. В его же обзоре 1992 г. в описании классификации хронических бронхиолитов приводится возможность развития ОБОП в результате токсического или лекарственного воздействия, на фоне течения системного заболевания, после перенесенной вирусной инфекции или радиотерапии [78]. В работе 2011 г., опубликованной через 25 лет наблюдения заболевания, приводится еще более расширенное понимание этиологии заболевания, где среди причин развития ОБОП указываются бактериальные и протозойные инфекции, трансплантация органов (легкие, почки, печень, костный мозг), воздействие факторов окружающей среды, аспирация, лейкоз, воспалительные заболевания кишечника [77].

Работа Г. Эплера имела мировой отклик: уже через 3 года в 1988 г. вышло описание случая ОБОП японскими авторами, в 1991 г. Д. Фловерс описал уже 7 случаев, в 1991 г. французский исследователь из Лондона Д. Кордиер опубликовал литературный обзор проблемы [21, 30, 60]. В 1997 г. американец Е. Вард опубликовал описание случая необычного течения внебольничной пневмонии, устойчивой к антибактериальной терапии; после проведения биопсии легочной ткани был установлен диагноз ОБОП [153].

Мысль о мимикрии ОБОП под другие легочные заболевания имела свое развитие в последующих исследованиях. Так, А. Чордж и соавт. в своей работе 2011 г. показали, что ряд случаев легочного фиброза или интерстициальной пневмонии в реальности оказываются вариантами ОБОП. Правильная диагностика в данном случае особенно важна ввиду возможности эффективной терапии ОБОП ГКС [52].

В 1990-е годы активно публикуются работы, расширяющие представления об этиологии ОБОП [97]. В 1994 г. испанские врачи описали 3 наблюдения пациентов с ОБОП: первое наблюдение, ассоциированное с ревматоидным артритом и терапией солями золота; второй, ассоциированный с ВИЧ-инфекцией; третий – локализованная форма, связанная с эхинококком легких [150]. Ассоциацию ОБОП с системными заболеваниями, СПИДом подтверждает и ряд последующих работ [39, 97, 128, 136]. В 1998 г. публикуется интересная работа, сообщающая о возможности развития ОБОП при вдыхании паров краски и на текстильных производствах [49]. В 2015 г. группа ученых из США опубликовала статью, включающую 32 клинических наблюдений ОБОП у лиц с системными аутоиммунными заболеваниями [41]. Возможно формирование ОБОП в ассоциации с васкулитами [46, 154]. Упоминание ОБОП также встречается в обзоре случаев гиперчувствительного пневмонита, связанного с чувствительность легких к подушкам и одеялам из гусиного и утиного пуха, что указывает на возможность аллергической природы заболевания [130].

Развитие различных отраслей медицины расширяло спектр этиологии ОБОП. Применение радиотерапии у пациентов с раком молочной железы приводило к формированию ОБОП у данной группы больных. Об этом свидетельствует большой ряд публикаций, начиная с 1997 г. [23, 31, 35]. Трансплантация костного мозга может также осложниться развитием ОБОП [44, 50].

В XXI веке был отмечен рост выявления ОБОП, что в первую очередь связано с появлением компьютерной томографии высокой разрешающей способности (ВРКТ). Исследователями из разных стран описываются специфические КТ-симптомы, характерные для данной формы интерстициального поражения легких [152]. В 2001 г. японские авторы описали симптом «кольцевидного помутнения», позднее ставший известным как симптом «атолла» за визуальную схожесть с кольцевидным коралловым рифом, у пациента с гистологически подтвержденным ОБОП [28, 107]. Также обсуждается возможность диагностики данного заболевания с помощью менее травматичной трансбронхиальной легочной биопсии [32].

Возможность развития ОБОП у детей в ранних публикациях широко не освещалась. Следующее после работы Г. Эплера 1985 г. свидетельство о возможности развития заболевания в детском возрасте приходится на 1992 г. К. Хелтон и соавт. в своей работе сообщают о развитии рентгенологических инфильтратов у 4 детей, проходивших химиотерапию по поводу онкологических заболеваний. Открытая биопсия легких подтвердила диагноз ОБОП во всех 4 случаях [125]. ОБОП у детей с онкологическими заболеваниями описана и в других литературных источниках [75]. В 1994 г. было сообщено о развитии ОБОП у детей после трансплантации костного мозга, а в 1997 г. – у детей с лейкозом, получающих химиотерапию [34, 42]. Публикация Л. Махайя и соавт. 1997 г. сообщает о случае ОБОП у ребенка с язвенным колитом [151]. В 1998 г. ОБОП уже приведен в обзорной статье И. Ренкена, посвященной обструктивным болезням дыхательных путей [134].

Первое сообщение о возможности острого тяжелого течения ОБОП датируются 1994 г. В статье сообщается о молодой женщине, у которой картина ОБОП была выявлена на фоне высокой лихорадки и острой дыхательной недостаточности, была показана успешность терапии преднизолоном у данной пациентки [43]. Случай фульминантного течения ОБОП у ребенка описан Овсянниковым Д.Ю. с соавт. в 2015 г. [8].

## 1.3. Эпидемиология

Точные данные о распространенности неизвестны ввиду редкой встречаемости патологии. G. Gudmundsson с соавт. в статье 2006 г. приводят данные заболеваемости ОП в Исландии, которая составила 1,97 из 100 000 для ОП в целом и 1,1 из 100 000 для идиопатической формы ОП [76]. В среднем, считается, что заболеваемость составляет от 1 до 3 на 100 000 госпитализаций. Традиционно считается, что оба пола страдают в равной степени [26]. Тем не менее, в некоторых сериях наблюдений клинических случаев отмечается преобладание заболевших мужского пола [62]. Наиболее часто ОП развивается на пятом-шестом десятилетии жизни [62]. Средний возраст пациентов составляет 55 лет с диапазоном от 12 до 93 лет [26].

## 1.4. Этиология

ОП – нозология, этиологию которой предположить удается не во всех случаях. В ходе научных исследований описываются все новые этиологические факторы, связанные с развитием ОП. Случаи ОП без выявленной этиологии принято обозначать термином криптогенная ОП (КОП) [62, 90]. Подробный перечень описанных этиологических факторов, ассоциированных с развитием ОП, представлен в таблице 1.

Для всех этиологических факторов ключевым моментом является факт повреждения альвеолярного эпителия, представляющий собой толчок для разрастания грануляционной ткани. По типу воздействия на альвеолярный эпителий этиологические факторы можно разделить на системные, при которых повреждение легких связано с циркулирующими в кровотоке

агентами, и контактные, при которых повреждающие вещества непосредственно воздействуют на альвеолярный эпителий, попадая внутрь легких через дыхательные пути [1, 67]. К ОП вследствие воздействия системных факторов можно отнести постинфекционный вариант ОП, ОП при системных заболеваниях, ОП в результате воздействия лекарственных препаратов радиационной терапии, посттрасплантационный вариант ОП [45, 103, 150]. Примером контактного варианта заболевания является формирование ОП в результате вдыхания тканевых красителей, конского волоса или при сопутствующем патологическом гастроэзофагеальном рефлюксе [40, 49].

Интересным является факт обратной взаимосвязи ОП и курения. Многими исследователями показано отсутствие корреляции курения и ОП, а также то, что большинство пациентов с ОП не являются курильщиками [1].

***ОП без точно установленной этиологии.***

В большинстве случаев этиология ОП остается невыясненной. Предлагается объединение подобных наблюдений в группу «ОП без известной этиологии». Согласно данным Г. Эплера 2011 г. выделяют 3 формы течения данного вида ОП: простая идиопатическая форма (КОП), быстропрогрессирующая ОП, фокально-нодулярная ОП [77].

КОП является наиболее распространенной формой заболевания. Данный диагноз устанавливается при наличии характерной клинико-рентгенологической картины и исключения всех известных этиологических факторов ОП [1].

Быстро прогрессирующая ОП – редкая форма заболевания идиопатического типа с острым гриппоподобным началом в течение нескольких дней, приводящая к выраженной гипоксемии, острой дыхательной недостаточности и необходимости искусственной вентиляции легких [6,9,10]. Данная форма также описана при ОП, ассоциированной с течением ревматоидного артрита и системной красной волчанки [6].

Фокально-нодулярная ОП – форма ОП, при которой в легких выявляется единичный очаг поражения с характерной гистологической картиной. Реже описывают несколько узелков. Данная форма характеризуется асимптоматическим течением и благоприятным прогнозом, диагностика которой как правило является случайной находкой [7,12]. Найденный очаг в большинстве случаев удаляется в ходе диагностической биопсии легкого, рецидивирование не характерно. Среди 26 пациентов с данной формой ОП повторного появления очагов не описано [12].

***Лекарственно-ассоциированная ОП (ЛАОП).***

ЛАОП является важной формой этиологической структуры ОП. Описано более 35 лекарств, которые могут стать причиной ОП, и их количество увеличивается с каждым годом. Основными группами таких лекарственных средств (ЛС) являются антибактериальные, противогрибковые и другие противомикробные препараты, цитостатики и иммунодепрессанты, биологические препараты, противовоспалительные ЛС, антиаритмические препараты и противоэпилептические препараты [29, 110]. Подробный перечень ЛС, приводящих к ОП, приведен в таблице 1.

**Таблица 1.** Этиология ОП [1, 62, 67, 77, 90].

| |
|---|
| **Идиопатическая ОП** |
| **Постинфекционная ОП** |
| Бактериальная инфекция: Mycoplasma pneumonia, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumonia, Chlamydya pneumonia, Pseudomonas aeruginosa, Legionella pneumophila, Nocardia asteroids, Coxiella burnetii, Serratia marcescens |
| Вирусная инфекция: вирус простого герпеса 1-го типа, цитомегаловирус, аденовирус, вирусы гриппа, парагриппа, вирус иммунодефицита человека, новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 |
| Другие инфекции: малярия, пневмоцистоз,криптококкоз |
| **Токсичное действие лекарственных препаратов** |

**Таблица 1.** Этиология ОП [1, 62, 67, 77, 90]. Продолжение.

| |
|---|
| Антибактериальные / противогрибковые препараты: сульфасалазин, цефалоспорины, сульфаметоксипиридазин, амфотерицин, миноциклин, нитрофурантоин, даптомицин, абакавир |
| Биологические препараты: интерферон, ритуксимаб, инфликсимаб |
| Цитостатические препараты: метотрексат, блеомицин, бусульфан, талидамин, доксорубицин, хлорамбуцил, оксалиплатин |
| Иммуносупрессорные препараты: азатиоприн, 6-меркаптопурил, такролимус, сиролимус |
| Противовоспалительные препараты: сульфасалазин, месалазин, бициламин, препараты золота |
| Антиаритмические препараты: соталол, ацебутолол, амиодарон |
| Противоэпилептические препараты: карбамазепин, фенитоин |
| Наркотические препараты: производные барбитуратов |
| Антиагрегантные препараты: тиклопидин |
| **Системные заболевания** |
| Заболевания соединительной ткани: ревматоидный артрит (в т.ч. ювенильный идиопатический артрит), системная красная волчанка, синдром Шегрена, дерматомиозит / полимиозит, болезнь Бехчета, анкилозирующий спондилоартрит, ревматическая полимиалгия, синдром Свита, эссенциальная смешанная криоглобулинемия |
| Первичные иммунодефициты: общий вариабельный иммунодефицит |
| Воспалительные заболевания кишечника: болезнь Крона, язвенный колит |
| Онкологические заболевания: солидные опухоли, онкогематологические поражения, миелодиспластический синдром |
| **Трансплантация органов** |
| **Радиотерапия** |
| **Вдыхание пылевых частиц:** текстильные красители, лошадиная шерсть, споры пенициллиновой плесени, пищевые ароматизаторы, пары парафинового масла, гусиные и утиные перья (в подушках и одеялах) |
| **Прочие причины:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), аспирационный синдром, аортокоронарное шунтирование, повреждение легких, ассоциированное с вейпингом и электронными сигаретами (ПЛАВЭС) |

***ОП, ассоциированная с COVID-19***

Одними из факторов, провоцирующих ОП, являются респираторные патогены, по отношению к которым развитие ОП является вторичным и развивается в ответ на острое повреждение легких [117]. Пандемия COVID-19, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, стала настоящим вызовом для системы здравоохранения во всем мире, и характеризовалась высоким процентом пациентов с поражениями легких, включая пневмонию [114]. Многие исследователи описывают сходство между пневмонией, вызванной COVID-19, и ОП, что может свидетельствовать о том, что вторичная ОП может быть возможным осложнением инфекции SARS-CoV-2 [51, 114]. Сходная этиология, патогенез и клиническая картина этих двух состояний обусловливает общий подход к терапии, однако, вторичная ОП требует более высоких доз и продолжительности терапии ГКС, о чем говорит высокая частота рецидивов при неверно поставленном диагнозе [147].

В настоящее время недостаточно количество наблюдений, чтобы можно было достоверно утверждать, что существует взаимосвязь между ОП и COVID-19. В этой связи представляют интерес ряд случаев, где у пациентов развилась КОП после выздоровления от COVID-19 [112, 114, 132]. Для всех представленных случаев характерным являлось развитие ОП спустя 4 и более недель после заражения SARS-CoV-2, в то время как вирусная пневмония при COVID-19 обычно развивается в течение 1–3 недель. Все пациенты жаловались на одышку и у них развивалась быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность; на КТ органов грудной клетки было выявлено двусторонние участки уплотнения по типу «матового стекла», а ОП была диагностирована посредством биопсии. У всех пациентов наблюдалось улучшение легочных симптомов на фоне системной стероидной терапии. У некоторые пациенты, госпитализированных с диагнозом COVID-19, развивался острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), что также может быть предпосылкой развития диффузных паренхиматозных

заболеваний легких, таких как ОП. Так, например, сообщается о трех клинических случаях в Германии, где у пациентов с ОРДС, связанным с COVID-19, позже развилась тяжелая ОП. Все три пациента имели положительный результат на SARS-CoV-2 и находились в отделении интенсивной терапии на ИВЛ. После временного улучшения симптомов наблюдалось резкое ухудшение состояния с картиной ОП по данным КТ, позже подтвержденной гистологически. Во всех трех случаях была назначена ГКС и наблюдался положительный эффект на лечение [141]. В литературе представлено наблюдение ОП у детей на фоне COVID-19 [140].

В связи с тем, что SARS-CoV-2 поражает клетки посредством взаимодействия с рецептором ACE2, наибольшая плотность которых обнаружена на поверхности эпителиальных клеток альвеол, можно предположить, что вторичная ОП может являться одним из осложнений COVID-19, о чем также свидетельствуют описанные выше случаи, поэтому ее следует рассматривать при проведении дифференциального диагноза у пациентов с продолжающимися симптомами при COVID-19 [120].

## 1.5. Патогенез

Патологические проявления при ОП обусловлены заполнением просвета мелких бронхиол и альвеол грануляционной тканью, впоследствии трансформирующейся в рыхлую соединительную ткань [77, 101]. Образование соединительной ткани в данном случае завершает процесс воспаления, затрагивающий самые нижние отделы легких.

Повреждение альвеолярного эпителия является инициирующим фактором развития изменений легочной ткани. В экспериментальных моделях на мышах это повреждение удалось осуществить путем инокуляции реовируса или ишемии легких (за счет полной окклюзии левой легочной артерии в течение 7 дней) [133, 135].

Обнажение базальной мембраны приводит к экссудации белков плазмы, в том числе фибриногена, в альвеолярные пространства. Ввиду

сопутствующей активации факторов свертывания происходит внутриальвеолярное отложение фибрина, затем в альвеолы мигрируют воспалительные клетки [29]. Из легочного интерстиция в просвет альвеол также мигрируют фибробласты, которые впоследствии пролиферируют, трансформируются в миофибробласты и продуцируют внеклеточный миксоидный матрикс. Кроме того, в ответ на альвеолярное повреждение начинается активная пролиферация альвеолоцитов II типа. По истечении активной фазы воспаления происходит организация сформировавшейся грануляционной ткани с образованием почкообразных полипов внутри просвета альвеол и дистальных бронхиол, заполняющих просветы дыхательных путей без нарушения их архитектоники [126]. Следует отметить, что подобные патологические изменения можно обнаружить и при других легочных заболеваниях [67]. Причины вовлечения в воспаление бронхиол и альвеол изучаются.

Описанные патофизиологические процессы в целом сопоставимы с патогенезом других форм ИЗЛ, при которых нарушение легочной микроструктуры происходит в результате повреждения легочной ткани и последующего воспаления. Сходство этиологии разных форм ИЗЛ позволяет предположить возможную роль генетических факторов в формировании конкретных изменений. Также вероятны различия в самом процессе воспаления, участвующих клетках и цитокинах, что тоже может объяснять специфику изменений конкретной формы ИЗЛ [67].

Иллюстрацией возможной генетической обусловленности ОП является экспериментальная модель заболевания на мышах с интраназальным введением реовируса серотипа 1/L мышам CBA/J (Bagg Albino C тип Jakson). Патологические изменения, аналогичные ОП человека, в начальной стадии характеризуются перибронхиолярной лимфоцитарной инфильтрацией, которая в дальнейшем прогрессирует до фибробластных внутрипросветных поражений. Тот факт, что эти поражения развиваются у мышей CBA / J, но не у других линий, предполагает, что генетические факторы, связанные с

организмом хозяина, имеют решающее значение для развития внутриальвеолярного фиброза [135]. Авторы также отмечают, что при условии инокуляции с более высокой вирусной нагрузкой при гистопатологическом исследовании наблюдается появление гиалиновых мембран, что связано с высокой смертностью. Это позволяет предположить, что тяжесть стартового заболевания также может определять путь развития изменений в легких (прогрессирование в ОП или формирование диффузного альвеолярного повреждения) [67, 135].

Одним из методов изучения особенностей воспаления при ОП является анализ жидкости бронхо-альвеолярного лаважа (ЖБАЛ) [77, 82]. Цитологический анализ ЖБАЛ при ОП выявил картину преимущественно лимфоцитарного альвеолита, количество нейтрофилов и эозинофилов также было повышено в сравнении с контролем. В цитокиновом профиле пациентов с ОП было выявлено значительное повышение уровней MCP-1, IL-12 и IL-18, свойственных Т-хелперному ответу 1-го типа, по сравнению с контрольной группой и пациентами с обычной интерстициальной пневмонией (ОбИП), тогда как у пациентов с ОбИП было обнаружено увеличение IL-8, MCP-1 и IL-18 по сравнению с контролем. Также авторы исследования отмечают, что повышение уровня противовоспалительного цитокина IL-10 было значительно выше у пациентов с ОП по сравнению с пациентами из контрольной группы и пациентами с ОбИП, что может объяснять обратимость патологических изменений, эффективность терапии ГКС при ОП [82].

Роль Т-лимфоцитов в развитии ОП также подтверждается в описанной выше экспериментальной модели 1/L мышей CBA/J. У мышей с предварительно проведенной тимэктомией введение реовируса не приводит к развитию ОП [74]. Другим аргументом в пользу центральной роли лимфоцитов в развитии ОП является сообщение немецких исследователей 2007 г. о 84 пациентах, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток. Истощение Т-лимфоцитов (например, путем введения перед трансплантацией алемтузумаба) предотвращало

развитие ОП или облитерирующего бронхиолита, тогда как эти осложнения возникли у 16 из 197 пациентов при трансплантации, проведенной по традиционной методике [146].

Характерная для ОП обратимость изменений также может быть связана с особенностями апоптоза. В 1999 г. ученые из Финляндии продемонстрировали повышенную апоптотическую активность вновь образованной соединительной ткани при ОП в сравнении в той же тканью при ОбИП. Указанный вывод был основан на выявлении апоптоз-специфичных эндонуклеаз, участвующих в высвобождении 3’-конца ДНК (метод TUNEL). Также методом иммуногистохимического окрашивания проводилось выявление белков-регуляторов апоптоза (BCL-2, MCL-1, BAX), однако уровни их выявления не отличались между пациентами с ОП и ОбИП [101].

## 1.6. Гистологическая картина

Для ОП характерно одно- или многоочаговое поражение в окружении нормальной легочной ткани [100]. При острой фульминантной форме течения заболевания наблюдается резкий отек легких с увеличением их массы [8]. Морфологическая картина ОП является достаточно специфичной. В зависимости от длительности заболевания на гистологическом срезе наблюдается заполнение просвета респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и альвеол грануляционной, соединительной тканью или комбинацией данных тканей при сохранении микроархитектоники легких. Внутрипросветные образования могут быть представлены в форме округлых или овальных конусов, полипов, также может наблюдаться разветвление образований по ходу альвеолярного дерева. Покрытые эпителием внутриальвеолярные фибринозные образования получили название телец Массона [100]. Характерная для ОП морфологическая картина представлена на рисунке 1. В острой стадии ОП наблюдается базально-клеточная гиперплазия бронхиолярного эпителия с перибронхиолярным воспалением,

внутриальвеолярные отек и экссудация фибрина, воспаление легочного интерстиция.

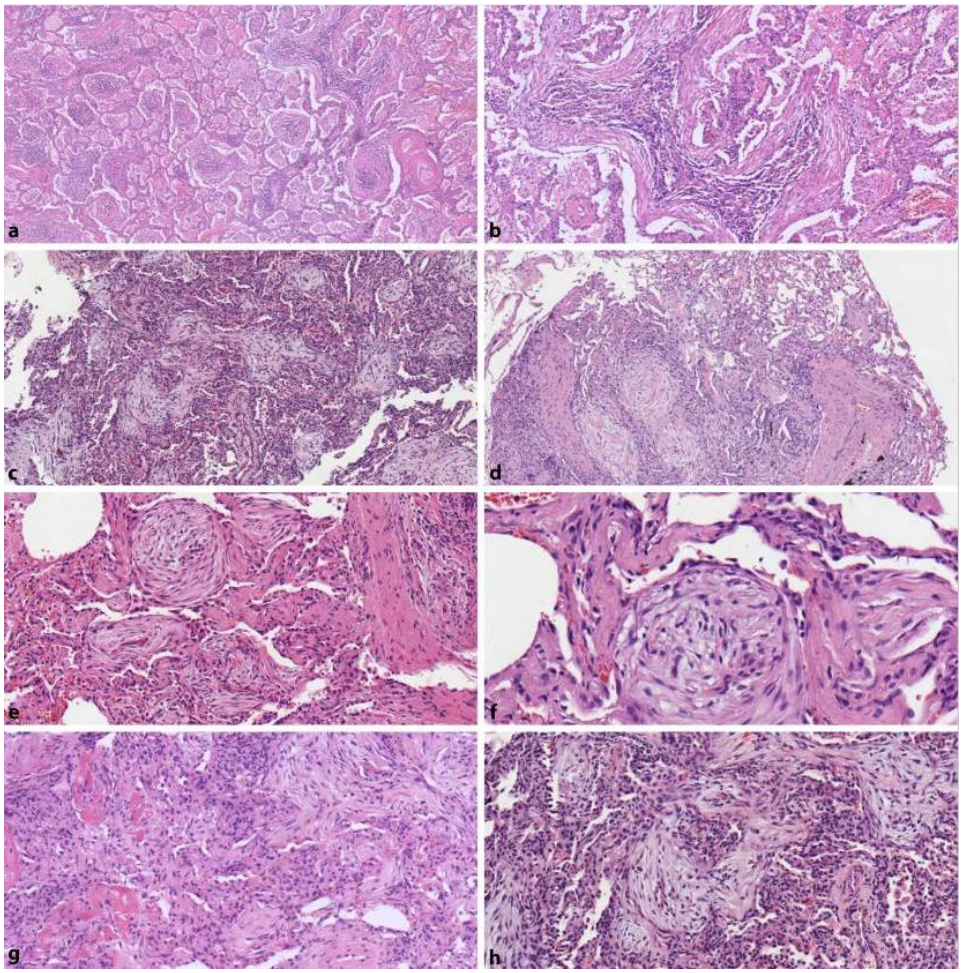


**Рисунок 1**. Варианты гистологической картины ОП. **A, b** - сохраненная структура паренхимы легкого с зачатками соединительной ткани и сопровождающим ее макрофагальным инфильтратом; **c** – полипозное разрастание грануляционной ткани в просвете альвеол; **d** – очаговое разрастание грануляционной ткани; **e** – внутриальвеолярные очаги грануляционной ткани, окруженные пневмоцитами 2 типа (**f**); **g** – фибринозные образования при ОП; **h** – хроническое воспаление при ОП с умеренной инфильтрацией [100].

Грануляционная ткань, формирующаяся в месте скопления альвеолярного экссудата, характеризуются наличием пролиферирующих миофибробластов, а также выраженной воспалительной инфильтрацией, преимущественно представленной лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами. В поздней стадии по завершении процесса организации экссудата происходит перибронхиолярное склерозирование, карнификация альвеолярного пространства с формированием телец Массона, отмечается

умеренная воспалительная инфильтрация легочного интерстиция, а также наблюдается атипическая базально-клеточная гиперплазия, эпителиальными клетками которой активно экспрессируются TGF-β, цитокератин-19, цитокератин-5 [1].

Признаки ОП могут сочетаться с другими гистологическими находками. В частности, возможно вторичное обнаружение воспалительной инфильтрации, признаков гранулематозного воспаления [56]. Также ОП-изменения могут присутствовать совместно с изменениями, характерными для неспецифической или десквамативной интерстициальной пневмонии, идиопатического легочного фиброза, гиперчувствительного пневмонита [1, 118]. Кроме того, показаны случаи наличия гистологической картины ОП совместно с легочным васкулитом, туберкулезом легких, криптококковой пневмонией, легочным аспергиллезом, инфарктом легкого и низкодифференцированной легочной лимфомой [102].

### 1.7. Клинические, лабораторные и функциональные признаки

Классическое течение ОБОП имеет клинические признаки, характерные для бактериальной пневмонии: острое или подострое начало, лихорадка, слабость, одышка при физической нагрузке или в покое, непродуктивный кашель, мелкопузырчатые хрипы при аускультации (в некоторых случаях могут одновременно выслушиваться и сухие свистящие хрипы), притупление перкуторного звука [1, 17]. Могут отмечаться боли в грудной клетке, снижение массы тела [90]. Деформация дистальных фаланг по типу «барабанных палочек» не характерна для ОП [17, 67]. Острое гриппоподобное течение характерно для половины пациентов, может присутствовать выраженная астения и потеря массы тела, кашель может сопровождаться болями в грудной клетке и кровохарканьем [62]. У 5-10% пациентов заболевание может протекать бессимптомно, что наиболее характерно для очаговой формы заболевания [67, 87]. Течение заболевания по типу ОРДС также описано, однако встречается достаточно редко [8, 57].

При классическом типе течения симптомы, как правило, интерпретируются в рамках пневмонии инфекционной этиологии. При дальнейшем наблюдении за пациентом отмечается улучшение клинической симптоматики при сохранении рентгенологических паттернов инфильтрации, что приводит к повторным консультациям пациента, его наблюдению в динамике. Продолжительность симптомов до момента постановки диагноза ОП составляет 1–6 месяцев [17, 90].

При лабораторном обследовании у более половины пациентов отмечается повышение общевоспалительных маркеров: ускорение СОЭ, нейтрофильный лейкоцитоз, повышение С-реактивного белка; в иследовании Е. Барроссо с соавт. также указывается на некоторое повышение печеночных ферментов (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, лактатадегидрогеназа, гамма-глутаматтрансфераза, щелочная фосфатаза) [17, 90]. Уровень кальцитонина при ОП остается в пределах референсных значений [1].

Исследование легочной функции методом спирометрии по данным Ф.С. Оймак с соавт. выявляет изолированные обструктивные и рестриктивные нарушения, их комбинацию, возможна и нормальная картина, что делает результаты данного метода обследования малоинформативным [24]. В более поздних работах сообщается о превалировании умеренной легочной рестрикции [67]. Также отмечается снижение диффузионной способности легких (DLCO) и умеренная гипоксемия [1, 24, 67].

При исследовании ЖБАЛ отмечается повышенное содержание лимфоцитов >25%, снижение соотношения CD4+/CD8+ <0,9, что является диагностическим критерием заболевания. Также выявляются пенистые макрофаги (>20%), эозинофилы (2-25%), нейтрофилы (>5%) [1, 24]. Исследование ЖБАЛ рекомендуется некоторыми исследователями с целью дифференциальной диагностики, однако не является исследованием, способным подтвердить диагноз [47, 90].

Морфологическая диагностика возможна посредством транбронхиальной и открытой легочной биопсии. Необходимо помнить, что оценка состояния бронхиол при трансбронхиальной биопсии затруднительна и диагностика ОП производится только по альвеолярным изменениям [90].

## 1.8. Рентгенологическая диагностика.

Рентгенологическая визуализация является основным методом диагностики ОП. Организация участков легких, приводящая к полному заполнению альвеолярного пространства грануляционной тканью (являющейся разновидностью соединительной) на рентгенограмме и КТ проявляется участками легочной консолидации, характерными для любой другой пневмонии. Инфильтраты при ОП наиболее часто являются множественными, как правило, двусторонними с ассиметричной локализацией. Вопрос о наиболее характерной локализации инфильтративных изменений при ОП дискутабелен: существует мнение о наиболее частом расположении очагов поражения в нижних отделах легких, по другим данным половина инфильтратов находится в верхних отделах легких, а половина - в нижних, у некоторых пациентов наблюдается миграция инфильтратов. Солитарное поражение встречается, но не является характерным и требует уточнения диагноза другими методами. Плевральный выпот, образование полостей также не характерны для ОП [1, 116].

КТ является наиболее информативным исследованием для диагностики ОП и ее дифференциации от других поражений легких. Данное исследование позволяет более детально визуализировать участки консолидации: они могут быть любой формы, размером от 1 см и более, могут сопровождаться симптомом воздушной бронхографии, располагаться субплеврально или перибронховаскулярно [116].

Организация легочной ткани на КТ может визуализироваться в виде толстых, связанных с плеврой радиальных полос (диаметром >8 мм), отличающихся от ателектаза наличием воздушной бронхограммы. Также при

ОП описаны нелинейные полосы консолидации, расположенные субплеврально. Еще одной особой формой полосовидных уплотнений легочной ткани являются изогнутые, арко-подобные полосы с размытыми контурами, расположенные перилобулярно, окружая вторичную легочную дольку. В серии клинических наблюдений, описанной М. Уджита с соавт. данные находки присутствовали в 57% случаев, хотя часто были не очень выражены. Этот признак описан сравнительно недавно и считается специфичным для ОП [115]. Также обращает внимание тот факт, что наличие зон консолидации типично для пациентов с нормальным иммунным статусом, в то время как в случае патологии иммунной системы данный признак наблюдается только у половины пациентов [65].

При неполном заполнении альвеолярных пространств грануляционной тканью наблюдается симптом «матового стекла», участки которого располагаются перилобуллярно и, как правило, вокруг зон инфильтрации. Взаимное расположение участков уплотнения по типу «матового стекла» и консолидации может быть визуализировано на КТ в виде зоны «матового стекла», окруженного по периферии плотной консолидацией серповидной (до трех четвертей диаметра) или кольцевидной (формируя замкнутое кольцо) формы толщиной от 2 мм. Данный феномен в литературе обозначается обратным симптомом Гало или признаком «атолла» и долгое время считался патогномоничным признаком ОП, однако в настоящий момент описывается и при других заболеваниях легких (бактериальная пневмония, туберкулез, грибковые инфекции, ТЭЛА, первичные и метастатические опухоли легких) [1, 149].

Еще одной формой возможного при ОП взаимного расположения «матового стекла» и более плотных участков легочной ткани является симптом булыжной мостовой - сочетание «матового стекла» с утолщенными междольковыми перегородками. При длительном течении заболевания возможно появление участков фиброза легочной ткани, которые, как правило,

располагаются субплеврально и связаны с неблагоприятным прогнозом [1, 116].

В 2012 году в публикации В. Коттин с соавт. были выделены три основных рентгенологических варианта ОП: типичный паттерн – множественные двусторонние субплевральные очаги консолидации легочной ткани в сочетании с участками уплотнения по типу «матового стекла»; фокальный паттерн – одиночный фокальный очаг; диффузные инфильтративные изменения с преобладанием изменений по типу «матового стекла» с минимальным количеством зон консолидации, что сближает рентгенологическую картину данной формы ОП с другими ИЗЛ [61].

Последний паттерн признается не всеми экспертами [1]. Согласно современным представлениям, у одного пациента может одновременно наблюдаться несколько гистологических паттернов поражения легких. Так, при анализе 33 легочных биопсий неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП) признаки ОП были обнаружены в 26 случаях [118]. Также при проведении терапии системными стероидами рентгенологическая и КТ-картина становится похожей на фиброзный вариант НСИП ввиду редуцирования областей консолидации и участков уплотнения по типу «матового стекла» и нарастания ретикулярных изменений [139].

Фокальный паттерн представляет наибольшую сложность для КТ-интерпретации ввиду широкого дифференциально-диагностического ряда. Попытка выявить специфичные для ОП характеристики солидных образований была проведена Ф. Чао и соавт. в 2014 году на основании анализа КТ-характеристик 45 гистологически подтвержденных случаев. Исследователи показали, что для ОП-очага характерно субплевральное расположение, наличие воздушной бронхограммы, неоднородность внутренней структуры [70].

Доля типичного паттерна в структуре рентгенологических ОП-изменений определена не до конца. Так, при анализе 95 гистологически подтвержденных случаев ОП типичный КТ-паттерн присутствовал лишь в

трети случаев [102]. В работе А. Ли и соавт. двусторонние очаги консолидации легочной ткани выявлены в 23 из 25 случаев гистологически подтвержденной ОП, уплотнение по типу «матового стекла» в 8 случаях, что также свидетельствует о распространенности типичного паттерна у 30% заболевших [53].

Авторы также указывают, что ОП является хорошо диагностируемой по КТ-данным формой ИЗЛ, в исследовании Т. Джонкон КОП была правильно диагностирована у 79% больных с гистологически верифицированным диагнозом (19 из 24 пациентов) [1, 89].

Обобщая имеющиеся в литературе данные, можно резюмировать, что для ОП характерны следующие КТ-признаки:

1. Консолидация легочной ткани, для которой наиболее характерны:

- многоочаговость;
- двусторонняя локализация;
- субплевральное и перибронховаскулярное расположение;
- отсутствие характерной формы очага, в том числе консолидация может быть представлена в виде мелких очагов, крупных узловых образований, уплотнений междольковых перегородок и крупных полосовидных областей консолидации.

2. Участки уплотнения по типу «матового стекла», которые преимущественно расположены совместно с зонами консолидации, что может проявляться в виде симптома «атолла», или может быть изолированным у лиц с иммунопатологией.

3. Утолщение стенок бронхов, расширение просвета бронхов (тракционные бронхоэктазы).

4. Непостоянный (обратимый) характер патологических изменений: при повторных исследованиях может наблюдаться изменение локализации, плотности, формы зон поражения в отсутствии стероидной терапии, а при ее наличии – регресс зон консолидации и участков уплотнения по типу «матового стекла».

## 1.9. Дифференциальная диагностика

Учитывая различные варианты клинического течения, диагноз ОП может подозреваться у всех пациентов с рентгенологической картиной инфильтративных изменений в легких. Однако, ввиду высокой распространенности данного рентгенологического симптома среди различных поражений легких и редкой частоты ОП, диагностика ОП должна проводиться после исключения более распространенных причин, в первую очередь бактериальной пневмонии. При дифференциальной диагностике выявленных инфильтративных изменений следует учитывать клиническую картину заболевания, длительность заболевания, особенности рентгенологического паттерна и наличие коморбидных заболеваний [67].

Впервые выявленные инфильтративные изменения в сочетании с острой симптоматикой всегда расцениваются в рамках течения бактериальной пневмонии. Как и для ОП, помимо консолидации легочной ткани, для бактериальной пневмонии характерно острое начало, выраженная интоксикация и респираторная симптоматика. Подострая симптоматика также возможна как в случае ОП, так и в случае бактериальной пневмонии. Согласно литературным данным, не существует патогномоничных клинических или рентгенологических признаков, позволяющих точно диагностировать ОП в начале заболевания в рамках рутинного обследования [67]. В связи с этим почти все ОП пациенты в начале заболевания получают курс антибактериальной терапии, которая, как правило, оказывается неэффективной (хотя случаи улучшения клинического, но не рентгенологического состояния ОП-пациентов на фоне антибактериальной терапии также описаны) [62].

В качестве дополнительного критерия, позволяющего отличить течение бактериального от неинфекционного воспаления, предлагается определение уровня прокальцитонина [1]. Тем не менее, отрицательный результат теста не исключает течение инфекционного процесса [6]. Маркером интерстициального характера поражения может быть сниженный уровень

DLCO при относительно небольшой площади консолидации легочной ткани, который у пациентов с бактериальной пневмонией должен оставаться в пределах нормы [1].

Недостаточная эффективность антибактериальной терапии является одним из первых настораживающих признаков, который должен приводить врача к мысли о возможном течении ОП, особенно при разрешении старых и появлении новых очагов при повторном КТ-исследовании. Подтверждением диагноза ОП в данном случае будет являться быстрое разрешение симптомов на фоне терапии ГКС.

Неэффективность антибактериальной терапии кроме ОП также может свидетельствовать в пользу течения оппортунистических и антибиотико-резистентных инфекций, туберкулеза и других микобактериозов, инвазивных микозов [67]. Следует помнить, что для течения пневмоцистной и цитомегаловирусной пневмоний доминирующим симптомом является наличие участков уплотнения по типу «матового стекла», консолидация легочной ткани встречается реже. Острые микозы и туберкулез, как правило, имеют подострую симптоматику, на КТ могут выявляться области кавитации, нехарактерные для ОП. Для нетуберкулезных микобактериозов характерно верхнедолевое расположение инфильтратов и наличие бронхоэктазов. Подтверждением инфекционного характера патологических изменений может стать микробиологический и ПЦР-анализ ЖБАЛ. Также следует помнить о возможности вторичной постинфекционной ОП у пациентов с картиной затяжной или неразрешающейся пневмонии [1].

Особого внимания заслуживают особенности течения COVID-19. Показано, что КТ-паттерн острого течения заболевания может быть похож на ОП, более того ОП-подобный паттерн является одним из самых частых. Также показано, ОП-подобные изменения могут возникать уже после перенесенного COVID-19 разной степени тяжести, иметь соответствующую гистологическую картину, что позволяет рассматривать данный феномен в рамках вторичной ОП [58, 99].

Помимо инфекционных заболеваний, ОП необходимо дифференцировать от других интерстициальных поражений легких [98]. Из данной группы заболеваний острым началом, кроме ОП, характеризуется острая интерстициальная пневмония (ОИП). В сравнении с ОП, для данной нозологии характерно более агрессивное течение, быстрое нарастание симптоматики с развитием дыхательной недостаточности. Вместе с тем, фульминантные формы ОП также описаны, клинико-рентгенологическое дифференцирование данных состояний представляется затруднительным. В пользу ОП будет свидетельствовать наличие характерных форм комбинации участков консолидации и участков уплотнения по типу «матового стекла» (симптом «атолла», аркоподобные полосы с размытыми контурами), а также внутридольковое очаговое понижение прозрачности, в пользу ОИП – двусторонние очаги консолидации в нижних базальных отделах, наличие плеврального выпота. Более точно дифференцировать данные состояния возможно по анализу ЖБАЛ: при ОП характерно выявлений лимфоцитарного лейкоцитоза, при ОИП – выраженная нейтрофильная реакция. Кроме того, даже агрессивные формы ОП будут хорошо реагировать на терапию ГКС, на течение ОИП данная группа препаратов оказывать влияния практически не будет [1].

Зоны консолидации легочной ткани в сочетании с острым течением заболевания описаны также при гиперсенситивном пневмоните (синоним: гиперчувствительный пневмонит, ГП). Однако, в сравнении с ОП, при ГП консолидация не является обязательным симптомом и наблюдается лишь в 20% случаев, более характерными симптомами являются множественные зоны «матового стекла» в сочетании с центрилобулярными уплотнениями. Для постановки диагноза также необходима доказанная взаимосвязь с экзогенными аллергенами. Сходным с ОП данное заболевание также делает лимфоцитоз в анализе ЖБАЛ, а также хороший ответ заболевания на терапию ГКС [1].

ОП-подобное чередование участков консолидации легочной ткани и участков уплотнения по типу «матового стекла», острая симптоматика и отсутствие ответа на антибактериальную терапию возможно также при лимфоме с поражением легких или эозинофильных поражениях легких (хроническая эозинофильная пневмония или эозинофильный гранулематоз с полиангиитом). При лимфоме ГКС-терапия приведет к улучшению общего состояния пациента, в связи с чем данную причину КТ-изменений необходимо исключать до начала терапии [142]. Для постановки точного диагноза необходима морфологическая и иммуногистохимическая верификация. В пользу эозинофильного поражения легких будет свидетельствовать эозинофилия крови (как правило, умеренное увеличение доли эозинофилов до 25%), доминирование зон «матового стекла» над очагами консолидации, что некоторым образом сближает данное состояние с ГП [88].

АНЦА-ассоциированные поражения легких также рентгенологически могут напоминать ОП. В случае отсутствия характерных для данных заболеваний системных проявлений дифференцировка состояний возможна на основании положительных титров АНЦА. А.В. Аверьянов и соавт. рекомендуют определение АНЦА всем пациентам с ОП-паттерном для диагностики заболевания на раннем этапе диагностики [1].

Острое начало ОП может клинически проявляться в виде резко начавшейся респираторной симптоматики. Кашель, одышка в сочетании с вновь возникшими инфильтративными изменениями должны наводить врача на мысль о возможности тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Лихорадка при ТЭЛА возможна, но не является выраженной. Также, как и ОП, по данным КТ, ТЭЛА может проявляться в виде единичных и множественных субплевральных уплотнений, не разрешающихся на фоне антибактериальной терапии. В группу риска возникновения ТЭЛА входят лица старшей возрастной группы, имеющие тромбоз вен нижних конечностей в анамнезе (хотя ТЭЛА в редких случаях встречается у детей). В пользу данной этиологии КТ-изменений будет свидетельствовать повышенный уровень D-димера,

наличие легочной гипертензии. В сомнительных случаях дифференцирование состояний возможно по результатам КТ-ангиографии [67]. Обобщенные сведения о дифференциальном диагнозе ОП представлены в Приложении 1.

Единичные очаги не являются характерным проявлением ОП, точно верифицировать подобный вариант поражения легких возможно только при гистологическом исследовании. В первую очередь данные образования необходимо дифференцировать от первичных опухолевых или метастатических поражений, а также бактериальной пневмонии [70]. Опубликованный в 2007 г. анализ 26 случаев фокальной ОП, подтвержденной данными гистологического исследования после проведенной резекции образования, показал, что на момент обнаружения КТ-изменений у 10 пациентов (38%) были клинические симптомы (кашель, одышка или боли в грудной клетке), у 16 пациентов заболевание протекало бессимптомно. Дополнительные исследования демонстрировали накопление контраста и радиофармпрепарата в зоне образования. Три случая (12%) были ассоциированы с инфекциями, остальные случаи были криптогенными. Наблюдение в периоде до 5 лет не выявило рецидива ОП. Таким образом, фокальные формы ОП являются наиболее сложными для дифференциальной диагностики [81].

## 1.10. Лечение и прогноз

Основной терапией ОП является применение системных ГКС. Клиническое улучшение отмечается у большинства пациентов в течение 2 недель [98]. В течение полугода у половины пациентов на фоне Терапии ГКС достигается полная ремиссия [62]. Длительное время продолжительность терапии составляла около 1 года, что являлось попыткой предотвращения рецидива заболевания [1]. Однако даже такое длительное применение ГКС не предотвращало на 100% рецидивов и сопровождалось побочными эффектами. Стандартизированное лечение, предложенное в 2006 г. Учебно-исследовательской группой по орфанным заболеваниям легких (Лион,

Франция), позволило снизить дозы стероидов. Согласно предложенной схеме, пациенты получали 0,75 мг/кг преднизолона ежедневно в течение 4 недель, затем 0,5 мг/кг в течение 4 недель, затем 20 мг в течение 4 недель, 10 мг в течение 6 недель и затем 5 мг в течение 6 недель до прекращения лечения. Таким образом, полная отмена препарата происходит в течение 24 недель (6 месяцев). В тяжелых случаях начальное лечение состояло из внутривенной пульс-терапии преднизолона (2 мг/кг/сут в течение первых 3-5 дней) [59]. Предложенный подход представлен на Рисунке 2.

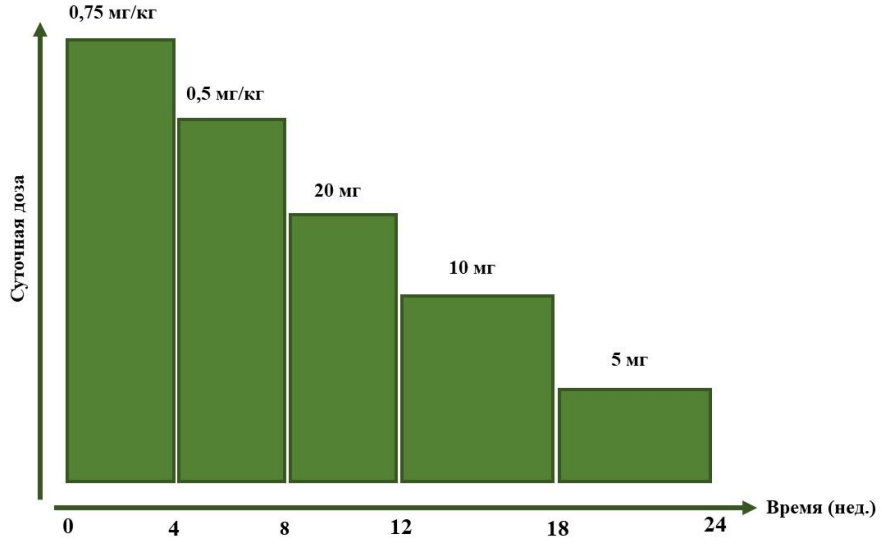



**Рисунок 2.** Схема применения терапии ГКС при ОП у взрослых [16].

В случае неэффективности терапии ГКС, предлагается применение макролидных антибиотиков ввиду наличия у них противовоспалительного действия. Данная группа препаратов показывает эффективность в терапии облитерирующего бронхиолита [3]. В исследовании, опубликованном в 2017 г., описывается опыт применения монотерапии ГКС (0,7 мг/кг/сут в течение 6-10 мес) и монотерапии кларитромицином (500 мг 2 раза в день перорально в течение 3 месяцев) у 40 пациентов с ОП. По результатам исследования авторы сообщают, что кларитромицин может быть использован для лечения пациентов с ОП, у которых параметры функции легких находятся в пределах нормы. Такая терапия имеет меньшую продолжительность, лучше

переносится и связана с меньшим количеством нежелательных явлений и рецидивов, чем применение ГКС. Тем не менее, у некоторых из наблюдаемых пациентов данная терапия неэффективна [64].

Также в качестве альтернативной терапии ОП обсуждается применение цитостатиков. Описан опыт применения циклофосфамида у пациентов с тяжелым течением интерстициального поражения легких, находящихся в условиях ОРИТ, а также приведен опыт применения данной группы препаратов в рамках единичных случаев [63, 71]. Биологическая терапия также рассматривается у пациентов со стероид-резистентной формой ОП. Так, в 2015 г. было описано успешное применение Ритуксимаба у 4 пациентов (с полным выздоровлением у 1 пациента), а также еще 1 случай в 2022 г. [103, 144].

Хирургическое лечение не показано, однако может применять в некоторых случаях. Так, Г. Ю и соавт. описали 24 случая резекции легкого при ОП: 7 пациентов не ответили на ГКС, 14 – ввиду выраженного побочного действия ГКС, 3 – в связи в семейным онкоанамнезом. Попытка применения альтернативной ГКС медикаментозной терапии с работе не описана [145].

Описан опыт отказа от какой-либо медикаментозной терапии случае бессимптомного течения заболевания для 8 пациентов, в течение полугода самостоятельная ремиссия ОП произошла у 6 участников исследования (75%) [62]. Тем не менее длительное сохранение КТ-изменений при отсутствии клинической симптоматики также представлено в мировой литературе, что отставляет вопрос необходимости терапии у данной категории пациентов открытым [93].

В случае развития у пациента гипоксемии применяется респираторная поддержка в виде дополнительной дотации кислорода, при наличии выраженной дыхательной недостаточности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [1, 138]. Респираторная поддержка при ОП является вариантом симптоматической терапии и не оказывает влияния на прогноз заболевания.

Прогноз ОП благоприятный, по литературным данным 5-летняя выживаемость составляет более 90%. В случае эффективности проводимой терапии у пациентов наблюдается полное клинико-рентгенологическое разрешение симптоматики, формирование фиброза и других необратимых изменений в легких нехарактерно для ОП. Тем не менее, у 30-50% пациентов после отмены терапии ГКС наблюдается рецидив заболевания, в том числе повторное рецидивирование [1]. Так Т.С. Ким с соавт. сообщают о рецидивировании ОП у 20 из 66 пациентов [129]. Данные результаты согласуются с публикацией 2019 г., в которой рецидивирование отмечено у 31% (23 из 73) [22]. По другим оценкам риск рецидивирования составляет 25% [66].

В работе М. Нишино с соавт. сообщили о факторах, повышающих риск рецидива заболевания, выявленных на основе рентгенологических и морфологических характеристик течения ОП. Так повышенный риск рецидива имеют лица с поражением всех 3 легочных зон (верхняя, средняя и нижняя), а также с присутствием фибриновых сгустков в биоптате [55]. Kim с соавт. в своей работе сообщают о таких факторах риска рецидива как снижение форсированной жизненной емкости легких (ЖЕЛ) при спирометрии и гипопротеинемии в анализе крови [129]. В свою очередь, Zhou и соавт. К факторам риска рецидивирования относят наличие лихорадки, повышение уровня СРБ, и снижение диффузионной способности легких при манифестации ОП [22]. Также к факторам риска рецидивирования относят старший возраст и курение [1]. При хирургическом удалении солидных очагов, оказавшихся ОП, рецидива заболевания не наблюдалось [81]. Отсутствие рецидивирования ОП при хирургическом лечении также подтверждено в работе Yu и соавт. при катамнестическом наблюдении в течение 2 лет после операции [145].

Таким образом, ОП является нозологией, сведения о которой активно накапливаются в настоящий момент. Основной пул данных о клинико-рентгенологической симптоматике заболевания получен в результате

наблюдения взрослых пациентов. Сведения об ОП у детей не систематизированы, представлены единичными наблюдениями и крайне ограничены, что диктует необходимость дальнейших исследований данного вопроса.

# ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена в период с 2020 по 2023 гг. на кафедре педиатрии медицинского института (директор – д.м.н., профессор А.Ю. Абрамов) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Министерства науки и высшего образования РФ (ректор – д.ю.н., д.э.н., профессор О.А. Ястребов).

## 2.1. Дизайн исследования

Работа проводилась в 2 этапа.

**I этап.** Систематический обзор научных публикаций, посвященных описанию случаев ОП у детей.

***Поиск публикаций и обзор исследований.*** Поиск публикаций был разработан и осуществлен в соответствии с рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Поиск был проведен в базе данных PubMed (Medline), а также eLIBRARY в марте 2023 года с использованием поисковых запросов по следующим ключевым словам: bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, BOOP, organizing pneumonia, OP, cryptogenic organizing pneumonia, COP, children; облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией, ОБОП, организующаяся пневмония, ОП, криптогенная организующаяся пневмония, КОП, дети. Согласно поставленной цели в анализ были отобраны описания единичных клинических случаев и описания серий случаев ОП у детей, каждый случай из серии рассматривался самостоятельно.

***Критерии включения/исключения.*** Обязательным критерием включения в систематический обзор являлось наличие введения и/или полного текста статьи на русском или английском языке в свободном доступе. В систематический обзор включались статьи, во введении и/или полном тексте которых были представлены описания клинических случаев ОП у лиц в возрасте до 18 лет с клинико-рентгенологическим и/или гистологическим подтверждением диагноза. Критерием клинико-рентгенологического

подтверждения диагноза являлась представленность информации о наличии характерных симптомов (общая и респираторная симптоматика) в сочетании с ОП-характерными изменениями на КТ. Критерием гистологического подтверждения диагноза являлась информация о факте проведения биопсии (или аутопсии) с описанием характерных для ОП изменений. Недостаточная представленность сведений о клинической и/или рентгенологической симптоматике, способах терапии не являлась критерием исключения публикаций ввиду редкой встречаемости патологии. Из обзора исключались наблюдения, интерпретированные авторами как острая фибринозная организующаяся пневмония (ОФОП; acute fibrinous and organizing pneumonia; AFOP). Учитывая редкую встречаемость нозологии, импакт-фактор журнала не являлся значимым критерием отбора публикаций.

***Извлечение и синтез данных исследований.*** В ходе систематического обзора из публикаций извлекались следующие данные: год публикации, страна исследования, возраст на момент манифестации, пол, тип манифестации ОП (острая, подострая, бессимптомная), наличие лихорадки, кашля, одышки, хрипов в легких, торокалгии, кровохарканья, гипоксемии при исследовании, повышения маркеров воспаления (лейкоцитоз и/или нейтрофиллез и/или повышение СРБ), данные рентгенографии ОГК (факт проведения исследования, наличие инфильтративных изменений, плеврального выпота, ателектазов), данные КТ легких (факт проведения исследования, наличие консолидации легочной ткани, субплевральной локализации очагов консолидации, воздушных бронхограмм, центрилобуллярных уплотнений, утолщений междольковых перегородок, участков уплотнения по типу «матового стекла», обратного симптома Гало, плеврального выпота, наличие множественности очагов поражения легких, билатеральность поражения), факт проведения биопсии с последующим гистологическим исследованием, клинико-этиологический вариант ОП, наличие сопутствующих заболеваний, фоновой лекарственной терапии, сведения о проведенной терапии заболевания (лечение системными

стероидами, эффективность стероидной терапии, применение препаратов группы макролидов, цитостатической и биологической терапии), потребность в респираторной поддержке (дополнительная дотация кислорода, искусственная вентиляция легких (ИВЛ)), данные об исходе заболевания, катамнезе (факт отслеживания пациента и длительность наблюдения). Полученные сведения были скомпилированы в документ xlsx-формата и обработаны в программе Microsoft Excel 2016.

**II этап.** Анализ собственных наблюдений.

Дизайн исследования – открытое пилотное амбиспективное клиническое когортное исследование. В данное исследование был включено 22 ребенка, находившихся на стационарном лечении в клиниках Российской Федерации в возрасте от 4 мес. до 17 лет., удовлетворяющих следующим ***критериям включения:***

- наличие характерных для ОП анамнеза, клинических симптомов, например, сохранение лихорадки, респираторных симптомов, дыхательной недостаточности (ДН) на фоне адекватной антибиотикотерапии бактериальной пневмонии;

- подтвержденный по данным КТ с регрессом изменений на фоне терапии ГКС или гистологически-подтвержденный диагноз ОП;

- возраст до 18 лет;

- наличие информированного согласия на участие в исследовании без публикации персональных данных, подписанного родителем или законным представителем ребенка.

***Критериями исключения являлись:***

- неподтвержденный по данным КТ или гистологически диагноз ОП;

- возраст старше 18 лет;

- отсутствие комплекта необходимых документов, подписанных родителем или законным представителем ребенка;

- диагноз «бронхолегочная дисплазия» (у детей в возрасте до 2 лет);

- наличие признаков других инфекционных и неинфекционных заболеваний легких, иммунодефицитых состояний (включая грибковые инфекции, тромбоэмболию легочной артерии).

Критерием рецидива заболевания являлось повторное появление клинической и/или КТ симптоматики после первичного выздоровления как на фоне продолжения терапии ГКС, так и на фоне ее отмены.

Набор пациентов осуществлялся в следующих учреждениях здравоохранения:

- ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (Москва);
- ГБУЗ «ДГКБ №9 им. Г. Н. Сперанского ДЗМ» (Москва);
- ГБУЗ «ДИКБ №6 ДЗМ» (Москва);
- «РДКБ» - филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва);
- «Детская республиканская клиническая больница МЗ Республики Татарстан» (Казань).

Размер выборки предварительно не рассчитывался в связи с пилотным характером исследования. Из 22 пациентов 11 за период с 2014 по 2022 г. госпитализировались в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», была проанализирована частота госпитализаций пациентов с ОП в данное учреждение здравоохранения с учетом общего числа госпитализированных за этот период пациентов, составившего 902279 пациентов. Также оценивалась доля больных с ОП, госпитализированных в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» в течение года.

В результате интеграции собранных данных для последующего анализа было отобрано 64 случая ОП у детей: 42 клинических описания по результатам систематического обзора и 22 собственных наблюдения заболевания.

Исследование проведено в соответствии с Этическими принципами медицинских исследований с участием человека (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации, 1964–2013 гг.).

## 2.2. Методы исследования

У наблюдавшихся пациентов были проведены следующие исследования:

- оценка анамнеза жизни и анамнеза течения заболевания;
- физикальный осмотр;
- определение периферического насыщения крови кислородом (сатурация, $SpO_2$);
- рентгенография органов грудной клетки;
- компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки
- общий клинический анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ);
- биопсия легких (1 пациент);
- аутопсия (1 пациент).

Этиологический диагноз ОРВИ подтверждали на основании иммунохроматографии, ПЦР, реакции непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ). Диагноз кори, респираторного хламидиоза подтверждался обнаружением специфических IgM-антител в диагностическом титре, COVID-19 – по результатам выявления РНК SARS-CoV-2 с применением методом амплификации нуклеиновых кислот и антигенов SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографических методов [54].

Диагноз «бактериальная пневмония» устанавливался в соответствии с критериями, включающими лихорадку более $38^0$С более 3 дней, тахипноэ более 30-60 в мин. (в зависимости от возраста), втяжения уступчивых мест грудной клетки; показатель периферической сатурации кислорода SpO2<92%; локальные физикальные симптомы (укорочение перкуторного звука, локальные влажные мелкопузырчатые хрипы и/или крепитация); лейкоцитоз/ нейтрофиллез (в зависимости от возраста, таблица 2), повышение уровня С-реактивного белка >30 мг/мл, прокальцитонина >0,5 нг/мл и наличие

инфильтративных изменений в легких на рентгенограмме органов грудной клетки.

**Таблица 2.** Лабораторные гематологические маркеры синдрома системной воспалительной реакции и бактериальной инфекции у детей в возрасте старше 1 месяца [9, 48, 84]

| **Возрастная группа** | **Лейкоцитоз (пороговое значение)** | **Нейтрофиллез (пороговое значение)** |
|---|---|---|
| 1 месяц – 1 год | > $17,7\times10^9$/л | > $8,5\times10^9$/л |
| 2–5 лет | > $15,5\times10^9$/л | > $8,5\times10^9$/л |
| 6–12 лет | > $13,5\times10^9$/л | > $8,5\times10^9$/л |
| 13–18 лет | > $11\times10^9$/л | > $8\times10^9$/л |

Степень тяжести дыхательной недостаточности (ДН) устанавливали на основании результатов пульсоксиметрии (таблица 3), проводимой для решения вопроса о потребности в назначении кислородотерапии, в том числе длительной домашней кислородотерапии (ДДК) пролонгированно (не менее 6 ч с обязательным сном).

**Таблица 3.** Классификация дыхательной недостаточности по тяжести [14]

| **Степень ДН** | **Показатель периферической сатурации кислорода SpO2** |
|---|---|
| норма | ≥ 95 |
| I | 90-94 |
| II | 76-89 |
| III | < 75 |

Диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) устанавливали на основании рекомендаций согласительных документов при наличии характерных клинических симптомов, вызывающих беспокойство больного, или эквивалентов гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР) у детей младше 7 лет (регургитация, нарушение сна, задержка прибавки массы тела,

раздражительность, синдром Сандифера); выявлении эзофагита по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС); ответа на пробное лечение детям в возрасте старше 1 года с типичной манифестацией ГЭРБ ингибиторами протонной помпы в течение 4-8 недель; результатов инструментальных методов, подтверждающих ГЭРБ, при наличии типичных/атипичных симптомов или осложнений [124, 148] . Диагностическими критериями ГЭРБ при проведении инструментальных методов исследования явились следующие: эзофагит при проведении ЭГДС; недостаточность кардии с выявлением ГЭРБ при рентгенологическом исследовании пищевода с контрастированием; оценка по ДиМейстеру >14,72 по результатам суточной pH-метрии; оценка по ДиМейстеру >14,72 и/или количество рефлюксов по импедансу >53 эпизодов в сутки при комбинированной импеданс-pH-метрии (КИМ) [31-33]. Исследования проводились на приборах: суточная pH-метрия – на аппарате ГастроСкан-ГЭМ (Россия), КИМ – на аппарате OhmegaTM с использованием одноразовых зондов для различных возрастов (Нидерланды), ЭГДС - гастроскопом Fujinon EG-530NW, Fujinon FG-1ZP (Япония).

Для диагностики дисфагии проводилась оценка фаз глотания с помощью фиброларингоскопии, рентгеноконтрастного исследования с барием или водорастворимым контрастом.

Диагноз диффузных заболеваний соединительной ткани (ДЗСТ), бронхиальной бронхиальной астмой (БА) устанавливался на основании соответствующих критериев с определением в сыворотке крови аутоантител, специфических IgE к ингаляционным аллергенам [20, 73, 108]. Повреждение легких, ассоциированное с вейпингом и электронными сигаретами (ПЛАВЭС), диагностировали на основании критериев центров по контролю и профилактике заболеваний США (таблица 4) [123]. При наличии настораживающих признаков первичных иммунодефицитов проводилось определение иммунного статуса с целью исключения течения первичного иммунодефицита у ребенка [15].

**Таблица 4.** Диагностические критерии ПЛАВЭС по данным центров по контролю и профилактике заболеваний США [123]

| |
|---|
| **Подтвержденный случай** |
| Использование ЭС или вейпов в течение предыдущих 90 дней (однократное или регулярное) |
| Снижение пневматизации легких на обзорной рентгенограмме ОГК (диффузное снижение пневматизации или консолидация) или КТ (симптом «матового стекла» или консолидация) |
| Исключение легочной инфекции на основании:<br>• отрицательного результата ПЦР на грипп или экспресс-теста;<br>• отрицательного результата исследования респираторной вирусной панели;<br>• отрицательного теста на наличие клинически подозреваемых респираторных инфекций (например, анализ мочи на антиген Legionella spp. и Streptococcus pneumoniae, бактериологический анализ крови, мокроты/ЖБАЛ);<br>• отрицательного результата тестирования на оппортунистические респираторные инфекции, связанные с ВИЧ (при необходимости) |
| Отсутствие альтернативного диагноза |
| **Вероятный случай** |
| Использование ЭС или вейпов в течение предыдущих 90 дней (однократное или регулярное) |
| Снижение пневматизации легких на обзорной рентгенограмме ОГК (диффузное снижение пневматизации или консолидация) или КТ (симптом «матового стекла» или консолидация) |
| Инфекция идентифицирована с помощью бактериологического исследования или ПЦР, но консилиум считает, что эта инфекция не является единственной причиной основного повреждения легких,<br>**ИЛИ**<br>несоблюдение минимальных критериев исключения легочной инфекции (тестирование не проводилось), и консилиум считает, то инфекция не является единственной причиной основного поражения легких |
| Отсутствие альтернативного диагноза |

21 пациенту проводилась КТ легких в фазе физиологического или медикаментозного сна на мультиспиральных томографах «Discovery™ CT750

HD» (General Electric Healthcare, Великобритания), «Aquilion Prime» (Toshiba, Япония). При проведении сканирования соблюдались следующие физико-технические условия: напряжение 100 кВт, экспозиция (один срез) 120 мАс, скорость сканирования 10 мм/сек. Для детального уточнения морфологического состояния паренхимы, бронхов, сосудов применялась методика высокоразрешающей КТ. Выполнялась методика отдельных срезов с последующим определением плотности легочной ткани по шкале Хаунсфилда. У ряда больных проводилась повторная КТ.

Всем больным проводилась эхокардиография (Эхо-КГ), пациенты были оценены на предмет наличия легочной гипертензии (ЛГ) согласно критериям (таблица 5), ряду пациентов – спирометрия, а также трахеобронхоскопия с помощью видеобронхоскопа «Pentax EB-1170K» («PENTAX Corporation», Япония).

**Таблица 5.** Эхокардиографическая оценка легочной гипертензии [83]

| **Наличие ЛГ** | **TRJV, м/с** | **СДЛА, мм рт. ст.** | **Дополнительные Эхо-КГ параметры ЛГ** |
|---|---|---|---|
| Маловероятно | ≤ 2,8 | ≤ 35 | нет |
| Возможно | ≤ 2,8 | ≤ 35 | да |
| | 2,9–3,4 | 36–50 | нет/да |
| Вероятно | > 3,4 | > 50 | нет/да |

Примечание. ЛГ — легочная гипертензия; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; TRJV — пиковая скорость трикуспидальной регургитации.

При морфологическом исследовании для рутинной световой микроскопии использовалось окрашивание парафиновых срезов гематоксилином и эозином по стандартной методике. Генетические исследования включали кариотипирование (у 3 детей).

## 2.3. Анализ данных, имеющихся в публикациях, и историях болезни участников

Произведен систематический обзор на основе публикаций и анализ на основе историй болезни участников исследования (собственных наблюдений). Для анализа случаев ОП у детей проводилось анкетирование с последующим заполнением регистрационной карты участника, направленное на уточнение и формализацию данных клинической и рентгенологической картины, анамнестических данных, этиологической характеристике случая, а также сведения о терапии и исходе наблюдения. Основной пул вопросов применим как к систематическому обзору, так и для собственных наблюдений. Часть вопросов применима только для участников одного из этапов исследования. Основные сведения об участниках систематического обзора представлены в приложении 2. Основные сведения об участниках собственной выборки представлены в приложении 3. Полный перечень вопросов регистрационной карты представлен в таблице 6.

**Таблица 6.** Регистрационная карта участника

| **Вопрос** | **Варианты ответа** | **Оценивалось в систематическом обзоре** | **Оценивалось в исследуемой выборке** |
|---|---|---|---|
| **Общие сведения** | | | |
| Идентификатор пациента | в свободной форме | да | да |
| Автор | в свободной форме | да | |
| Год публикации | в свободной форме | да | |
| Страна | в свободной форме | да | |
| Медицинское учреждение | в свободной форме | | да |
| Регион проживания | в свободной форме | | да |
| Возраст на момент манифестации | в числовой форме | да | да |
| Возрастная группа | 0-1 год / 1-3 года / 4-6 лет / 7-17 лет | да | да |
| Доношенность | да / нет | | да |
| Масса менее 2500 | да / нет | | да |
| ЗВУР | да / нет | | да |

**Таблица 6.** Регистрационная карта участника. Продолжение.

| | | | |
|---|---|---|---|
| БЛД | да / нет | | да |
| Пол | мальчик / девочка | да | да |
| **Клиническая картина** | | | |
| Течение заболевания | острое / подострое / бессимптомное | да | да |
| Лихорадка | да / нет | да | да |
| Кашель | да / нет | да | нет |
| Одышка | да / нет | да | да |
| Хрипы в легких | да / нет | да | да |
| Влажные хрипы / крепитация | да / нет | | да |
| Сухие хрипы | да / нет | | да |
| Торокалгия | да / нет | да | да |
| Кровохарканье | да / нет | да | да |
| БЭН | да / нет | | да |
| **Лабораторно-инструментальные методы обследования** | | | |
| Гипоксемия при исследовании $SpO_2$ <90% | да / нет | да | да |
| Минимальная сатурация | в числовой форме | | да |
| Повышение маркеров воспаления | да / нет | да | да |
| Проведение БАЛ | да / нет | да | да |
| Клеточный состав БАЛ | в свободной форме | да | да |
| **Рентгенологические данные** | | | |
| | да / нет | да | да |
| Инфильтративные изменения | да / нет | да | да |
| Плевральный выпот | да / нет | да | да |
| Ателектаз | да / нет | да | да |
| Проведение КТ-легких | да / нет | да | да |
| Тип КТ-картины | типичная / инфильтрация без «матового стекла» / мелкоузловая / единичный очаг / другое | да | да |
| Консолидация | да / нет | да | да |
| Субплевральная локализация | да / нет | да | да |
| Воздушные бронхограммы | да / нет | да | да |

**Таблица 6.** Регистрационная карта участника. Продолжение.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Трапециевидные уплотнения | да / нет | | да |
| Центрилобуллярные уплотнения | да / нет | да | да |
| Ретикулярные изменения | да / нет | да | да |
| Уплотнения по типу "матового стекла" | да / нет | да | да |
| Обратный признак Гало | да / нет | да | да |
| Плевральный выпот | да / нет | да | да |
| Множественность очагов | да / нет | да | да |
| Билатеральность | да / нет | да | да |
| Дополнительные КТ сведения | в свободной форме | да | да |
| **Гистологическая характеристика** | | | |
| Гистологическое исследование | да / нет | да | да |
| Диагноз установлен | клинико-рентгенологически / по данным биопсии | да | да |
| Показания для биопсии | поисковая цель / подтверждение диагноза ОП / исключение метастатического поражения | да | да |
| **Этиологическая характеристика** | | | |
| Вариант ОП | КОП / ПИОП / ЛАОП /ассоциированный с системными заболеваниями / посттрансплантационный / аспирационный / другое* | да | да |
| Сопутствующее заболевание | в свободной форме | да | да |
| Врожденный порок сердца | да* / нет | | да |
| Генетические нарушения | да / нет | | да |
| Легочная гипертензия | да / нет | | да |

**Таблица 6.** Регистрационная карта участника. Продолжение.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Органическое поражение ЦНС | да / нет | | да |
| Бульбарный синдром, дисфагия | да / нет | | да |
| Ларингомаляция | да / нет | | да |
| Трахеомаляция | да / нет | | да |
| Трахеостомия | да / нет | | да |
| ГЭРБ | да / нет | | да |
| Инфекционный анамнез | отягощен* / не отягощен | да | да |
| Фоновая лекарственная терапия | да / нет | да | да |
| Применение ранее не принимавшегося препарата менее чем за 30 дней до развития симптомов | да / нет | да | да |
| Название препарата | в свободной форме | да | да |
| **Терапия** | | | |
| Неэффективность антибиотикотерапии | да / нет | да | да |
| Системные ГКС | да / нет | да | да |
| Длительность стероидной терапии | в числовой форме | да | да |
| Эффективность стероидной терапии | да / нет | да | да |
| Азитромицин | да / нет | да | да |
| Цитостатики | да / нет | да | да |
| Биологическая терапия | да / нет | да | да |
| Кислородотерапия | да / нет | да | да |
| ДДК | да / нет | да | да |
| ИВЛ | да / нет | да | да |
| **Исход и катамнез** | | | |
| Контроль КТ через | в числовой форме | да | да |
| Регресс КТ-симптоматики в динамике | да / нет | да | да |
| Исход | благоприятный / без динамики / прогрессирование /летальный | да | да |
| Длительность заболевания | в числовой форме | да | да |

**Таблица 6.** Регистрационная карта участника. Продолжение.

| | | | |
|---|---|---|---|
| До постановки диагноза | в числовой форме | да | да |
| После начала лечения | в числовой форме | да | да |
| Длительность наблюдения в катамнезе | в числовой форме | да | да |
| Рецидивирование | да / нет | да | да |
| Комментарий | в свободной форме | да | да |

Примечание: ЗВУР – задержка внутриутробного роста, БЛД – бронхолегочная дисплазия, БЭН – белково-энергетическая недостаточность, БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж, КОП – криптогенная организующаяся пневмония, ПИОП – постинфекционная организующаяся пневмония, ЛАОП – лекарственно-ассоциированная организующаяся пневмония, ГКС – глюкокортикостероиды, ДДК – длительная домашняя кислородотерапия, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ЦНС – центральная нервная система.

### 2.4. Статистический анализ

Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Питон (Python 3.11.), а также с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM, США).

Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия $\chi 2$ Пирсона. При отсутствии данных случай исключался из выборки. 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. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Количественные признаки описывали с помощью медиан и квартилей (Me [LQ; UQ]).

# ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

## 3.1. Систематический обзор клинических наблюдений организующейся пневмонии у детей, представленных в мировой литературе

### 3.1.1. Общая характеристика

При систематической обзоре библиографических баз данных было найдено 35 статей, посвященные описанию случаев ОП у детей. В 2 публикациях диагноз трактуется как ОФОП, данные статьи были исключены из дальнейшего анализа, согласно критериям исключения. Таким образом, для дальнейшего анализа были отобраны 33 статьи, опубликованные в период с 1989 по 2023 г. Часть статей содержит описание серий наблюдений, таким образом в общий анализ были включены 42 клинических наблюдения в соответствии с критериями включения в систематический обзор. Первым описанным случаем ОП у детей является развитие ОП на фоне терапии блеомицином остеогенной саркомы у мальчика 17 лет, опубликованный в 1989 г [110]. Следующая публикация датирована 1992 годом и описывает серию из 4 наблюдений детей от 11 до 17 лет с ОП на фоне онкологических заболеваний [125]. Первые сообщения о возможности ОП у детей раннего возраста стали появляться после 2000 года [38, 94]. Распределение количества опубликованных клинических случаев ОП у детей, включенных в систематический обзор, по годам представлено на рисунке 3.




**Рисунок 3.** Годы публикации случаев ОП у детей

Клинические случаи в равной степени распределены географически, что свидетельствует о повсеместной встречаемости ОП. Данные о распределении случаев ОП у детей по странам и континентам приведены в таблице 7.

**Таблица 7.** Географическое распределение случаев ОП у детей в мире

| Часть света | Страна | Число случаев |
|---|---|---|
| Азия | Индия | 1 |
| | Китай | 3 |
| | Ливан | 1 |
| | Япония | 7 |
| Европа | Австрия | 2 |
| | Германия | 2 |
| | Испания | 2 |
| | Италия | 6 |
| | Португалия | 1 |
| | Франция | 2 |
| Северная Америка | США | 13 |
| | Канада | 2 |

### 3.1.2. Половозрастная характеристика

Во включенной в систематический обзор педиатрической когорте пациентов отмечалось распределение частоты ОП с небольшим преобладанием мальчиков (соотношение мальчики : девочки 1,3 : 1, таблица 8).

**Таблица 8.** Распределение пациентов по полу (n=42)

| Пол | Число случаев | Доля |
|---|---|---|
| мальчик | 24 | 57% |
| девочка | 18 | 43% |

Возраст заболевших был различным (диапазон от 1 до 17 лет). Клинические случаи ОП у детей младше 1 года в литературе не представлены. Данные о количестве участников для каждого возраста представлены на рисунке 4. Наибольшее количество случаев было представлено у детей в

возрасте от 10 до 17 лет. Сведения об ОП у детей дошкольного возраста ограничены единичными описаниями.




**Рисунок 4.** Распределение участников по возрасту (годы жизни).

При разделении участников на возрастные группы отмечается превалирование ОП у детей школьного возраста (85%, таблица 9).

**Таблица 9.** Распределение по возрастным группам (n=42)

| Возрастная группа | Число случаев | Доля |
|---|---|---|
| 1-3 года | 2 | 5% |
| 4-6 лет | 4 | 10% |
| 7-12 лет | 17 | 40% |
| 13-17 лет | 19 | 45% |

Примерно равное гендерное распределение сохраняется и внутри возрастных групп 4-6 лет и 7-12 лет. ОП у детей до 3 лет описана только для мальчиков (2 случая), в группе детей 13-17 лет также отмечается некоторое превалирование пациентов мужского пола. Данные о половозрастном распределении представлены в таблице 10.

**Таблица 10.** Половозрастное распределение участников

| Возрастная группа | Общее число случаев | Мальчики | Девочки |
|---|---|---|---|
| 1-3 года | 2 | 2 | 0 |
| 4-6 лет | 4 | 2 | 2 |
| 7-12 лет | 17 | 9 | 8 |
| 13-17 лет | 19 | 11 | 8 |

### 3.1.3. Этиологическая характеристика и коморбидность

Сопутствующий анамнез среди зафиксированных случаев также различен: описаны случаи развития ОП как у соматически здоровых детей (10 случаев), так и у детей с хроническими заболеваниями (29 случаев). Некоторые коморбидные состояния являются непосредственной причиной ОП.

В случае отсутствия у ребенка возможных этиологических факторов ОП диагноз трактовался как КОП. Подобных случаев у детей описано всего 4. Так, в 1990-1996 гг. Toyoshima с колл. наблюдали 2 случая ОП у двух мальчиков 13 и 12 лет. У обоих пациентов заболевание развилось спонтанно, без течения хронических и инфекционных заболеваний, применения лекарственных препаратов в анамнезе. В обоих случаях не наблюдалось никаких клинических проявлений заболевания, пациенты наблюдались по поводу случайно выявленных инфильтративных изменений на рентгенографии легких, на контрольных рентгенограммах, проведенных в течении 3-4 лет наблюдения наблюдалась миграция очагов консолидации. Первый пациент получал терапию против туберкулеза, на фоне которой очаги сохранялись. Диагноз КОП был установлен на основании данных трансбронхиальной биопсии легких [93]. Стоит отметить, что данное наблюдение впервые фиксирует возможность развития КОП у соматически здоровых детей.

В 2016 году опубликован случай КОП у 10-летней соматически здоровой девочки с классическим течением и рентгенологической презентацией заболевания: острое начало с лихорадкой, кахексией и одышкой, множественные инфильтративные затемнения на рентгенограмме ОГК и типичная КТ-картина, отсутствие воспалительных и инфекционных маркеров. Диагноз был установлен на основании клинико-рентгенологических данных, за время проведения стационарного обследования состояние ребенка улучшилось без проведения терапии [143]. Случай КОП более тяжелого течения (с применением ИВЛ и ЭКМО на пике заболевания) описан для мальчика 1,5 лет в 2019 году. В течение 3 месяцев до постановки диагноза

ребенок получил несколько курсов неэффективной антибиотикотерапии по поводу «рецидивирующей пневмонии». Диагноз был заподозрен на основании клинических данных и подтвержден гистологически, улучшение состояние наступило на фоне терапии ГКС [138].

Остальные 6 наблюдений ОП у соматически здоровых детей являются случаями постинфекционной ОП (ПИОП). Два из 4 пациентов с постмикоплазменной ОП являлись братом и сестрой из одной семьи, имели острое фульминантное течение ОП с летальным исходом. У детей имели место серологические маркеры респираторного микоплазмоза, гистологическое исследование показало картину ОП. Еще 3 сиблинга из данной семьи также перенесли острое респираторное заболевание с последующим выздоровлением [80]. Два других описанных случая манифестировали подостро в форме длительного кашля или одышки без сопутствующей лихорадки [45, 109].

Описано развитие ОП после перенесенной РСВ-инфекции (лабораторно подтвержденной в момент заболевания), при манифестации легочного поражения через 7 дней вирус не выделялся [69]. Также описан случай ОП-поражения легких после парвовирусной инфекции. Особенностью ОП у данного пациента было длительное тяжелое острое течение, сопровождавшееся холестатическим поражением печени, устойчивое к терапии ГКС. В дебюте ОП у пациента не было никакой респираторной симптоматики, по мере прогрессирования поражения легких развилась кислородозависимость. Диагноз был поставлен после проведения биопсии легких, улучшение состояния пациента произошло через год после дебюта заболевания на фоне цитостатической терапии. Авторы считают, что тяжесть состояния может быть объяснена развитием сопутствующего системного васкулита [121].

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) в ходе наблюдения у взрослых показала высокую ассоциацию с процессом организации легочной ткани после перенесенного острого заболевания. За 3 года наблюдения

данного нового инфекционного агента описан всего 1 случай ОП у ребенка после перенесенного заболевания. Заболевание манифестировало на трансплантированных легких, гистологическая картина ОП и маркеры COVID-19 выявлены одновременно, что позволяет рассматривать данный случай в рамках ПИОП, а не посттрансплантационных осложнений) [140]. Сведения об инфекционных факторах, зафиксированных в рамках ПИОП у детей, включенных в систематический обзор, объединены в таблице 11.

**Таблица 11.** Инфекционные факторы развития ПИОП у детей.

| **Инфекционный фактор** | **Число случаев** |
|---|---|
| Mycoplasma pneumoniae | 4 |
| Human orthopneumovirus (РСВ-инфекция) | 1 |
| Parvovirus B19 | 1 |
| SARS-CoV-2 (COVID-19) | 1 |

Возможна и обратная ситуация, когда инфекционное заболевания является фоном, а не этиологическим фактором возникновения ОП. Так, испанскими исследователями в 2018 г. описано развитие ОП у ребенка с рецидивирующим папилломатозом гортани на фоне персистирования вируса папилломы человека. Триггером развития ОП в данном случае являлась начало ингаляционного применения цидовира, что предполагает рассматривать данный случай в рамках лекарственного поражения [86]. Аналогичная логика применима к случаю развития ОП на фоне приема Нафциллина в целях антибактериальной терапии инфекционного эндокардита, где респираторная симптоматика развилась сразу после выписки пациента из стационара [66].

Структура сопутствующих хронических заболеваний у детей с ОП, в целом, повторяет описанную коморбидность ОП у взрослых. Преобладают онкологические (в т.ч. лимфопролиферативные заболевания) и иммунопатологические заболевания (бронхиальная астма, ВЗК, ДЗСТ). Данные нозологии могут быть как непосредственной причиной развития ОП,

так и фоном, на котором развилось данное состояние под действием этиологического агента. Например, при онкологических заболеваниях непосредственной этиологией ОП чаще всего являлось лекарственное поражение на фоне полихимиотерапии (7 случаев), радиотерапия (2 случая), реакция, ассоциированная с трансплантацией костного мозга (4 случая). Тем не менее, у части пациентов данной группы этиология осталась невыясненной, что позволяет трактовать часть случаев ОП в рамках КОП (3 пациента) [36, 52, 68, 110, 111, 113, 119, 125, 131]. Онкологические заболевания являются наиболее частой сопутствующей патологией при ОП ввиду высокой настороженности врачей относительно метастазирования опухолей, что связано с повышением частоты скринингового обследования легких. ОП в рамках посттрансплантационного осложнения описана также у пациента с апластической анемией [91].

Примером различной этиологии ОП у лиц с онкологическими заболеваниями является серия из 4 наблюдений Helton с колл. 1992 г. детей, получающих полихимиотерапию на фоне течения онкологического процесса. Один из пациентов в анамнезе имел трансплантацию костного мозга. Ввиду необходимости дифференциальной диагностики с метастатическими процессами в данной когорте пациентов в короткие сроки была проведена биопсия легочной ткани, гистологические находки во всех случаях соответствовали критериям диагноза ОП. У всех пациентов наблюдались множественные очаги консолидации легочной ткани, у 2 пациентов заболевание протекало без клинических симптомов, ГКС-терапия была проведена только пациентам с симптомами интоксикации. У всех пациентов в течение 6 месяцев произошел регресс КТ-симптоматики. В двух случаях авторы расценивали описываемые наблюдения как криптогенный вариант ОП, так как терапия блеомицином, которая связана с развитием ОП, не использовалась, а циклофосфамид, также ассоциированный с ОП по литературным данным, получал лишь 1 из пациентов за 4 года до развития ОП, что делает данный препарат маловероятным этиологическим фактором ОП.

Один случай трактовался авторами в рамках осложнения после трансплантации костного мозга, в последнем случае наиболее вероятной причиной кажется лекарственная токсичность [125].

В анализируемой серии наблюдений имеется 3 случая вторичной ОП на фоне ДЗСТ, 1 из которых с летальным исходом. В летальным случае ОП явилась вариантом легочной манифестации системной красной волчанки (СКВ): течение заболевания было острым и сопровождалось кислородозависимостью, у ребенка развился миокардит, после чего он умер. Терапия ГКС в данном случае оказалась неэффективной. Следует обратить внимание, что вскрытия не проводилось, гистологических данных, подтверждающих диагноз нет [37].

Оба пациента с ювенильным дерматомиозитом (ЮДМ) были девочками, поражение легких наблюдалось в течение нескольких месяцев после манифестации заболевания. Вовлечение легких у детей с ЮДМ встречается реже, чем у взрослых пациентов. Зафиксированные случаи не подтверждают тезиса о том, что ОП при системных заболеваниях протекает наиболее тяжело: описано подострое и бессимптомное поражение. Тем не менее они еще раз описывают нарушения легочной функции при отсутствии респираторных симптомов при ЮДМ, что позволяет предположить, что субклиническое поражение может быть более распространенным, чем обычно считается. [94].

Было найдено 2 педиатрических случая ОП у пациентов с ВЗК, в обоих случаях ОП трактовалась авторами как внекишечное проявление болезни Крона, подтвержденное гистологически в обоих случаях. В качестве опровержения возможного лекарственного генеза легочного поражения авторы приводят отсутствие эозинофильной инфильтрации по данным биопсии, длительность получаемой базисной терапии, а также продолжение терапии пациентов без рецидивирования ОП-симптоматики. В обоих случаях ОП характеризовалась острым появлением легочной симптоматики на фоне компенсации болезни Крона, в обоих случаях наблюдалась торакалгия (не являющаяся типичным проявлением ОП), нарастание маркеров воспаления, а

также плевральный выпот по данным рентгенологических исследований. Один случай показал хороший ответ на терапию ГКС, во втором случае (более тяжелое течение болезни Крона) улучшение состояния произошло при применении инфликсимаба [93, 104].

ОП также описано на фоне течения БА у 2 детей 11 и 14 лет. У одного ребенка диагноз ОП был подтвержден гистологически, в обоих случаях отмечался быстрый положительный ответ на терапию системными ГКС. КТ-паттерн у данных пациентов был разный (одиночный очаг/многоочаговое поражение), клиническое течение также отличалось (подострое /острое). Пациент с более тяжелым течением ОП также в анамнезе имел целиакию, и именно она рассматривается авторами как основная причина развития ОП. Однако, однозначно постулировать причинно-следственную связь целиакии и ОП невозможно, так как данный случай является единственным описанием подобной коморбидности. Авторы другой статьи также не считают ОП вторичным проявлением БА, несмотря на наличие эозинофильной инфильтрации на фоне характерных для ОП гистологических изменений, а также литературных данных о корреляции между гиперчувствительностью к аллергенам и поллютантам и ОП у взрослых. Таким образом, оба описанных случая, по мнению авторов, трактовать как ОП-ассоциированную БА не вполне правомерно, нами данные наблюдения трактуются в рамках КОП [19, 127]. В рамках фонового заболевания БА описана у пациентки, развившей ОП на фоне приема миноциклина с целью лечения акне [138].

ГЭРБ также может рассматриваться как возможный фактор повреждения легких с развитием ОП. В статье 2015 г. описываются 2 ребенка с ОП, вызванной ГЭРБ. Диагноз ОП у обоих пациентов был подтвержден клиническими, рентгенологическими и патологоанатомическими данными. Клинический диагноз аспирации подтверждался данными анамнеза и эффективности антирефлюксных препаратов. Кроме того, суточное мониторирование pH пищевода у обоих пациентов выявило выраженный патологический кислотный рефлюкс. Биопсия легких не выявила признаков

воздействия инфекционных патогенов или реакций на лекарственные препараты, а клинические и лабораторные исследования не выявили признаков заболеваний соединительной ткани, инфекций или других заболеваний. КТ легких у обоих пациентов выявило диффузные изменения в обоих легких с разницей в степени консолидации легочной ткани (у одного пациента наблюдались множественные очаги консолидации, у другого - множественные очаги «матового стекла») [40].

В рамках единичных описаний представлены клинические наблюдения ОП с ранее неописанной в литературе этиологией. Например, в статье 2001 г. сообщается о случае ОП, развившейся параллельно с манифестацией синдрома Эванса у ребенка 4 лет с сахарным диабетом 1 типа. Диагноз ОП был установлен по данным клинической и КТ-стмптоматики. Синдром Эванса представляет собой состояние неизвестной этиологии, характеризующееся аутоиммунной анемией и тромбоцитопенией, как правило, хроническим рецидивирующим течением. Описанный авторами случай является первым зарегистрированным случаем ОП, связанным с данным заболеванием. Это наблюдение дополняет широкий спектр нарушений, связанных с ОП, при которых ОП является неспецифической реакцией легких. Особенностью данного описания является рецидивирующее течение заболевания в течении 6 лет наблюдения с постепенным прогрессированием легочного поражения, несмотря на положительную динамику при проведении терапии ГКС [38].

В 2015 г. канадскими исследователями был представлен случай развития ОП в качестве поражения легких в рамках синдрома гиперчувствительности к антиконвульсантам (СГА). СГА характеризуется триадой симптомов: лихорадка, сыпь и поражение внутренних органов, что наблюдалось у пациента через 9 недель после начала терапии ламотриджином. Поражение легких при СГА может проявляться в различных формах, включая ОП. У данного пациента ОП манифестировала в острой форме, с классическим КТ-паттерном, отсрочено от момента первичного появления сыпи и лихорадки. Диагноз был установлен клинико-рентгенологически и подтвержден данными

биопсии, терапия ГКС улучшила состояние легких в течение 3 недель. По мнению авторов, раннее выявление и отмена противосудорожного препарата с поддерживающей терапией может снизить заболеваемость и смертность, связанные с СГА [29].

Структура сопутствующих соматических заболеваний у детей с ОП представлена в таблице 12. В скобках указано количество случаев, где коморбидное состояние по решению авторов можно рассматривать как причину развития ОП.

**Таблица 12.** Коморбидные заболевания у пациентов с ОП.

| **Коморбидное состояние** | **Число случаев (число случаев, где фоновое заболевание рассматривалось как причина ОП)** |
|---|---|
| Онкологические заболевания | 16 (0) |
| Диффузные заболевания соединительной ткани (ювенильный дерматомиозит, системная красная волчанка) | 3 (3) |
| Бронхиальная астма | 2 (0) |
| Воспалительные заболевания кишечника | 2 (2) |
| Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь | 2 (2) |
| Целиакия | 1 (0) |
| Синдром Эванса | 1 (1) |
| Сахарный диабет 1 типа | 1 (0) |
| Апластическая анемия | 1 (0) |
| Трансплантация легких | 1 (0) |
| Синдром гиперчувствительности к антиконвульсантам | 1 (1) |
| Рецидивирующий папилломатоз гортани | 1 (0) |
| Инфекционный эндокардит | 1 (0) |

Выделение заболеваний, которые могут являться непосредственной причиной ОП, основано на представлениях о патогенезе патологии, а именно возможности непосредственного повреждения бронхиол и/ или альвеол. Так в случае диффузных заболеваний соединительной ткани, ВЗК, целиакии,

синдрома Эванса предполагается иммуно-опосредованное поражение, а при ГЭРБ повреждение, вероятно, происходит аспирируемыми частицами. В остальных случаях для развития ОП необходимо дополнительное воздействие этиологических факторов: респираторная инфекция, прием лекарственных препаратов или радиотерапия, трансплантация костного мозга. При анализе когорты детей с ОП с точки зрения этиологии отмечено, что наибольшее количество описаний заболевания относятся к вторичной ОП (76%), в том числе лекарственно-ассоцированной (26%) или постинфекционной (17%) (таблица 13).

**Таблица 13.** Нозологическая структура случаев ОП у детей (n=42)

| **Клинико-этиологический вариант ОП** | | **Число случаев** | **Доля** |
|---|---|---|---|
| КОП | | 10 | 24% |
| Вторичная ОП | ЛАОП | 11 | 26% |
| | ПИОП | 7 | 17% |
| | Пост-ТКМ-ОП | 5 | 12% |
| | ДЗСТ-ОП | 3 | 7% |
| | На фоне радиотерапии | 2 | 5% |
| | ГЭРБ-ОП | 2 | 5% |
| | ВЗК-ОП | 2 | 5% |

Примечания: ОП – организующаяся пневмония, КОП – криптогенная ОП, ЛАОП – лекарственно-ассоциированная ОП, ПИОП – постинфекционная ОП, ТКМ – трансплантация костного мозга, ГЭРБ – гастро-эзофагеально рефлюксная болезнь, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

Графическое представление этиологической структуры ОП у детей представлено на рисунке 5. Случаи ассоциации ОП с целиакией и синдромом Эванса в рамках данного обзора трактуются как КОП, так как являются единичными подобными наблюдениями.

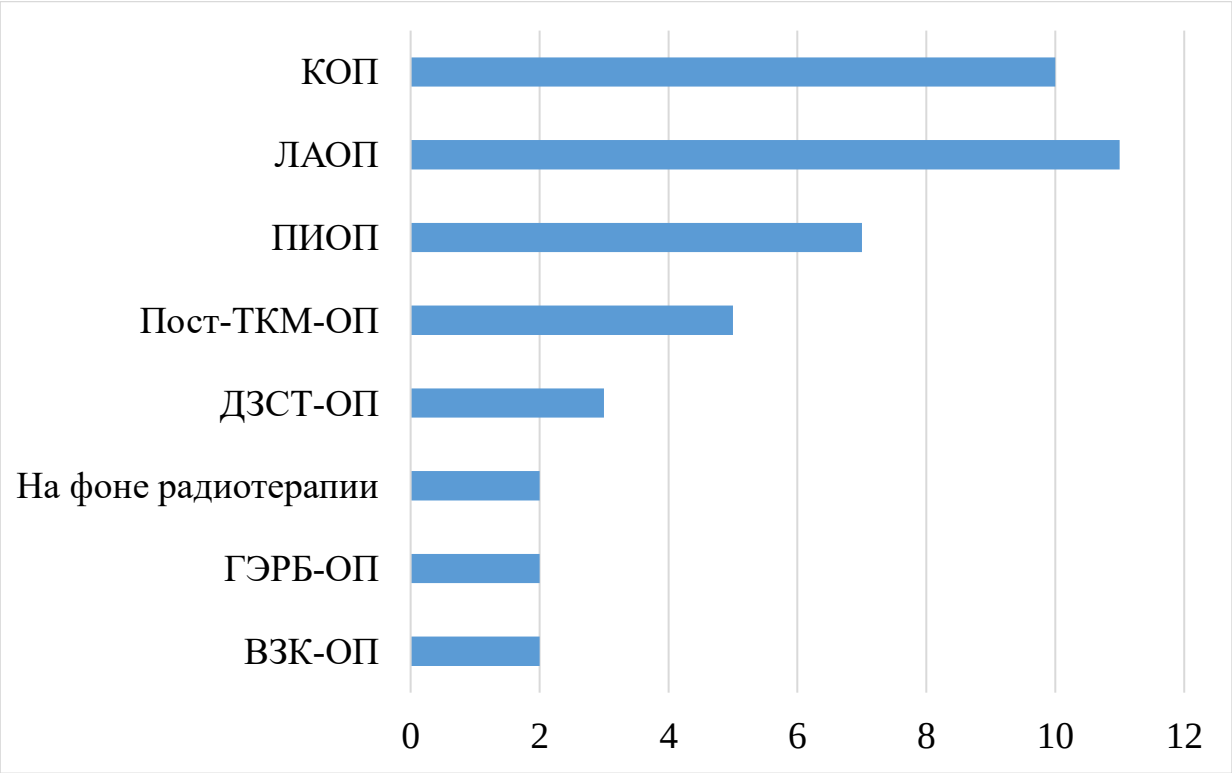



**Рисунок 5.** Этиологическая структура ОП у детей по данным систематического обзора (n=42).

Примечания: ОП – организующаяся пневмония, КОП – криптогенная организующаяся пневмония, ЛАОП – лекарственно-ассоцированная организующаяся пневмония, ПИОП – постинфекционная организующаяся пневмония, ТКМ – трансплантация костного мозга, ДЗСТ – диффузные заболевания соединительной ткани, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ВЗК – воспалительные заболевания кишечника.

Несколько случаев, представленных в литературе, описывают вариант острого течения ОП в виде острой фиброзирующей организующейся пневмонии (ОФОП). Так, ОФОП-гистологические изменения были зафиксированы у мальчика 10 лет с гепатитом и панцитопенией (вероятно, иммунного генеза). Интересно отметить, что у пациента были выявлены очень короткие теломеры во всех субпопуляциях лейкоцитов. Несмотря на то, что мутаций, связанных с врожденным дискератозом, обнаружено не было, авторы не исключают возможность течения данной патологии у ребенка, так как подтверждение мутаций бывает лишь у 60% больных. Данный синдром хорошо объясняет симптоматику пациента: заболевание характеризуется

апластической анемией, печеночной недостаточностью, циррозом печени и идиопатическим фиброзом легких. В целом клиническое течение легочных поражений, гепатита и панцитопении свидетельствует в пользу общего иммунного патогенеза, который изначально затрагивал печень, затем костный мозг и, наконец, легкие [96]. Ввиду невозможности однозначной трактовки случаев ОФОП в рамках острого течения ОП данные наблюдения не были включены в систематический обзор.

### 3.1.4. Клинико-лабораторная характеристика

Большая часть пациентов имела острое (43%) или подострое (36%) течение заболевания. Острое течение характеризуется резким началом, фебрильной лихорадкой, астенией. Подострое течение подразумевает постепенное начало, субфебрилитет или нормотермию, прогрессирующую слабость, длительное персистирование респираторной симптоматики. В рамках случайной бессимптомной находки описано только 9 случаев ОП (21%). В группе бессимптомных наблюдений нет случаев ПИОП, оба случая ВЗК-ОП характеризовались острым течением, а оба ГЭРБ-ОП подострым. Распределение пациентов в зависимости от начала ОП представлено в таблице 14. Информация о встречаемости основных симптомов заболевания представлена в таблице 15.

**Таблица 14.** Манифестация ОП у детей по данным систематического обзора (n=42).

| Течение заболевания | Число случаев | Доля |
|---|---|---|
| Острое | 18 | 43% |
| Подострое | 15 | 36% |
| Бессимптомное | 9 | 21% |

Данные о сатурации кислорода приводятся для 20 наблюдений: гипоксемия отмечена в 12 случаях (60%) и наблюдается как при остром, так и при подостром течении заболевания. В случае ОП при СКВ авторы сообщают о снижении сатурации крови до 77%. Сведения о наличии или отсутствии

воспалительных изменений крови приводятся в 21 наблюдении (в 9 случаях (43%) авторы наблюдали лейкоцитоз или повышение уровня СРБ, в 12 случаях (57%) лабораторных признаков воспаления не найдено). Стоит отметить, что воспалительные изменения могут быть не столько в результате ОП, сколько в рамках течения основного заболевания: в исследуемой когорте у 5 из 9 детей ОП развилась на фоне течения ВЗК, целиакии или ЮДМ, 3 случая являются ПИОП, и только в 1 случае у ребенка не обнаружено никаких других возможных причин воспалительных изменений в крови [29, 69, 80, 92, 104, 113, 121, 127, 138].

**Таблица 15.** Клиническая манифестация ОП у детей по данным систематического обзора (n=42).

| **Клинические проявления** | **Число случаев** | **Доля** |
|---|---|---|
| Лихорадка | 21 | 50% |
| Кашель | 22 | 52% |
| Кровохарканье | 1 | 2% |
| Торакалгия | 4 | 10% |
| Одышка | 22 | 52% |
| Влажные хрипы/крепитация | 10 | 24% |

### 3.1.5. Рентгенографическая и КТ-семиотика

Рентгенологическая визуализация, являющаяся основным методом диагностики ОП, была проведена у 41 пациента, в одном случае пациент умер до поступления в стационар и диагноз ОП был установлен у него на аутопсии. Обзорная рентгенография органов грудной клетки (ОГК) была проведена у 30 участников, результаты представлены для 28 пациентов, включенных в систематический обзор (в двух случаях авторы просто сообщают о «ОП-паттерне»). Основным регистрируемым паттерном являлись инфильтративные изменения (выявлены в 90% случаев), в единичных случаях были описаны ателектазы легких и плевральный выпот (таблица 16). Два из 3 случаев, в которых описывается плевральный выпот, являются ВЗК-ассоциированным вариантом ОП. В сочетании с острым течением

заболевания, наличием маркеров воспаления у данных детей можно предположить, что данный вариант ОП характеризуется большей выраженностью проявлений [92, 104]. Также плевральный выпот описан в случае развития ОП после перенесенного инфекционного эндокардита, что не позволяет однозначно связать появление жидкости в плевральной полости с проявлениями ОП [66].

**Таблица 16.** Результаты обзорной рентгенографии органов грудной клетки пациентов по данным систематического обзора (n=28).

| Данные рентгенографии ОГК | Число случаев | Доля |
|---|---|---|
| Инфильтративные изменения | 25 | 90% |
| Плевральный выпот | 3 | 11% |
| Ателектаз | 2 | 7% |

Факт проведения КТ легких отражен в 39 наблюдениях. В 2-х случаях КТ-диагностику не удалось выполнить в связи с быстрым развитием летального исхода [80]. В 1 случае данные о наличии / отсутствии КТ не представлены [109]. Типичный для ОП паттерн множественных билатеральных субплеврально расположенных очагов консолидации с лоскутами «матового стекла» формально описан у 14 пациентов (приведены полные данные о локализации и характере изменений). В части работ сообщается, например, только о наличии очагов консоцидации без упоминания о наличии / отсутствии «матового стекла», что особенно характерно для ранних описаний и затрудняет обобщение представлений. В единичных случаях авторы сообщают о наличии тракционных бронхоэктазов (2 случая), ателектазов (3 случая), плеврального выпота (3 случая) [19, 38, 66, 86, 92, 119]. Также обращает внимание описание кавитаций у 4 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом, традиционно не являющихся характерными для ОП [42, 66, 92, 113]. Сведения о представленности КТ-симптомов в литературных данных представлены в таблице 17.

**Таблица 17.** КТ-характеристика ОП по данным систематического обзора (n=39).

| **Данные КТ (КТ-симптом)** | **Число случаев наличия симптома/общее число случаев оценки симптома** | **Доля** |
|---|---|---|
| Консолидация | 35/37 | 95% |
| Субплевральная локализация | 28/32 | 88% |
| Воздушные бронхограммы | 5/12 | 42% |
| Множественность очагов | 34/36 | 94% |
| Билатеральность | 28/34 | 82% |
| «Матовое стекло» | 18/26 | 69% |
| Симптом «атолла» | 5/26 | 19% |
| Ретикулярные изменений | 6/12 | 50% |
| Центрилобуллярные уплотнения | 5/8 | 63% |

Полученные данные подтверждают, что у детей, как и у взрослых, основным КТ-проявлением являются множественные билатерально расположенные очаги консолидации легочной ткани, характерно субплевральное расположение очагов. Лишь в 2 случаях ОП проявлялась изолированным поражением в виде «матового стекла», в обоих случаях предполагается прямое повреждение легочного эпителия: аспирация при ГЭРБ и ингаляционное применение цидовира [40, 86]. При этом, непосредственно симптомом «матового стекла» не является обязательным дополнением к консолидации: изолированная консолидация легочной ткани описана в 8 случаях с последующим гистологическим подтверждением. Симптом «атолла» описан в 1/5 части наблюдений. В случае КОП, описанном Abi-Khalila и колл., ОП на КТ легких проявлялась множественными атоллами, что и послужило основным основанием для постановки диагноза без последующей биопсии [143]. Ретикулярные изменения и центрилобуллярные уплотнения характерны для ОП у детей, однако редко упоминаются при литературном описании случаев.

### 3.1.6. Гистологическая диагностика

В большинстве случаев диагностика ОП у детей была случайной и основывалась на данных прижизненной диагностической биопсии легочной ткани (таблица 18). Чаще всего биопсия выполнялась с целью исключения метастатического поражения легких у детей с онкологическим анамнезом (16 случаев, 47%), а также с поисковой целью при отсутствии заключительного клинического диагноза у пациента (17 случаев, 53%). Только в 7 случаях ОП была диагностирована без помощи инвазивной диагностики на основании клинико-рентгенологических данных (сочетания острой респираторной симптоматики, характерной КТ-картины и неэффективности проводимой антибактериальной терапии) [37, 45, 69, 86, 94, 127, 143]. В 6 случаях на фоне терапии ГКС наступило улучшение состояния пациента. В описании Baisya et al у ребенка с тяжелой СКВ начатая терапия оказалась неэффективной с последующим летальным исходом (аутопсия не проводилась) [37]. Случаи выполнения биопсии с целью уточнения диагноза при подозрении ОП не описаны. В двух случаях фульминантного течения микоплазменной инфекции ОП диагностирована по данным аутопсии [80]. Сведения о частоте гистологических исследований у пациентов с ОП по данным систематического обзора представлены в таблице 18.

**Таблица 18.** Частота гистологических исследований для диагностики ОП по данным систематического обзора (n=42).

| **Гистологическое исследование** | | **Число случаев** | **Доля** |
|---|---|---|---|
| Проводилось | Диагностическая биопсия | 33 | 79% |
| | Аутопсия | 2 | 5% |
| Не проводилось | | 7 | 16% |

Отсутствие случаев подтверждающей ОП биопсии легких свидетельствует об однозначной трактовке симптомов клиницистами в случае типичной клинической и КТ-картины в сочетании с неэффективностью

проводимой антибактериальной терапии. Эффективность терапии ГКС в данном случае служила подтверждением диагноза ОП. Тем не менее, в 3 случаях из описываемой когорты прижизненная биопсия была проведена у пациентов с типичной клинической и КТ-картиной в сочетании с неэффективностью проводимой антибактериальной терапии с поисковой целью, что может свидетельствовать о недостаточной осведомленности о данном заболевании [104, 107, 138]. Биопсия очевидно необходима в случае наличия сопутствующего онкоанамнеза ввиду высокой вероятности метастатического поражения легких, что было выполнено в 16 описанных случаях. В 2 случаях против диагноза ОП свидетельствовало бессимптомного течение, в 8 случаях – нехарактерная КТ-картина, в 4 случаях ОП не была описана ранее при этой этиологии.

Средняя продолжительность от первичного выявления симптомов до постановки диагноза ОП составила 90 дней (3 месяца). Наиболее ранняя диагностика составляла 2 недели (2 случая): в первом диагноз был поставлен клинико-рентгенологически, во втором по данным быстро проведенной биопсии ввиду предварительного подозрения на метастатическое поражение легкого [42, 127]. Случаи длительной диагностики (более 3 месяцев) связаны с ошибочной трактовкой изменений в легких в рамках метастатических поражений, а также в случае ОП у пациентов раннего возраста ввиду отсутствия сведений о возможности течения ОП у данной категории пациентов и трудности проведения диагностической биопсии [91, 111, 138].

### 3.1.7. Терапия и исход

Медикаментозное лечение проводилось в 36 из 42 описанных случаев. В одном случае терапия не была инициирована ввиду фульминантного течения заболевания с развитием летального исхода [80]. В 3 случаях, являющихся ЛАОП, описано саморазрешение ОП-поражений на фоне отмены приема лекарственных препаратов, также саморазрешение описано в одном бессимптомном случае КОП [68, 125, 131]. Для еще одного бессимптомного

случая КОП описана релокализация КТ-изменений при повторной визуализации через 1 год [93].

Стартовая антибиотикотерапия описана в 20 случаеях ОП, оказавшаяся неэффективной в 19 случаях. В дальнейшем в 13 случаях была инициирована терапия ГКС, в 3 случаях проведено хирургическое иссечение участка поражения, в 2 случаях пациенты оставлены без дальнейшего лечения с последующим саморазрешением 1 случае и релокализацией очагов в другом [42, 93, 143]. У одного пациента с криптогенным вариантом ОП, подтвержденной гистологически, наступило улучшение состояния на фоне терапии азитромицином, что может быть связано с противовоспалительных действием данного препарата [113]. Применение азитромицина в рамках комплексной антибактериальной терапии также указано в летальном случае постмикоплазменного ОП без сопутствующего применения терапии ГКС [80].

Основным методом лечения являлась системная терапия ГКС (описана для 28 случаев), эффективная у 86% больных. Развитие летального исхода на фоне применения ГКС описано у 1 ребенка [37]. В 7 случаях ГКС применялись совместно с терапией азитромицином [29, 40, 45, 66, 69, 91, 109]. В 5 случаях ГСК применялись совместно с цитостатической терапией [94, 109, 121, 137]. Продолжительность применения ГКС отражена у 16 пациентов, указывается терапия ГКС сроком от 6 дней до 1 года. Применение краткого курса ГКС (до 7 дней) описано в 2 случаях: в одном терапия прекращена ввиду клинического улучшения состояния, в другом терапия оказалась неэффективной и была заменена на инфликсимаб [104, 111]. В статье 2023 года у 1 ребенка описано применение ГКС в течение 9 недель с постепенным снижением дозы, пациент в катамнезе не прослежен [66]. В большинстве случаев ГКС применялись более длительно: у 7 пациентов описано стандартное применение в течение 6 мес, при ГЭРБ-ассоциированной ОП продолжительность приема ОП составила 4 месяца у одного ребенка и 5 месяцев у другого, в двух случаях ГКС применялись в течение года [19, 38, 40, 69, 91, 109, 121, 127, 137, 138]. В случае парвовирус-ассоциированного варианта ОП клиническое улучшение

наступило на фоне добавления терапии цитостатиками [121]. Добавление цитостатической терапии также описано в случае ЮДМ-ассоциированного варианта ОП, что привело к улучшению состояния пациента [94]. В одном из случаев ЛАОП на фоне терапии онкологического заболевания разрешение легочного поражения произошло при продолжении приема цитостатиков, применяющихся в рамках терапии основного заболевания, дополнительная ОП-терапия пациенту не назначалась [110]. Структура проводимой терапии представлена в таблице 19.

**Таблица 19.** Структура проводимой терапии у пациентов с ОП по данным систематического обзора (n=42).

| **Лечение** | **Число случаев** | **Доля** |
|---|---|---|
| Стероиды | 28 | 67% |
| Азитромицин | 9 | 21% |
| Цитостатики | 6 | 14% |
| Инфликсимаб | 1 | 2% |
| Не проводилось | 6 | 14% |

Заболевание протекало с улучшением в большинстве случаев, на фоне терапии ОП описано улучшение общего состояния пациентов в течении 2-7 дней, в части случаев в течение 1 месяца. У 36 из 42 детей наступило полное разрешение поражений или выраженное улучшение общего состояния и КТ-картины, у 2 клинически бессимптомных пациентов КТ-картина была без ухудшения. Рентгенологический ответ на проводимую терапию в виде частичного разрешения очагов поражения описан при контроле КТ через 2-4 недели [29, 91, 111]. Полное разрешение КТ-симптомов описано при контроле КТ через 4-6 месяцев [40, 109, 125]. Тем не менее, для части случаев через 6 месяцев описывают частичное сохранение изменений в легких [38, 125, 127].

В 91% случаев описывается благоприятный исход заболевания в виде разрешения клинической симптоматики вместе с частичным или полным регрессом КТ-симптомов. Катамнестическое наблюдение приводится для 31 из 42 детей, 14 пациентов прослежены в течение более 1 года.

Рецидивирование заболевания описано у 3 детей (10%), 2 из которых являлись вариантами ПИОП [38, 45, 109]. У 1 пациента наблюдалось прогрессирование легочного поражения не смотря на адекватно проводимую терапию [38]. В двух случаях бессимптомного течения ОП без проводимой терапии отмечалось сохранение изменений в легких [93]. Летальных случаев заболевания описано 3, в одном из которых смерть наступила в течение первых суток от начала заболевания (таблица 15). Два летальных случая являлись постмикоплазменным вариантом ПИОП, один ОП на фоне течения СКВ [37, 80]. Данные об исходах ОП по данным систематического обзора представлены в таблице 20.

**Таблица 20.** Исходы ОП у детей по данным систематического обзора (n=42).

| **Исход** | **Число случаев** | **Доля** |
|---|---|---|
| Выздоровление | 36 | 86% |
| Без динамики | 2 | 5% |
| Прогрессирование | 1 | 2% |
| Летальный | 3 | 7% |

Таким образом, по данным систематического обзора среди заболевших имеется небольшое преобладание мальчиков (соотношение мальчики : девочки 1,3:1), наиболее часто заболевают дети в возрастной группе старше 7 лет. В этиологической структуре преобладают случаи криптогенной ОП (24%), постинфекционного (17%) и лекарственно-ассоциированного варианта ОП (19%), описаны единичные случаи развития ОП у детей с ДЗСТ, ВЗК, ГЭРБ. Клиническая картина ОП у детей характеризуется острым (40%) или подострым (38%) началом, основными симптомами заболевания являются лихорадка (52%), кашель (48%), одышка (50%), влажные хрипы в легких (24%). Гипоксемия отмечена в 29% случаев. Типичным КТ-паттерном заболевания является наличие множественных (82%) субплеврально расположенных (69%) очагов консолидации легочной ткани (90%) в сочетании с участками «матового стекла» (67%). Две трети

детей получают терапию системными ГКС, заболевание характеризуется выздоровлением в 86% случаев.

Согласно данным систематического обзора, гистологически подтвержденная ОП может встречаться у детей. Данные описания подтверждают возможность развития ОП у детей разного возраста, в том числе у детей до 2 лет. Для детей описан широкий спектр этиологических вариантов ОП, сообщается о превалировании острого варианта манифестации при возможности бессимптомного течения. Описаны разнообразные КТ-проявления ОП: как характерныные, так и неспецифические, подтверждается важность КТ в диагностике заболевания. Обращает внимание низкая частота рецидивирования ОП у детей, что позволяет предположить особенность ответа легочной ткани на повреждение и проводимую терапию. Для детей подтверждается благоприятный прогноз заболевания при адекватном подборе терапии. Таким образом, полученные в ходе систематического обзора представленных клинических наблюдений ОП у детей данные не противоречат сведениям о течении и симптоматики заболевания у взрослых, представленными в мировой литературе, что позволяет применять накопленный опыт понимания ОП к педиатрической категории пациентов.

## 3.2. Анализ собственных наблюдений

### 3.2.1. Доля пациентов с организующейся пневмонией в структуре госпитализированных пациентов в многопрофильный стационар

Была проанализирована частота пациентов с ОП, госпитализированных в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (таблица 21). Всего за 8 лет наблюдения было зафиксировано 10 случаев ОП у детей из 902279 госпитализаций за данный период. Обращает внимание, что наибольшая частота госпитализаций была зафиксирована в 2020 году, т.е. в первый год пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. Поражение легких по типу ОП считается характерным для течения инфекции COVID-19 по данным литературы, что позволяет предположить возможность влияния перенесенной коронавирусной инфекции на развитие рассматриваемого заболевания. Тем не менее, среди 4 наших наблюдений факт заболевания COVID-19 документально был зафиксирован только для 1 пациента.

**Таблица 21.** Доля детей с ОП среди госпитализированных в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»

| Год | Число госпитализированных больных, абс. | Число больных с ОП, абс. | Доля |
|---|---|---|---|
| 2014 | 81837 | 2 | 0,0024% |
| 2015 | 102082 | 0 | 0,0000% |
| 2016 | 106902 | 0 | 0,0000% |
| 2017 | 126662 | 1 | 0,0008% |
| 2018 | 126587 | 1 | 0,0008% |
| 2019 | 112995 | 1 | 0,0009% |
| 2020 | 74844 | 4 | 0,0053% |
| 2021 | 86337 | 0 | 0,0000% |
| 2022 | 84033 | 1 | 0,0012% |

Таким образом, в структуре всех госпитализированных пациентов многопрофильного стационара мегаполиса в 2014-2022 гг. доля детей, больных ОП, составила 0,011‰.

### 3.2.2. Географическая и половозрастная характеристика пациентов.

Набор пациентов проводился в клиниках города Москвы (20 участников) и Казани (2 участника). Часть наблюдаемых детей являлась приезжими из других регионов. Распределение детей относительно региона проживания представлено в таблице 22. Наблюдаемые данные свидетельствуют о возможности развития ОП среди лиц из разных этнических групп, что расширяет представление об эпидемиологии данного заболевания.

**Таблица 22.** Географическая характеристика выборки (n=22).

| **Регион проживания** | **Число участников** | **Доля, %** |
|---|---|---|
| г. Москва | 15 | 68% |
| Республика Татарстан | 2 | 9% |
| Чеченская республика | 2 | 9% |
| Самарская область | 1 | 5% |
| Таджикистан | 1 | 5% |
| Армения | 1 | 5% |

Половозрастная характеристика выборки представлена в таблице 23. Внутри нашей выборки ОП чаще встречалась у мальчиков (соотношение мальчики : девочки – 1,8 : 1), что согласуется с выводами некоторых представленных в мировой литературе серий наблюдений о большей распространенности ОП среди лиц мужского пола [62]. Наибольшее превалирование мужского пола наблюдается в группе детей до 1 года. Гендерное распределение внутри возрастных групп представлено на рисунке 6.

**Таблица 23.** Половозрастная характеристика выборки (n=22).

| **Характеристика** | | **Число, абс.** | **Доля, %** |
|---|---|---|---|
| Пол | Мужской | 14 | 64% |
| | Женский | 8 | 36% |
| Возраст манифестации | 0-1 год | 8 | 37% |
| | 1-3 года | 6 | 27% |
| | 4-6 лет | 2 | 9% |
| | старше 7 лет | 6 | 27% |

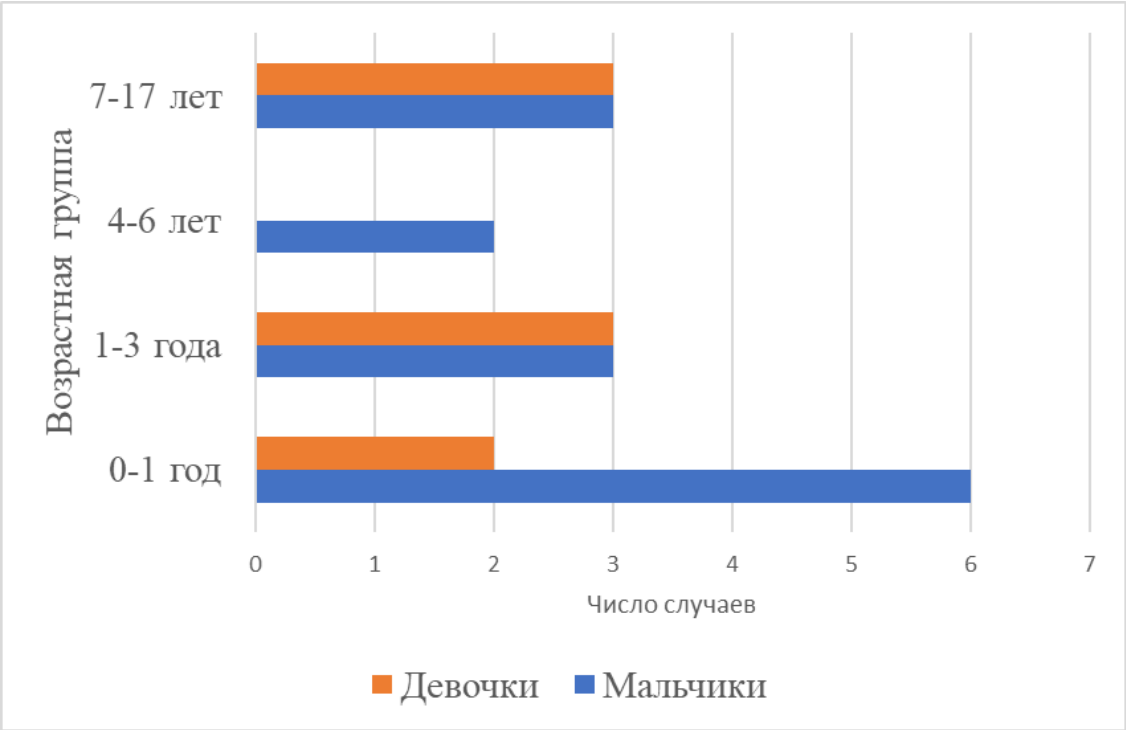



**Рисунок 6.** Половозрастное распределение выборки (n=22).

Возраст дебюта заболевания среди наблюдаемых нами детей варьировал от 4 мес. до 17 лет (Me 1,7 [0,6; 7,5] года). Наиболее часто мы наблюдали манифестацию ОП у детей грудного (36%) и раннего (32%) возраста. В мировой литературе встречаются два описания развития ОП у детей раннего возраста [69, 138]. Таким образом, наши наблюдения подтверждают возможность развития ОП у детей раннего возраста, а также постулируют возможность развития ОП у детей грудного возраста, что расширяет существующие представления о возможном возрасте манифестации ОП.

Для 20 из 22 пациентов имелись данные о гестационном возрасте и массе тела при рождении (таблица 24), согласно которым 20% детей родились недоношенными, 30% – с массой тела <2500 граммов, у 15% детей отмечалась задержка внутриутробная развития плода (ЗВУР). Частота недоношенности, малой массы тела при рождении, ЗВУР у пациентов с ОП была выше, чем в популяции. Очевидно, требуется дальнейшее исследование данных состояний, сопровождающихся уменьшением объема легких, в качестве возможных факторов риска развития ОП [39].

**Таблица 24.** Характеристика гестационного возраста и массы тела при рождении в выборке (n=20).

| **Характеристика** | | **Число, абс.** | **Процент, %** |
|---|---|---|---|
| Гестационный возраст | Доношенный | 16 | 80% |
| | Недоношенный | 4 | 20% |
| Масса тела при рождении | <2500 граммов | 6 | 30% |
| | >2500 граммов | 14 | 70% |
| | Задержка внутриутробного развития плода | 3 | 15% |

При рассмотрении распределения недоношенности, малой массы при рождении и ЗВУР в группах детей с ранней (до 3 лет) и поздней (4-17 лет) манифестацией ОП отмечается равномерная встречаемость недоношенности и малой массы при рождении между группами, в то время как у всех 3 участников с наличием ЗВУР в анамнезе ОП манифестировала в раннем возрасте, что позволяет рассматривать данным параметр в рамках потенциального фактора риска манифестации ОП в раннем возрасте. Тем не менее для подтверждения данных наблюдений требуется расширенная выборка участников. Распределение особенностей раннего анамнеза внутри возрастных групп исследования представлено в таблице 25.

**Таблица 25.** Распределение детей в зависимости от гестационного возраста и массы тела при рождении (n=20).

| **Возрастная группа** | **Число участников** | **Недоно-шенность** | **Масса менее 2500** | **ЗВУР** |
|---|---|---|---|---|
| 0-3 года | 14 | 2 (14%) | 4 (29%) | 3 (21%) |
| 4-17 лет | 6 | 2 (33%) | 1 (17%) | 0 |

### 3.2.3. Этиологическая характеристика и коморбидность

У 19 (87%) пациентов исследования был выявлен предполагаемый этиологический фактор ОП, что позволяет трактовать наблюдаемые клинические случаи в рамках вторичной ОП. У 3 (13%) пациентов по данным

анамнеза и обследования не было выявлено данных, свидетельствующих о недавно перенесенном инфекционном заболевании легких, применении нового лекарственного препарата, наличии легочной микроаспирации или системного заболевания, трансплантации костного мозга, в связи с чем данные случаи ОП рассматриваются в рамках криптогенного варианта. В таблице 26 представлена этиологические факторы и заболевания, предшествующие развитию ОП, у наблюдавшихся детей.

**Таблица 26.** Этиологическая структура ОП (n=22).

| **Этиология** | | **Число, абс.** | **Процент, %** |
|---|---|---|---|
| ПИОП (10 участников, 45%) | РСВ-инфекция | 3 | 13% |
| | COVID-19 | 1 | 5% |
| | Корь | 1 | 5% |
| | Микоплазменная пневмония | 2 | 9% |
| | Хламидийная пневмония | 1 | 5% |
| | Бактериальная пневмония неуточненной этиологии | 2 | 8% |
| Аспирация (6 участников, 27%) | Дисфагия | 2 | 9% |
| | ГЭРБ | 4 | 18% |
| ДЗСТ | СЗСТ | 1 | 5% |
| Посттрансплантационная-ОП | | 1 | 5% |
| ПЛАВЭС | | 1 | 5% |
| КОП | | 3 | 13% |

Примечания: ПИОП – постинфекционная организующаяся пневмония; РСВ – респираторно-синцитиальная вирусная инфекция; COVID-19 – новая коронавирусная инфекция COVID-19; ГЭРБ – гатсроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ДЗСТ – диффузные заболевания соединительной ткани; СЗСТ – смешанное заболевание соединительной ткани; КОП – криптогенная организующаяся пневмония.

Большинство наблюдаемых в нашей выборке пациентов имели постинфекционную (45%) и ассоциированную с аспирацией (27%) ОП. В

рамках постинфекционного варианта заболевания мы наблюдали 3 случая развития ОП после перенесенной респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, а также единичные случаи ОП после перенесенной коревой и новой коронавирусной инфекции. Мы также наблюдали 5 случаев ОП после перенесенной бактериальной пневмонии, в том числе с доказанной хламидийной (1 случай) и микоплазменной (2 случая) этиологией по данным ИФА-обследования.

**Таблица 27.** Коморбидность ОП (n=22).

| Заболевание | Число, абс. | Процент, % |
|---|---|---|
| Бронхиальная астма | 1 | 5% |
| Синдром Дауна | 1 | 5% |
| Врожденный порок сердца | 2 | 9% |
| Хромосомные аномалии (кроме синдрома Дауна) | 1 | 5% |
| VATER-ассоциация | 1 | 5% |
| Легочная гипертензия | 2 | 9% |
| Ларингомаляция | 2 | 9% |
| Трахеомаляция | 2 | 9% |
| Органическое поражение ЦНС | 10 | 45% |
| Белково-энергетическая недостаточность | 7 | 32% |

В таблице 27 представлена частота коморбидных заболеваний у детей с ОП, включая наблюдение в катамнезе. Наиболее часто у детей с ОП мы наблюдали сопутствующее наличие органического поражения головного мозга (45%), белково-энергетической недостаточности (32%). В рамках единичных наблюдений зафиксировано соуптсвующее наличие пороков сердца и легочной гипертензии, хромосомных аномалий, трахео- и ларингомаляции. Коморбидность ОП у детей требует дальнейшего детального изучения, она может носить причинный, осложненный, случайный характер. Заслуживают особого внимания высокая частота у этих детей органического поражения ЦНС, БЭН.

### 3.2.4. Клинико-лабораторная характеристика

Средняя продолжительность диагностики ОП в нашей выборке составила 30 дней (Me 30 [21; 60] дней. Однозначная диагностика ОП в момент поступления была проведена в случае ребенка с ПЛАВЭС-вариантом ОП ввиду однозначности соответствия КТ-паттерна повреждения легких, согласно современным представлениям. Отсроченная диагностика заболевания в течение 3 месяцев зафиксирована у 2 пациентов с ГЭРБ-ассоциированным вариантом ОП ввиду подострого течения заболевания и более позднего проведения КТ легких. В случае пациентов с ПИОП срок диагностики ОП составил от 3 до 10 недель ввиду первичной оценки состояния в рамках течения бактериальной пневмонии с последующим проведением нескольких курсов антибактериальной терапии.

Ввиду того, что наличие характерной клинической картины в нашем исследовании являлось одним из критериев включения, у всех участников нашей выборки течение заболевания было симптоматическим. Бессимптомный вариант течения ОП требует обязательного гистологического подтверждения. Острое течение ОП, характеризующееся наличием фебрильной лихорадки и респираторной симптоматики (кашель / одышка) или внезапно развившейся кислородозависимости (ДН 1-3) зафиксировано у 16 детей (76%). Подострое течение ОП характеризовалось отсутствием лихорадки и длительным персистированием респираторной симптоматики (кашель / одышка) с ДН 0-1 степени и зафиксировано для 5 (24%) участников.

Сведения о клинической манифестации и степени ДН при ОП у детей нашей выборки представлены в таблице 28. Наиболее частым симптомом у пациентов являлось наличие одышки, зафиксированное у всех участников. При остром начале заболевания лихорадка присутствовала у 82% участников, для 18% острое начало заболевания определено на основании резко возникшей ДН 2 степени (3 участника). Наличие кашля было зафиксировано у 88% участников с острым течением ОП и у всех участников с подострым течением заболевания. Аускультативная картина характеризовалась наличием как

влажных, так и сухих хрипов, причем при остром течении влажные хрипы были выявлены у 82% лиц, в то время как сухие лишь у 29% пациентов, тогда как при подостром течении заболевании у пациентов отмечались только сухие хрипы, зафиксированные у всех 5 детей. Торокалгия и кровохарканье, описанные в мировой литературе для единичных случаев ОП в нашей выборке не зафиксированы [40, 92, 104, 113, 137].

**Таблица 28.** Клинические проявления и степень ДН при ОП у детей

| **Признак** | **Острое течение ОП, n=17** | **Подострое течение ОП, n=5** |
|---|---|---|
| Лихорадка | 14 (82%) | 0 (0%) |
| Кашель | 15 (88%) | 5 (100%) |
| Одышка | 17 (100%) | 5 (100%) |
| Влажные хрипы | 14 (82%) | 0 (0%) |
| Сухие хрипы | 5 (29%) | 5 (100%) |
| ДН 0 степени | 4 (24%) | 1 (20%) |
| ДН 1 степени | 2 (12%) | 4 (80%) |
| ДН 2 степени | 6 (35%) | 0 (0%) |
| ДН 3 степени | 5 (29%) | 0 (0%) |

При проведении лабораторного обследования в виде общеклинического и биохимического анализа крови зарегистрировано повышение маркеров воспаления (лейкоцитоз и/или нейтрофилез и/или повышение уровня С-реактивного белка) сверх референсных значений зафиксировано у 15 (68%) участников. В рамках инструментального обследования всем участникам проводилось определение уровня сатурации крови методом пульсоксиметрии, гипоксемия ниже 94% зафиксирована у 17 (77%) участников: ДН 1 степени определен у 27% участников, ДН 2 степени – для 27% участников, ДН 3 степени - для 23% участников.

Таким образом, полученные нами данные о течении, клинической и лабораторно-инструментальной симптоматике ОП не противоречат литературным наблюдениям. Наши данные подтверждают характерность острого течения заболевания, а также высокую вероятность развития

дыхательной недостаточности. Для нашей выборки мы также наблюдали ассоциацию наличия сухих хрипов с подострым течением заболевания. Стоит отметить, что в большинстве литературных наблюдений данные аускультативной картины приведены без уточнения характера выслушиваемых хрипов, что не позволяет сделать вывод для данной выборки о соответствии определеной аукскультативной картины характеру течения заболевания.

### 3.2.5. Рентгенографическая и КТ-семиотика

Данные обзорной рентгенографии легких на момент манифестации ОП представлены у 16 из 22 пациентов. Основным рентгенографическим симптомом ОП являлось наличие инфильтративных изменений, которые были описаны у 13 пациентов (82%). У одного (6%) пациента вместе с инфильтративными изменениями имел место плевральный выпот. Для остальных 3 пациентов данные рентгенографии легких без особенностей. Таким образом, в рентгенологическом паттерне ОП при манифестации заболевания нет признаков, отличающих данное заболевание от типичной бактериальной пневмонии, для диагностики заболевания необходиимо проведение КТ легких. В случае отсроченной диагностики ОП у одного участника мы наблюдали характерную для ОП релокализацию патологических рентгенологических изменений.

В нашей выборке КТ легких проведена 21 из 22 пациентов. Ввиду отсутствия технической возможности данное исследование не проведено одному из пациентов, в случае которого диагностика ОП проведена на основании данных посмертного гистологического исследования. У остальных пациентов КТ являлась ключевым исследованием, подтверждающим течение ОП на основании наличия типичных КТ-изменений. В анализ включались данные КТ легких, проведенной в момент манифестации заболевания.

В нашем исследовании характерными для ОП КТ-изменениями явились:

1) наличие множественных двусторонних инфильтративных изменений (рисунок 7);

2) субплевральное и/или перибронховаскулярное расположение очагов инфильтрации;

3) наличие воздушных бронхограмм в очагах инфильтрации (рисунок 7);

4) наличие уплотнений по типу «матового стекла»;

5) наличие небольших трапециевидных сублеврально расположенных инфильтративных изменений без воздушной бронхограммы (рисунок 8);

6) наличие обратного признака Гало (рисунок 9).

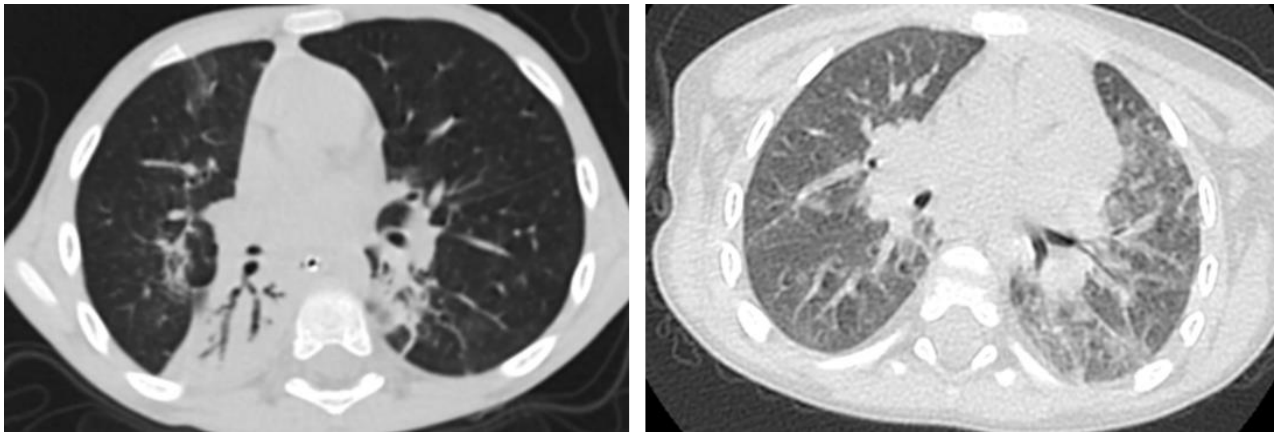


**Рисунок 7.** Двусторонние субплеврально расположенные очаги консолидации легочной ткани с воздушной бронхограммой в сочетании с участками уплотнения по типу «матового стекла»

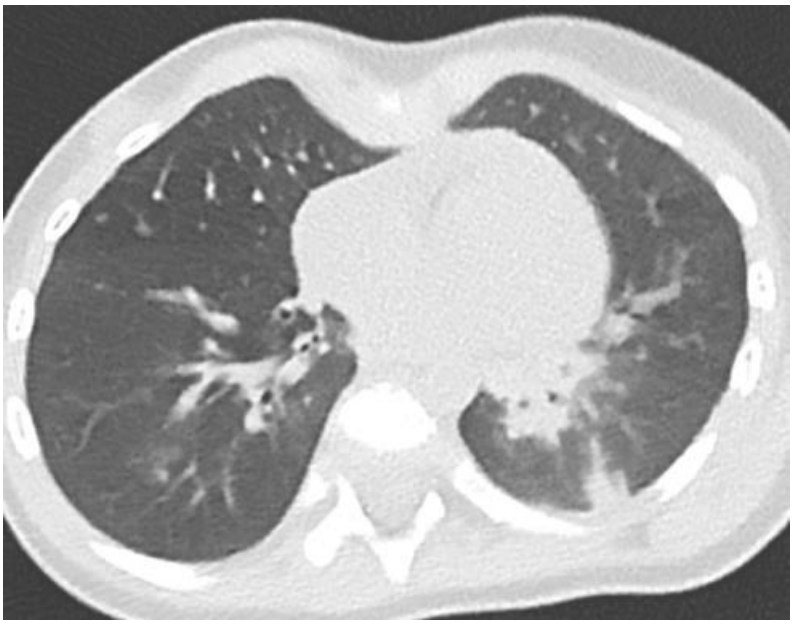


**Рисунок 8.** КТ-картина ОП у мальчика 4 мес. с ПИОП: субплевральное трапециевидное затенения без воздушной бронхограммы.

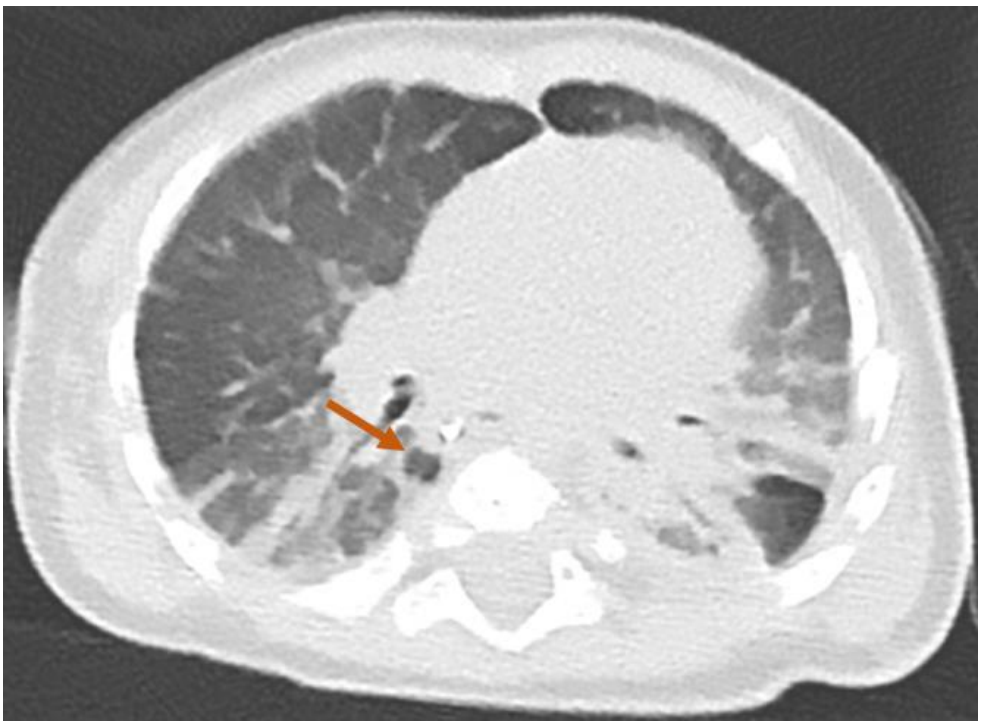


**Рисунок 9.** КТ-картина у девочки 1 года с аспирационным вариантом ОП, обратный признак Гало (оранжевая стрелка).

Множественные инфильтративные изменения по данным КТ легких описаны для 21 пациента (100%), преимущественно субплевральное расположение очагов инфильтрации зафиксировано для 20 (95%) пациентов, у 1 пациента с ТКМ-ассоциированным вариантом ОП инфильтративные изменения локализовались преимущественно перибронховаскулярно. Стоит отметить, что участки консолидации легочной ткани часто характеризовались неравномерной плотностью. У 20 (95%) пациентов определена двусторонняя локализация инфильтративных изменений. Воздушные бронхограммы в инфильтративных очагах описаны у 19 (90%) пациентов. Наличие небольших трапециевидных субплеврально расположенных инфильтративных изменений без воздушной бронхограммы зафиксировано у 6 (29%) пациентов. Участки уплотнения по типу «матового стекла» описаны у 20 (95%) пациента, что позволяет рассматривать данный симптом как наиболее характерный для ОП. Обратный признак Гало выявлен у 11 (52%) пациентов. КТ-характеристика ОП у детей в нашей выборке представлена в таблице 29.

**Таблица 29.** КТ-характеристика ОП (n=21).

| Данные КТ | Число случаев | Доля |
|---|---|---|
| Консолидация | 21 | 100% |
| Субплевральная локализация | 20 | 95% |
| Воздушные бронхограммы | 19 | 90% |
| Множественность очагов | 21 | 100% |
| Билатеральность | 20 | 95% |
| Трапециевидные уплотнения | 6 | 29% |
| «Матовое стекло» | 20 | 95% |
| Симптом «атолла» | 11 | 52% |

Наличие у всех наблюдавшихся пациентов типичного КТ-паттерна (сочетание множественных инфильтративных очагов с участками уплотнения по типу «матового стекла») связано с наличием критерия включения на основании КТ-данных. В 1 случае в КТ-картине пациента на фоне участков консолидации и участков уплотнения по типу «матового стекла» наблюдалось формирование множественных легочных булл (рисунок 10), что не характерно для ОП, в связи с чем данному пациенту была проведена диагностическая биопсия легочной ткани, результаты которой являлись решающими для постановки диагноза ОП.

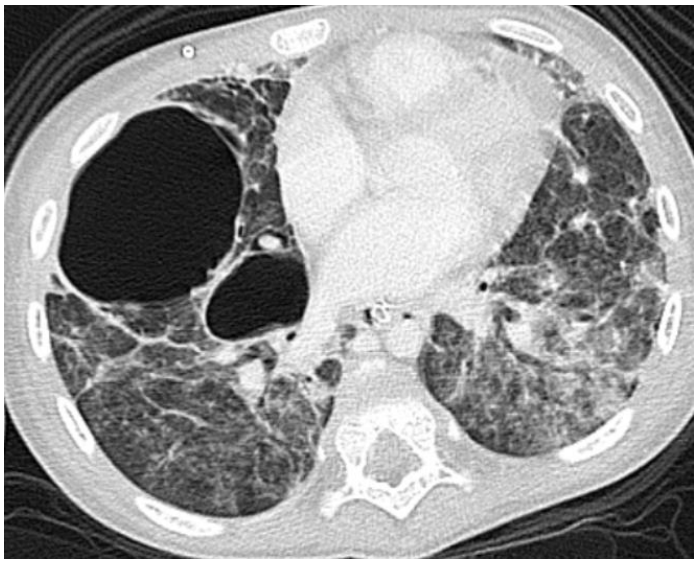


**Рисунок 10.** Легочные буллы на фоне инфильтративных изменений в легких и участков уплотнения по типу «матового стекла» у пациентки 8 лет с аспирационным вариантом ОП.

Во всех остальных случаях КТ-картина пациентов была типичной, что в сочетании с наличием характерной клинической картины антибиотикорезистентности позволяло начать ОП-специфическую терапию. Положительная динамика КТ-изменений на фоне терапии ГКС представлена на рисунке 11.

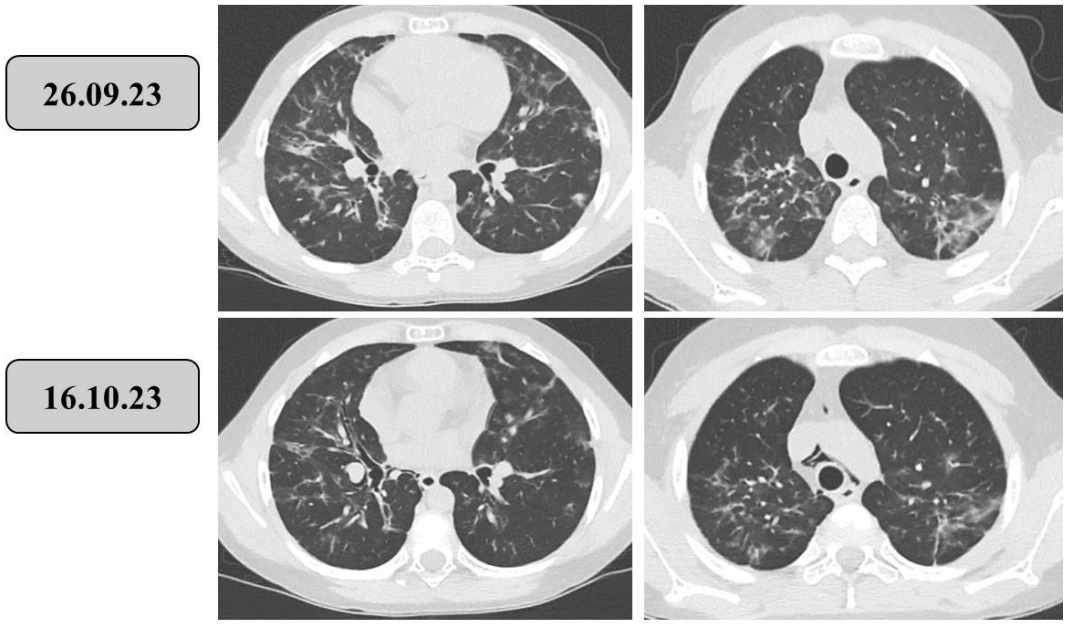



**Рисунок 11.** Положительная КТ-динамика в виде регресса инфильтративных изменений у пациента с посттрансплантационным вариантом ОП. 26.09.23 – до терапии; 16.10.23 – через 20 дней после начала терапии ГКС.

### 3.2.6. Терапия и исход

Стартовая антибиотикотерапия, применявшаяся у 20 из 22 пациентов, оказалась неэффективной в 19 (95%) случаях. У одного пациента наблюдалось некоторая положительная динамика (снижение маркеров воспаления) при общем сохранении клинической и КТ-симптоматики. Данные результаты позволяют рассматривать неэффективность антибиотикотерапии как один из возможных диагностических критериев ОП.

Терапия ГКС применялась у 21 из 22 участников. В одном случае заболевание было диагностировано посмертно по данным аутопсии. Положительный эффект терапии ГКС наблюдался в 21 случае, срок наступления видимой положительной динамики клинического состояния

составил от 3 до 20 дней (Me 7 [7; 7,75] дней). Рентгенологическая динамика пациентов на фоне терапии ГКС представлена на рисунках 11,12 и 16. Сопутствующая терапия азитромицином была проведена у 8 пациентов, у 1 пациента с ОП в рамках реакции «трансплантат против хозяина» также применялась препараты группы цитостатиков в рамках терапии основного заболевания.

Респираторная поддержка в виде кислородотерапии проводилась у 11 участников (50%), из которых для 7 (32%) в динамике заболевания требовалось проведение ИВЛ. Разрешение кислородозависимости за период госпитализации произошло у 6 (27%) участников, у 5 (23%) пациентов кислородная поддержка была продолжена после выписки из стационара в рамках длительной домашней кислородотерапии с последующим регрессом кислородозависимости на фоне продолжения стероидной терапии. Информация о терапии пациентов в нашей выборке представлена в таблице 30.

**Таблица 30.** Терапия наблюдавшихся пациентов с ОП (n=22)

| **Виды терапии** | | **Число, абс.** | **Доля, %** |
|---|---|---|---|
| Медикаментозная | Системные глюкокортикостероиды | 21 | 95% |
| | Азитромицин с противовоспалительной целью | 8 | 36% |
| Респираторная терапия | Кислородотерапия | 11 | 50% |
| | В том числе ДДК | 5 | 23% |
| | ИВЛ | 7 | 32% |

В катамнезе прослежено 13 из 22 детей, продолжительность наблюдения пациентов составила от 1 месяца до 3 лет. Рентгенологический контроль проведен у 6 пациентов в диапазоне от 20 до 90 дней после начала терапии ГКС, в 6 случаях наблюдалось улучшение рентгенологической картины в виде неполного регресса патологических изменений.

Внутри нашей выборки мы наблюдали 1 летальный случай течения ОП, который развился в результате развития острого респираторного дистресс синдрома в отсутствии терапии ГКС. Данные гистологического исследования пациента представлены на рисунке 12.

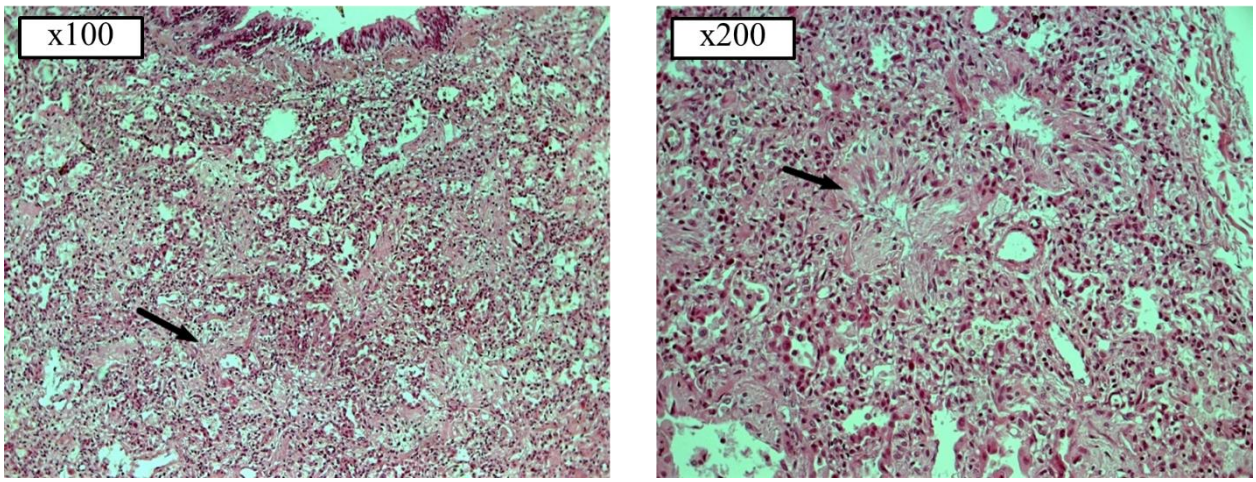



**Рисунок 12.** Данные гистологического исследования летального случая ПИОП у мальчика 9 мес. Гематоксилин эозин x100: сливающаяся грануляционная ткань с очагами фиброза альвеолярной паренхимы и формированием телец Массона (стрелка). Гематоксилин эозин x200: облитерация бронхиол (стрелка), гануляционная ткань вокруг бронхиол.

Рецидивирование заболевания наблюдалось у 3 (23%) из 13 прослеженных в катамнезе участников: 2 случая на фоне течения ГЭРБ, 1 случай ПИОП в исходе течения бактериальной пневмонии. Сведения об исходах ОП представлены в таблице 31.

**Таблица 31.** Исходы ОП у наблюдавшихся пациентов

| **Исход** | **Число, абс./общее число пациентов** | **Доля, %** |
|---|---|---|
| Улучшение | 21/22 | 95% |
| Летальный исход | 1/22 | 5% |
| Рецидивирование | 3/13 | 23% |

### 3.2.7. Особенности течения организующейся пневмонии в зависимости от этиологии

Во всех случаях ПИОП прослеживалось острое течение инфекционного заболевания с поражением легких и наличием острых и респираторных симптомов, повышения маркеров воспаления, что подтверждается данными ПЦР и ИФА диагностики. На фоне проводимой терапии происходило кратковременное улучшение состояния части детей при сохранении рентгенологических изменений и скором возобновлении острой симптоматики, что характеризует ОП-манифестацию. У половины детей при этом наблюдались референсные уровни лабораторных маркеров воспаления. Возобновление антибиотикотерапии не приводило к улучшению клинической и рентгенологической картины, возможно развитие дыхательной недостаточности. Эффективность ГКС у данных пациентов подтверждала диагноз ОП.

Аспирационный вариант ОП у 4 (18%) детей был обусловлен сопутствующей ГЭРБ, у 2 (8%) детей – дисфагии. Во всех случаях ГЭРБ-ассоциированного варианта ОП наблюдалось подострое течение заболевания без лихорадки и выраженной гипоксемии и с наличием сухих легочных хрипов, одышки и кашля, что до верификации диагноза ОП позволяло рассматривать имеющиеся у ребенка симптомы в рамках рецидивирующего течения обструктивного бронхита. Недостаточная эффективность проводимой терапии в сочетании со скорым развитием рецидива явилось основанием для проведения КТ-томографии легких, где были выявлены соответствующие ОП патологические изменения. В нашем исследовании у 3 из 4 участников данной группы отмечалось наличие субплевральных трапециевидных уплотнений, что позволяет предположить возможную специфичность данного паттерна. Таким образом, наибольшая задержка диагностики ОП характерна именно для ГЭРБ-ассоциированного варианта, в нашем исследовании средняя продолжительность постановки диагноза ОП у данной группы пациентов составила 90 дней. Также стоит отметить, что для улучшения состояния у

данной группы пациентов необходимо не только применение системных ГКС, но также непосредственно терапия ГЭРБ.

Анализ с помощью точного одностороннего критерия Фишера показал, что в группе сопутствующей инфекционной патологии преобладает острое течение ОП (таблица 32), а в группе аспирационных осложнений – подострое ($p < 0,05$) (таблица 33).

**Таблица 32.** Распределение вариантов клинической манифестации ОП у детей с ПИОП, число детей, абс. (%)

| **ПИОП** | **Всего** (n=22) | **Острое течение** (n=17) | **Подострое течение** (n=5) | **p** |
|---|---|---|---|---|
| ПИОП | 10 (45%) | 10 (45%) | 0 (0%) | p=0,039 |
| Не ПИОП | 12 (55%) | 7 (32%) | 5 (23%) | |

**Таблица 33.** Распределении вариантов клинической манифестации ОП у детей с аспирационной ОП

| **Переменные** | **Всего** (n=22) | **Острое течение** (n=17) | **Подострое течение** (n=5) | **p** |
|---|---|---|---|---|
| Аспирационная ОП | 6 (27%) | 2 (9%) | 4 (18%) | p=0,009 |
| Неаспирационная ОП | 16 (73%) | 15 (68%) | 1 (5%) | |

Течение ОП при сопутствующем наличии дисфагии у 2 участников данной подгруппы было острым с наличием фебрильной лихорадки, кашля и кислородозависимости, а также сопровождалось повышением лабораторных маркеров воспаления, что позволяло первоначально трактовать данным симптомокомплекс в рамках аспирационной пневмонии. У одного участника диагноз ОП был предположен на основании антибиотикорезистентности заболевания, а также наличия характерных КТ-изменений, улучшение состояния пациента после назначения терапии ГКС наступило в течение 7 дней, что окончательно подтверждало течение ОП у пациента. У второго пациента данной подгруппы КТ-картина заболевания не являлась типичной ввиду наличия легочных булл. Сохранение лихорадки и кислородозависимости на фоне нескольких антибактериальных курсов

привело к проведению биопсии легкого у данного пациента, где гистологически были выявлены ОП-характерные изменения. Назначение ГКС привело к улучшению состояния пациента.

Внутри нашей выборки мы наблюдали 1 случай ОП на фоне течения смешанного заболевания соединительной ткани. Поражение легких было выявлено в момент манифестации основного заболевания, стартовая ГКС-терапия приводила к улучшению клинического состояния пациента при сохранении и даже прогрессировании поражения легких (рисунок 13).

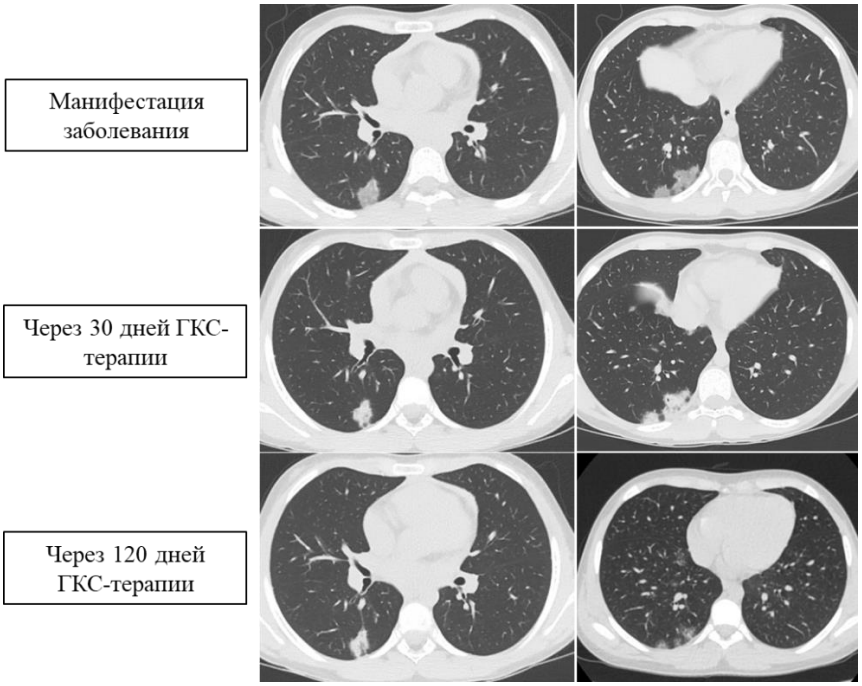



**Рисунок 13.** Динамика КТ-изменений пациентки 13 лет с ОП на фоне течения смешанного заболевания соединительной ткани. Множественные субплевральные очаги консолидации легочной ткани справа. Частичное разрешение очагов через 120 дней терапии. В катамнезе – полный регресс изменений через 1 год терапии.

В случае пациентки со смешенным заболеванием соединительной ткани мы наблюдали одностороннее многоочаговое поражение легких с типичных субплевральным расположением. Поражение легких данной пациентки после первичного улучшения состояния протекало бессимптомно, полное рентгенологическое разрешение очагов отмечено после 1 года терапии.

В рамках криптогенного варианта ОП мы рассматриваем 3 случая в нашей выборке. Во всех случаях мы наблюдали развитие заболевания у

соматически здоровых детей в возрасте до 2 лет. Течение заболевания во всех случаях было острым, кислородозависимость развилась у 2 пациентов, один из которых требовал проведения ИВЛ. КТ-паттерн заболевания был типичный, на фоне ГКС терапии улучшение состояния происходило в течение 7 дней.

В нашей выборке также присутствуют единичные наблюдения ОП в рамках ПЛАВЭС, а также в рамках реакции «трансплантат против хозяина». В случае ПЛАВЭС ухудшение состояния было резким, требовалось проведение ИВЛ, наблюдался типичный КТ-паттерн поражения, улучшение состояния произошло в течении 3 дней. Случай посттрансплантационного варианта ОП характеризовался подострым течением, проявлявшимся в виде одышки без лихорадки и кислородозависимости. Диагноз заболевания установлен через 30 дней от первичной манифестации симптомов. КТ-картина характеризовалась преимущественно перибронховаскулярным расположением очагов инфильтрации (рисунок 14). На фоне терапии ГКС улучшение состояния наблюдалось через 1 неделю, частичное разрешение КТ-поражений через 1 месяц.

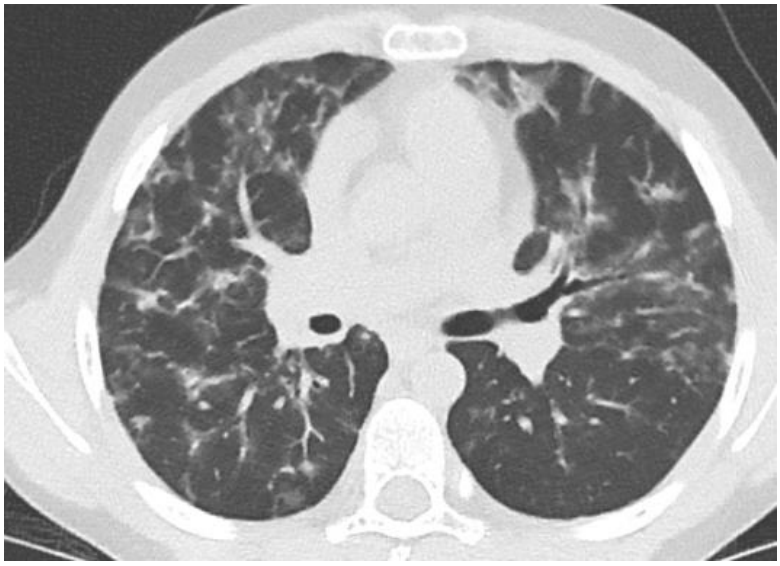


**Рисунок 14.** КТ-паттерн у пациента с посттрансплантационным вариантом ОП: множественные билатеральные перибронховаскулярно расположенные очаги инфильтрации в сочетании с участками уплотнения по типу «матового стекла»

В качестве иллюстрации течения ОП у детей в данной работе демонстрируется клиническое наблюдение пациента с классическим случаем постинфекционного варианта течения заболевания.

***Клинический случай.***

Мальчик А. 7 лет, госпитализирован в стационар с диагнозом «Внебольничная пневмония» с жалобами на кашель, фебрильную лихорадку, боли в животе в течение 3-х дней. Известно, что в семье у сестры и матери зафиксирована подтвержденная микоплазменная инфекция. Из анамнеза известно, что ребенок родился на 34 неделе гестации, хронических заболеваний нет. Перенесенные заболевания: инфекционный мононуклеоз (2020 год), Covid-19 (2020 год), ветряная оспа (2021 год). В стационаре у ребенка также было подтверждено течение микоплазменной инфекции. Через 4 дня на фоне проводимой антибактериальной терапии отмечено ухудшение состояния ребенка за счет появления одышки, учащенного затрудненного дыхания, гипоксемии.

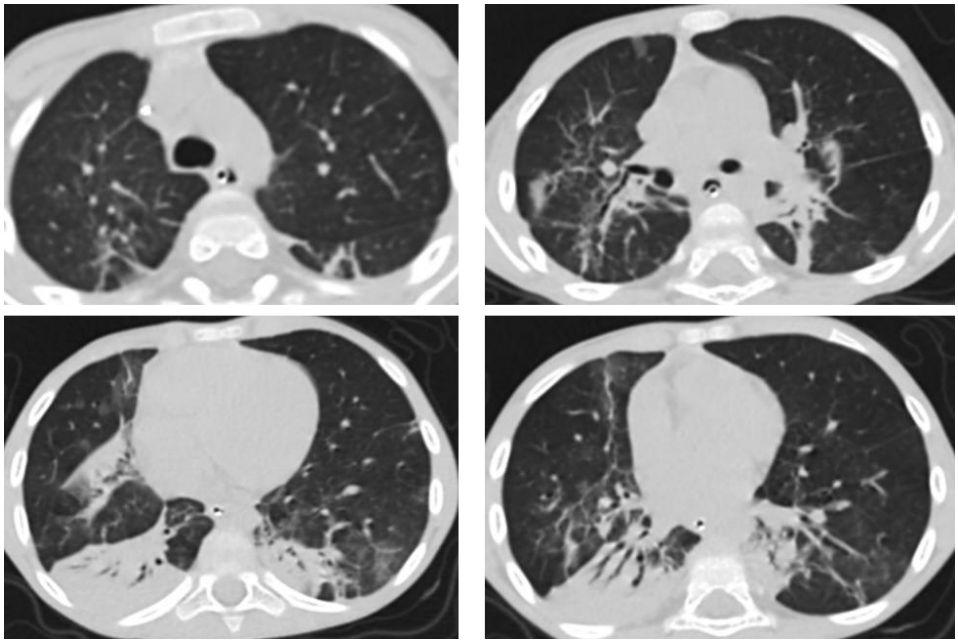
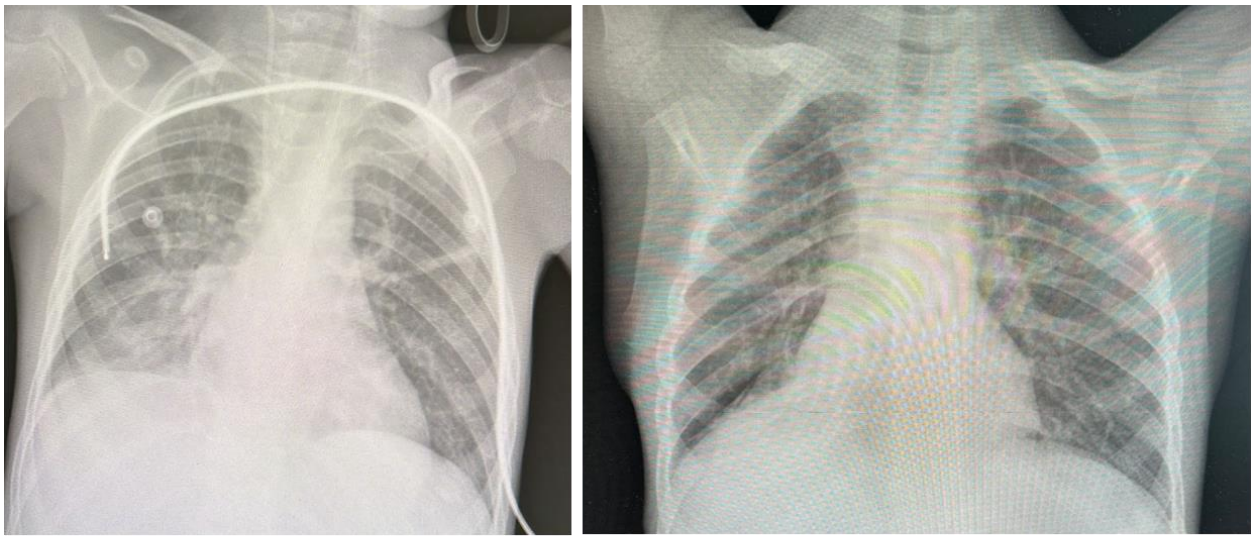


**Рисунок 15.** КТ-картина пациента А. в острой фазе ОП: множественные билатеральные субплеврально и перибронховаскулярно расположенные участки консолидации легочной ткани с наличием воздушных бронхограмм в сочетании с участками уплотнения по типу «матового стекла», симптом «атолла».

По данным КТ ОГК: картина правосторонней полисегментарной пневмонии с субтотальным поражением в нижней доле, выпот в плевральных полостях, больше справа, минимальный выпот в полости перикарда (рисунок 15). В связи с продолжающимся ухудшением состояния ребенок переведен в ОРИТ, где получал респираторную поддержку в виде ИВЛ, антибактериальная терапия изменена на препараты группы резерва. В течение 10 дней состояние без динамики, ребенок консультирован пульмонологом, предположено течение организующейся пневмонии, начата системная терапия ГКС. Через 3 дня пациент экстубирован, отмечено прекращение лихорадки, через 5 дней наблюдалось полное разрешение кислородозависимости. Рентгенографическая динамика на фоне 7 дней терапии ГКС представлена на рисунке 16. При контрольном КТ легких отмечалось частичное разрешение патологических изменений в легких.



| **А:** через 3 дня терапии | **Б:** через 7 дней терапии |
|---|---|

**Рисунок 16.** Положительная рентгенографическая динамика в виде регресса инфильтративных изменений на фоне терапии ГКС у пациента с ПИОП в исходе респираторного микоплазмоза.

### 3.2.8. Алгоритм диагностики и ведения детей с ОП

Обобщая полученные сведения, нами предлагается возможный вариант алгоритма диагностики и ведения ОП у детей (рисунок 17).

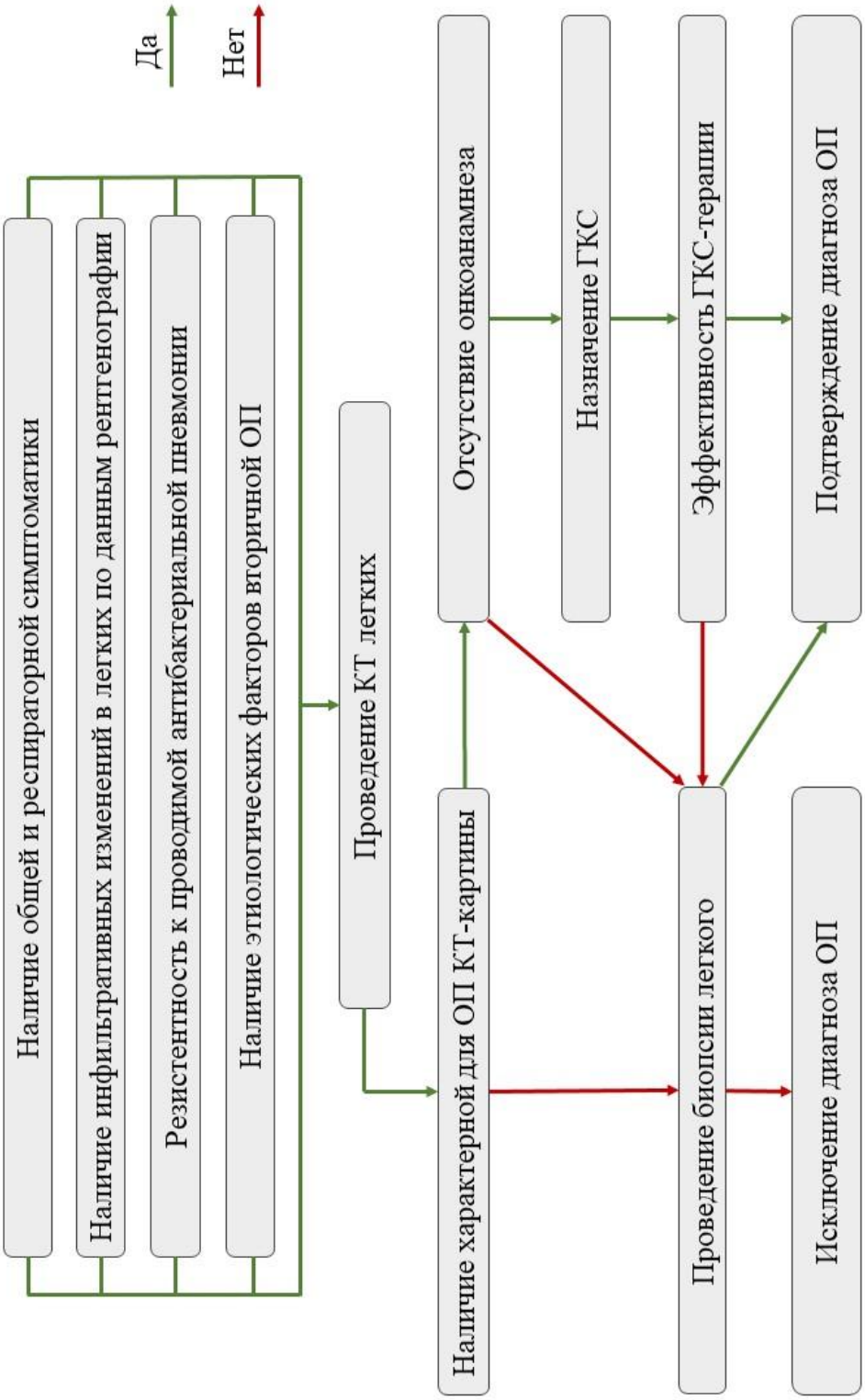



**Рисунок 17.** Алгоритм диагностики и ведения пациентов с ОП.

Согласно предлагаемой схеме, ОП следует подозревать у детей с клинико-рентгенологической картиной бактериальной пневмонии, резистентной к антибактериальной терапии. Таким детям показано проведение КТ легких с целью более детальной визуализации патологического процесса в легких. В случае наличия типичной для ОП КТ-картины показано назначение ГКС терапии с последующей оценкой эффекта в течение нескольких дней. В случае нетипичной КТ-картины показана биопсия легких, при гистологической верификации диагноза также показано назначение ГКС. Неэффективность ГКС терапии у лиц с типичной КТ-картиной заболевания также является показанием для проведения биопсии легких и верификации диагноза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОП – редкое неинфекционное заболевание легких, в основе которого лежит заполнение альвеолярных пространств полипами грануляционной ткани. Диагноз ОП у пациента может быть однозначно подтвержден данными гистологического исследования. В систематическом обзоре, являющемся первым этапом диссертационного исследования, приведены все доступные в мировой литературе по состоянию на март 2023 года педиатрические клинические наблюдения, трактуемые авторами в рамках ОП. В 35 из 42 описанных случаев диагноз был предположен или подтвержден на основании данных морфологического исследования.

Традиционный подход к диагностике ОП подразумевает необходимость гистологического подтверждения наблюдаемых при КТ ОГК изменений легочной ткани [61, 122]. Согласно накопленным сведениям о клинической и рентгенологической семиотике ОП у взрослых, данное заболевание имеет характерные общие и респираторные симптомы и паттерны, выявляемые при визуализации, что позволяет выделить в структуре ОП типичный клинико-рентгенологический паттерн. Он включает сочетание общей и респираторной симптоматики, резистентности к проведению адекватной антибактериальной терапии с наличием множественных двусторонних субплеврально расположенных инфильтративных изменений легочной ткани с воздушными бронхограммами с одновременным наличием участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла». Течение ОП в рамках типичного паттерна, встречаемое в 60% случаев, существенно сужает спектр нозологических единиц для дифференциальной диагностики заболевания, что ввиду наличия рисков, связанных с проведением биопсии легочной ткани, позволяет предполагать диагноз ОП без обязательной гистологической верификации. Это особенно актуально при работе с детьми [6, 61, 106, 122]. Эффективность терапии ГКС у данных пациентов, выражающаяся в купировании клинической симптоматики и регрессе КТ-изменений в легких, подтверждает диагноз ОП у пациента. По данным систематического обзора типичный клинико-

рентгенологический паттерн ОП наблюдался у 21 (54%) пациента из 39, имеющих сведения о клинической и КТ-картине (в 2-х случаях нет данных КТ ввиду стремительного развития летального исхода, в 1 случае данные о факте КТ не отражены в публикации) [29, 36, 37, 38, 40, 66, 69, 91, 94, 119, 121, 125, 127, 137, 138, 140, 143]. Таким образом, распространенность типичного паттерна среди детей согласуется с аналогичными данными среди взрослых пациентов (60% случаев) [122].

На основании вышеизложенных сведений в данной работе как при анализе публикаций в рамках систематического обзора, так и при формировании коллекции собственных клинических наблюдений заболевания диагноз ОП считался верифицированным в случае: 1) наличия типичного клинико-рентгенологического ОП-паттерна в сочетании с эффективностью применения системной терапии ГКС; 2) наличия соответствующего паттерна по данным гистологического исследования [10]. Таким образом, в рамках данной работы рассматриваются 42 опубликованных в мировой литературе и 22 собственных клинических наблюдения ОП, суммарно 64 педиатрических случая ОП. Сопоставление данных об ОП у детей, представленных в систематическом обзоре и полученных на нашей выборке представлено в таблице 34.

Демографическая характеристика общей выборки пациентов систематического обзора и серии собственных клинических наблюдений демонстрирует, что ОП может встречаться в любом возрасте от 0 до 18 лет. Минимальный возраст пациента с зафиксированным диагнозом ОП составил 4 месяца (мальчик с постинфекционным вариантом заболевания). Все 8 случаев ОП у детей до 1 года, являющиеся результатами собственных наблюдений пациентов, удовлетворяют выше указанным критериям верификации заболевания (в т.ч. 1 случай имеет гистологическое подтверждение по данным аутопсии), что доказывает возможность развития заболевания у детей данной возрастной группы [10].

**Таблица 34.** Клинико-рентгенологическая семиотика, половозрастное распределение, этиологическая структура, терапия и исходы ОП у детей

| **Критерий/признак** | | **Литературные данные** [19, 29, 36, 37, 38, 40, 52, 66, 68, 69, 79, 86, 91, 92, 93, 94, 96, 104, 109, 110, 111, 113, 119, 121, 125, 127, 131, 137, 138, 140, 143] | **Собственные наблюдения пациентов** |
|---|---|---|---|
| | | **Число детей, абс./доля** | **Число детей, абс. /доля** |
| **Демографическая и клиническая характеристика** | | | |
| Возрастная группа | До 1 года | 0/42 (0%) | 8/22 (36%) |
| | 1-3 года | 2/42 (5%) | 6/22 (27%) |
| | 4-6 лет | 4/42 (10%) | 2/22 (9%) |
| | 7-17 лет | 36/42 (85%) | 6/22 (27%) |
| Пол | мужской | 24/42 (57%) | 14/22 (64%) |
| | женский | 18/42 (43%) | 8/22 (36%) |
| Манифестация | Острая | 18/42 (43%) | 17/22 (76%) |
| | Подострая | 15/42 (36%) | 5/22 (24%) |
| | Бессимптомная | 9/42 (21%) | 0/22 (0%) |
| Клинические проявления | Лихорадка | 21/42 (50%) | 14/22 (64%) |
| | Кашель | 22/42 (52%) | 15/22 (68%) |
| | Кровохарканье | 1/42 (2%) | 0/22 (0%) |
| | Торакалгия | 4/42 (10%) | 0/22 (0%) |
| | Одышка | 22/42 (52%) | 22/22 (100%) |
| | Влажные хрипы / крепитация | 10/42 (24%) | 14/22 (64%) |
| **Лабораторно-инструментальная характеристика** | | | |
| Лабораторно-инструментальные признаки детского ИЗЛ-синдрома | Гипоксемия при исследовании $SpO_2$ <90% (n=42) | 12/42 (29%) | 18/22 (82%) |
| | Диффузные изменения по данным рентгенограмм и/или КТ органов грудной клетки (n=41) | 36/41 (88%) | 22/22 (100%) |
| Рентгенография ОГК | Инфильтративные изменения | 23/27 (85%) | 13/16 (83%) |

**Таблица 34.** Клинико-рентгенологическая семиотика, половозрастное распределение, этиологическая структура, терапия и исходы ОП у детей. Продолжение.

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Плевральный выпот | 3/27 (11%) | 1/16 (6%) |
| | Ателектаз | 2/27 (7%) | 0/16 (0%) |
| КТ-семиотика | Консолидация | 35/37 (95%) | 21/21 (100%) |
| | Субплевральная локализация | 28/32 (88%) | 20/21 (95%) |
| | Матовое стекло | 18/26 (69%) | 20/21 (95%) |
| | Воздушные бронхограммы | 5/12 (42%) | 18/21 (86%) |
| | Симптом «атолла» | 5/26 (19%) | 11/21 (52%) |
| | Множественность очагов | 34/36 (94%) | 21/21 (100%) |
| | Билатеральность | 28/34 (82%) | 20/21 (95%) |
| **Этиология, терапия и исходы** | | | |
| Клинико-этиологический вариант ОП | КОП | 10/42 (24%) | 3/22 (13%) |
| | ЛАОП | 11/42 (26%) | 0/22 (0%) |
| | ПИОП | 7/42 (17%) | 10/22 (45%) |
| | Пост ТКМ | 5/42 (12%) | 1/22 (5%) |
| | Диффузные заболевания соединительной ткани | 3/42 (7%) | 1/22 (5%) |
| | Радиотерапия | 2/42 (5%) | 0/22 (0%) |
| | Аспирационный | 2/42 (5%) | 6/22 (27%) |
| | ВЗК-ассоциированный | 2/42 (5%) | 0/22 (0%) |
| | БА-ассоциированный | 2/42 (5%) | 0/22 (0%) |
| | Другое | 1/42 (2%) | 1/22 (5%) |
| Лечение | Стероиды | 28/42 (67%) | 21/22 (95%) |
| | Азитромицин | 9/42 (21%) | 8/22 (36%) |
| | Цитостатики | 6/42 (14%) | 0/22 (0%) |
| | Инфликсимаб | 1/42 (2%) | 0/22 (0%) |
| | Не проводилось | 6/42 (14%) | 0/22 (0%) |
| Исход | Выздоровление | 36/42 (86%) | 21/22 (95%) |
| | Прогрессирование | 1/42 (2%) | 0/22 (0%) |
| | Рецидивирование | 3/31 (10%) | 3/22 (14%) |
| | Летальный | 3/42 (7%) | 1/22 (5%) |

Случаи развития ОП у детей в возрасте от 1-3 лет также описаны в мировой литературе. Два литературных и 6 собственных наблюдений формируют когорту из 8 наблюдений ОП в данной возрастной группе. При детальном рассмотрении когорты из 16 наблюдений ОП у детей в возрасте до 3 лет обращает внимание большая частота встречаемости у мальчиков (69%), а также преобладание ПИОП (50%) в этиологической структуре. Следует отметить, что в собственной серии наблюдений дети в возрасте до 3 лет составляют 63% зафиксированных случаев ОП, что вероятно связано с преимущественным ориентированием основных центров набора участников на оказание помощи детям данной возрастной группы, а не с большей частотой встречаемости ОП у лиц раннего возраста. Статистическое сравнение демографических данных между литературной и собственной выборкой представлено в таблице 35. Преобладание младших возрастных групп в собственной выборке и старшей по данным литературы подтверждено статистически.

**Таблица 35.** Сравнение групп исследования по возрасту включенных участников

| **Возрастная группа** | **Число участников** | **Литературные данные** | **Собственные данные** | **p** |
|---|---|---|---|---|
| До 1 года | 8 (12%) | 0 (0%) | 8 (36%) | p<0,001 |
| 1-3 года | 8 (12%) | 2 (5%) | 6 (27%) | p=0,010 |
| 4-6 лет | 6 (9%) | 4 (10%) | 2 (9%) | p=0,955 |
| 7-17 лет | 42 (66%) | 36 (86%) | 6 (27%) | p<0,001 |

Описанные возрастные различия связаны с особенностями включения участников в группы исследования. Группа систематического обзора состоит из случаев ОП, зафиксированных в разных мировых центрах, что делает ее более подходящей для эпидемиологической оценки. По данным систематического обзора наблюдается преимущественная встречаемость ОП у детей старшего возраста и подростков, что вероятно является более точным отражением возрастного распределения заболеваемости для данного

заболевания у детей. Среди детей в возрасте старше 7 лет (суммарно 42 наблюдения) отмечается практически равная гендерная пропорция (доля мальчиков 57%), что позволяет рассматривать мужской пол и связанные с ним анатомо-физиологические особенности развития дыхательной системы как фактор риска ОП только у детей грудного и раннего возраста. К ним можно отнести узость бронхов и отсутствие коллатеральной вентиляции альвеол [2].

Клиническая картина ОП, описанная для педиатрических случаев в литературе, а также зафиксированная у пациентов в нашей выборке соответствует представлениям о симптоматике ОП для взрослых. Для ОП характерно симптоматическое течение, как среди литературных, так и среди собственных наблюдений. Отмечается преобладание острого варианта течения заболевания над подострым, что сближает клиническую картину ОП с клиникой бактериальной пневмонии. Основными симптомами заболевания являются: лихорадка, одышка, кашель, у половины пациентов зафиксированы хрипы в легких. Развитие БЭН зафиксировано в 17% литературных наблюдений (1 из 6 описаний с представленной оценкой данного параметра) и для 32% случаев нашей выборки (7 из 22). Стоит отметить, что при подостром течении заболевания у пациентов нашей выборки отмечались только сухие хрипы, зафиксированные для всех 5 детей, что, вероятно, является особенностью данного варианта ОП. Данные о характере хрипов в литературных случаях представлены разрознено, что не позволяет сравнить описанное наблюдение с данными систематического обзора.

Бессимптомное течение ОП у детей также возможно, на момент проведения систематического обзора зафиксировано 9 подобных наблюдений. Во всех случаях диагноз был поставлен по результатам диагностической биопсии легких ввиду обнаружения инфильтративных изменений на КТ. Следует отметить, что во всех случаях выявленный КТ-паттерн не являлся типичным для ОП. В 6 случаях проведение КТ было плановым в рамках динамического наблюдения лиц с сопутствующим онкоанамнезом, для 3 пациентов обнаружение очагов было случайным. Существование подобных «случайных»

ОП-находок позволяет предположить, что часть бессимптомных случаев остается недиагностированной. В нашей выборке детей с бессимптомным течением ОП зафиксировано не было в связи с критериями включения.

В рамках нерентгенологического лабораторно-инструментального обследования полнота представленных в мировой литературе данных позволяли оценить следующие параметры: уровень сатурации кислорода в периферической крови (SpO2) и повышение маркеров воспаления по данным анализов крови (лейкоцитоз / нейтрофилез / повышение СРБ). Данные сатурации представлены в 20 литературных наблюдениях, полученных в том числе у 2 пациентов с бессимптомным течением, частота гипоксемии в данной выборке составляет 60% (или 66%, если рассматривать только 18 пациентов с симптоматическим течением ОП), что сопоставимо с 59% частотой гипоксемии нашей выборки. Стоит отметить, что среди литературных наблюдений половина (6 из 12) пациентов с гипоксией имела подострое течение заболевания, в то время как в нашей выборке у пациентов с подострым течением ОП гипоксемия не была зафиксирована. Таким образом, развитие гипоксемии при подостром течении ОП следует считать возможным. Острое течение ОП при отсутствии гипоксемии встречается в обеих выборках и составляет сопоставимые 38% (3 из 8) и 44% (4 из 9) от всех случаев ОП.

Данные анализов крови представлены у 21 пациента из собственной выборки, повышение лабораторных маркеров воспаления отмечено в 43% случаев (или 47%, если рассматривать только 19 пациентов с симптоматическим течением ОП), в нашей выборке отмечается большая частота воспалительной реакции крови при ОП, составляющая 63%, что вероятно связано с большей долей пациентов с острым течением ОП. При совместном рассмотрении выборок повышение лабораторных маркеров воспаления при остром течении заболевания отмечается в 60%, что несколько чаще, чем при подостром течении – 45%. Вероятно, повышение маркеров воспаления связано не столько с развитием ОП, сколько характеризует «стартовое» заболевание (например, ОП после перенесенной инфекции

нижних дыхательных путей, пневмонии). Таким образом, наличие повышенных лабораторных маркеров воспаления не может являться критерием, исключающим течение ОП.

Рентгенологическая визуализация является наиболее информативным исследованием в диагностике ОП у детей. Данные обзорной рентгенографии представлены для 47 случаев (30 литературных описаний, включая 2 случая с отражением только самого факта наличия исследования без указания находок, и 15 собственных наблюдений). Для большинства пациентов наличие поражения легких первично фиксируется именно при данном типе исследования. Отсутствие данных обзорной рентгенографии у 7 пациентов нашей выборки в 5 случаях связано с ретроспективным характером включения пациентов и утерей соответствующих данных, и лишь только в 2-х случаях с первичным проведением КТ-легких ввиду отягощенного онкоанамнеза или в рамках планового КТ-исследования легких пациента с ревматологическим заболеванием. Для литературных наблюдений оценить причины отсутствия данных обзорной рентгенографии не представляется возможным.

Оценка КТ была проведена у 39 литературных и 21 собственного клинического случая ОП у детей. Отсутствие КТ легких для 2 литературных наблюдений связано с стремительным развитием летального исхода с последующей диагностикой заболевания по данным аутопсии, в нашей выборке также представлен 1 случай посмертной диагностики ОП, прижизненное проведение КТ не было осуществлено в связи с тяжестью состояния пациента. Для еще одного литературного случая причину отсутствия КТ установить невозможно.

Наличие инфильтративных изменений является основным рентгенологическим признаком ОП, зафиксированным для 90% литературных и 80% собственных наблюдений по данным обзорной рентгенографии и 95% литературных и 100% собственных наблюдений по данным КТ легких. В большинстве случаев очаги консолидации легочной ткани являются достаточно крупными, что объясняет возможность их обнаружения на

обзорной рентгенографии ОГК и сближает рентгенологическую картину ОП с картиной бактериальной пневмонии. Очаги консолидации легочной ткани при ОП в большинстве наблюдений являются множественными (94% и 100% для литературных и собственных наблюдений, соответственно), билатериальными (82% и 95% для литературных и собственных наблюдений, соответственно), субплеврально расположенными (88% и 95% для литературных и собственных наблюдений, соответственно) с наличием воздушной бронхораммы (42% и 86% для литературных и собственных наблюдений, соответственно). Релокализация патологических изменений легких в отсутствии терапии как описана для литературных, так и выявлена среди наших случаев, что позволяет рассматривать данный признак как характерный для течения ОП [7, 111]. Статистическое сравнение КТ-признаков пациентов из литературной и собственной выборок представлено в таблице 36.

При сопоставлении собственных и литературных наблюдений следует отметить, что большинство случаев в нашей когорте являлись включенными по критерию наличия типичной ОП картины по данным КТ (95% наблюдений), в то время как среди литературных наблюдений типичная КТ-картина зафиксирована лишь в 42% (18 из 43) случаев. Таким образом, очаги консолидации с наличием воздушной бронхограммы являются характерными именно для типичной КТ-картины. Участки уплотнения по типу «матового стекла» также более характерны для типичного ОП-паттерна, они описаны в 95% собственных и 69% литературных наблюдений. Одновременное сочетание очагов консолидации и участков уплотнения по типу «матового стекла» зафиксировано для 95% собственных и 33% литературных описаний. Обратный признак Гало, традиционно считающийся характерным для ОП, описан в 19% литературных и 43% собственных наблюдениях, что также определяет данный признак как соответствующий типичному паттерну.

**Таблица 36.** Результаты статистического сопоставления данных КТ легких между данными систематического обзора и результатами собственных наблюдений.

| Переменные | Число участников | Литературные данные | Собственные данные | p |
|---|---|---|---|---|
| Консолидация | 56 (88%) | 35 (83%) | 21 (95%) | p=0,164 |
| Субплевральная локализация | 48 (75%) | 28 (67%) | 20 (91%) | p=0,033 |
| Матовое стекло | 38 (59%) | 18 (43%) | 20 (91%) | p<0,001 |
| Воздушные бронхограммы | 23 (36%) | 5 (12%) | 18 (82%) | p<0,001 |
| Симптом «атолла» | 16 (25%) | 5 (12%) | 11 (50%) | p=0,001 |
| Множественность очагов | 55 (86%) | 34 (81%) | 21 (95%) | p=0,113 |
| Билатеральность | 48 (75%) | 28 (67%) | 20 (91%) | p=0,033 |

В нашей выборке у 6 пациентов (27%) при анализе КТ-картины было зафиксировано наличие небольших трапециевидных субплеврально расположенных очагов консолидации легочной ткани. ОП у всех пациентов, для которых мы наблюдали данных паттерн, была диагностирована отсрочено, у пациентов имелось длительное течение заболевания. Согласно литературным представлениям данных очаги могут соответствовать участкам фиброза легочной ткани, развивающегося при длительном поражении в отсутствии терапии [1]. Тем не менее, для 1 наблюдавшегося пациента установлено разрешение данных КТ-изменений, что нехарактерно для фиброза. Таким образом, морфологическая верификация данного феномена требует дальнейшего изучения.

Обсуждая КТ-диагностику ОП, стоит помнить, что отсутствие какого-либо признака не может исключать течение заболевания. Так, единичные случаи одностороннего поражения представлены как среди литературных наблюдений, так и в нашей выборке. Изолированная консолидация легочной ткани может быть представлена в виде множественных крупных узлов (8 литературных описаний), множественных мелких узелков (4 литературных описания), единичного очага консолидации легочной ткани (2 литературных

описания). Следует отметить, что оба пациента с поражением в виде единичного очага имели симптоматическое течение заболевания. Случаи изолированного поражения легких в виде участков уплотнения по типу «матового стекла» также описаны в литературе (2 случая).

По данным КТ ОГП у детей с ОП также обнаруживались нетипичные изменения. Например, наличие бронхоэктазов зафиксировано у 3 участников в выборке систематического обзора, при этом участники не могут быть объединены по критерию возраста или этиологического варианта ОП [38, 86, 140]. Также у 4 пациентов описаны полости кавитации в легких, традиционно считающиеся более характерными для специфического процесса в легких, в одном случае кавитация описана в сочетании с ателектатическим поражением легкого [25, 42, 92, 113]. В нашей выборке у 2 пациентов зафиксировано наличие легочных кист и булл. Также у 2 наших и 2 литературных случаев, характеризующихся острым течением, описано появление плеврального выпота [92, 119]. Таким образом, при ОП возможна гетерогенность КТ-картины и появление нехарактерных признаков не может исключать наличие заболевания.

Структура этиологических вариантов ОП, наблюдаемая у детей, в целом, соответствует возможным вариантам вторичной ОП, описанным у взрослых. Статистическое сопоставление этиологической структуры ОП у детей в нашей выборке и внутри выборки систематического обзора представлены в таблице 37. Лекарственно-ассоциированный, постинфекционный, ОП на фоне системного заболевания, ОП на фоне трансплантации костного мозга, являющиеся наиболее распространенными вариантами среди взрослых, также оказались наиболее часто встречающимися в анализируемых нами выборках. Так, постинфекционную ОП наблюдали в 17% случаев систематического обзора и у 45% пациентов нашей выборки, посттрансплантационный вариант у 12% и 5%, а ассоциированную с системными заболеваниями у 7% и 5%, соответственно.

**Таблица 37.** Результаты статистического сопоставления этиологической структуры ОП у детей между данными систематического обзора и результатами собственных наблюдений.

| Переменные | Все | Литературные данные | Собственные данные | p |
|---|---|---|---|---|
| КОП | 13 (20%) | 10 (24%) | 3 (14%) | p=0,337 |
| ЛАОП | 11 (17%) | 11 (26%) | 0 (0%) | p=0,008 |
| ПИОП | 17 (27%) | 7 (17%) | 10 (45%) | p=0,013 |
| Пост ТКМ | 6 (9%) | 5 (12%) | 1 (5%) | p=0,337 |
| Диффузные заболевания соединительной ткани | 4 (6%) | 3 (7%) | 1 (5%) | p=0,683 |
| Радиотерапия | 2 (3%) | 2 (5%) | 0 (0%) | p=0,298 |
| Аспирационный | 8 (12%) | 2 (5%) | 6 (27%) | p=0,010 |
| ВЗК-ассоциированный | 2 (3%) | 2 (5%) | 0 (0%) | p=0,298 |
| БА-ассоциированный | 2 (3%) | 2 (5%) | 0 (0%) | p=0,298 |
| Другое | 2 (3%) | 1 (2%) | 1 (5%) | p=0,636 |

Большая частота постинфекционной ОП среди наших участников (p=0,013) с учетом возрастного сдвига выборки в сторону младшего возраста позволяет предположить большую характерность данного варианта для детей раннего возраста. Аналогичный вывод можно сделать относительно аспирационного варианта ОП, зафиксированного для 27% наших и всего 5% литературных наблюдений (p=0,010). Для данного этиологического варианта ОП было характерно подострое течение заболевания. Среди литературных наблюдений, в свою очередь, значительно чаще описан лекарственно-ассоциированный вариант ОП (26% против 0%, p=0,008), что может быть объяснено возрастными особенностями выборок, а также профилем учреждений, в которых производился набор участников нашей выборки. Также представлены единичные наблюдения ОП на фоне ВЗК, бронхиальной астмы, синдрома Эванса, ПЛАВЭС [19, 38, 93, 104, 127]. В рамках криптогенного варианта ОП трактуются 24% литературных и 13% описанных нами случаев заболевания. Таким образом, большая часть случаев ОП у детей являются вариантами вторичной ОП.

Согласно систематическому обзору, в большинстве случаев в терапии ОП применялся стандартный подход в виде применения системных ГКС в течении

6 месяцев с постепенным снижением дозы, эффективная в 86% случаев. Внутри нашей выборки все пациенты (кроме летального случая с посмертной диагностикой заболевания) также получали терапию системными стероидами, эффективность терапии составила 100%. Таким образом, рекомендуемый подход к терапии ОП можно считать эффективным при применении у детей.

Макролиды также применялись в терапии ОП у детей как среди литературных случаев, так и внутри нашей выборки. У наблюдавшихся нами пациентов макролиды назначались в случаях достаточной эффективности терапии ГКС в течение 7 дней (8 случаев (36%)). В систематическом обзоре применение макролидов описано также описано в комплексе с основной терапией, только в 1 случае применена монотерапия азитромицином с положительным эффектом [113]. В целом, в настоящее время в мире не накоплено достаточно сведений, позволяющих оценить эффективность макролидов в рамках монотерапии ОП. Так, по данным направленного систематического обзора описано 20 случаев монотерапии макролидами среди взрослых пациентов. Четыре пятых пациентов (16 случаев) были излечены с помощью макролидов через 3–14 месяцев, однако улучшение заняло больше времени, чем при применении глюкокортикоидов. У одной пятой пациентов (4 случая) не было улучшения после лечения макролидами в течение 1 месяца, и им пришлось перейти на лечение ГКС [105].

Успешное применение биологической и цитостатической терапии описано в единичных случаях по данным систематического обзора, что не позволяет однозначно говорить об эффективности подхода ввиду недостаточного количества наблюдений, однако позволяет рассматривать данные группы препаратов в качестве альтернативной терапии ОП при неэффективности применения ГКС и макролидов. Также описано применение выжидательной тактики для 7 пациентов с бессимптомным течением заболевания, среди которых у двоих рентгенологические изменения сохранялись в течение года (далее пациенты не прослежены), у остальных наблюдалось самостоятельное разрешение очагов. Таким образом, для

бессимптомных пациентов возможно рассмотрение наблюдения в динамике в течение некоторого времени с последующим рентгенологическим контролем. ОП у детей характеризуется благоприятным течением, выздоровление зафиксировано для 86% литературных и 95% наших случаев заболевания. Летальность не превышает 10% и связана с тяжелым течением основного заболевания. Частота рецидивирования составила 10% среди литературных и 14% среди нашей выборки, что меньше ожидаемой. Возможно, это связано с недостаточным сроком прослеживания пациентов.

## ВЫВОДЫ

1. Согласно систематическому обзору (n=42), организующаяся пневмония встречается у детей, чаще в возрасте старше 7 лет (соотношение мальчики : девочки 1,3:1). В этиологической структуре преобладают криптогенная организующаяся пневмония (24%), постинфекционный (17%) и лекарственно-ассоциированный варианты организующейся пневмонии (26%).

2. По данным систематического обзора клиническая картина организующейся пневмонии у детей (n=42) характеризуется острым (43%) или подострым (36%) началом, лихорадкой (50%), кашлем (52%), одышкой (52%), влажными хрипами в легких (24%), гипоксемией (24%). Типичным КТ-паттерном заболевания является наличие множественных (94%) субплеврально расположенных (88%) очагов консолидации легочной ткани (95%) в сочетании с участками «матового стекла» (69%). 2/3 детей получают терапию системными глюкокортикостероидами, заболевание характеризуется выздоровлением в 86% случаев.

3. Среди 22 наблюдавшихся больных соотношение мальчики : девочки составило 1,8 : 1, преобладали дети грудного (36%) и раннего (27%) возраста. В структуре всех госпитализированных пациентов многопрофильного педиатрического стационара города Москвы в 2014-2023 гг. доля больных организующейся пневмонией составила 0,0014‰.

4. Организующаяся пневмония у 22 наблюдавшихся детей в большинстве случаев развилась в исходе респираторной инфекции (45%). Другими этиологическими факторами организующейся пневмонии были аспирация (27%), диффузные заболевания соединительной ткани (5%), трасплантация костного мозга (5%), поражение легких, ассоциированное с вейпом и электронными сигаретами (5%), у 13% детей была диагностирована криптогенная организующаяся пневмония.

5. У наблюдавшихся пациентов организующаяся пневмония характеризовалась острым (76%) или подострым (24%) началом, сопровождаясь кашлем (91%), одышкой (100%), лихорадкой (64%), влажными

хрипами/крепитацией (64%), сухими свистящими хрипами (41%). КТ-изменения были представлены множественными (100%) субплеврально расположенными (95%) зонами консолидации легочной ткани, часто с наличием воздушной бронхограммы (90%) в сочетании с зонами «матового стекла» (95%). У 52% больных было зафиксировано наличие симптома «атолла», у 29% детей – трапециевидных участков консолидации легочной ткани без воздушной бронхограммы. На фоне проводимой терапии системными глюкокортикостероидами изменения регрессировали. Постинфекционная организующаяся пневмония чаще характеризуется острым течением (во всех 10 случаях), постаспирационная – подострым (2 ребенка – острое течение, 4 – подострое, $p < 0,05$).

6. Наблюдавшиеся пациенты с организующейся пневмонией требовали респираторной поддержки в виде искусственной вентиляции легких (32%), кислородотерапии (50%), в том числе длительной домашней кислородотерапии (23%). Медикаментозная терапия организующейся пневмонии у детей включала применение системных глюкокортикостероидов (95%) и антибиотиков группы макролидов (азитромицин) с противовоспалительной целью (36%). На фоне проводимой терапии у 95% детей наступило клинико-рентгенологическое улучшение, в 5% случаев зафиксирован летальный исход.

7. Диагностика организующейся пневмонии у детей возможна в случае наличия характерной клинической симптоматики (наличие лихорадки, одышки, кашля) и КТ-картины заболевания (наличие множественных билатеральных субплеврально расположенных очагов консолидации легочной ткани в сочетании с лоскутами участков уплотнения по типу «матового стекла») при сопутствующей резистентности к проводимой адекватной антибиотикотерапии. Эффективность терапии системными глюкокортикостероидами подтверждает диагноз организующейся пневмонии. При неэффективности терапии системными глюкокортикостероидами показано проведение диагностической биопсии легочной ткани.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии у пациента с клинико-лабораторными и рентгенологическими признаками бактериальной пневмонии резистентности к проводимой адекватной антибактериальной терапии в дифференциально-диагностический поиск необходимо включать организующуюся пневмонию.
2. Характерной КТ-картиной организующейся пневмонии следует считать наличие множественных билатеральных субплеврально расположенных участков консолидации легочной ткани с наличием воздушных бронхограмм в сочетании с участками уплотнения по типу «матового стекла».
3. Для терапии организующейся пневмонии у детей рекомендовано назначение преднизолона продолжительностью не менее 6 месяцев со стартовой дозы 0,75 мг/кг/сут с ежемесячным снижением.
4. Проведение биопсии легкого показано в случае наличия нехарактерной КТ-картины, подозрении на метастатическое поражение легких, а также при неэффективности терапии глюкокортикостероидами.
5. Для диагностики и ведения детей с организующейся пневмонией целесообразно использовать алгоритм, представленный на рисунке 17.

# ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ТЕМЫ

1. Формирование серий наблюдений пациентов для выявления клинических и рентгенологических особенностей этиологических вариантов организующейся пневмонии.
2. Длительное катамнестическое наблюдение пациентов с целью оценки частоты раннего и позднего рецидивирования заболевания.
3. Поиск биомаркеров и патогенетически значимых возможных генетических факторов развития организующейся пневмонии.
4. Оценка эффективности альтернативных схем применения системных глюкокортикостероидов в терапии организующейся пневмонии, оценка влияния монотерапии препаратами группы макродидов на течение организующейся пневмонии, оценка совместного применения системных глюкокортикостероидов и макролидов с целью снижения частоты рецидивирования заболевания.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ


1. Аверьянов, А. В. Редкие заболевания легких: диагностика и лечение / Аверьянов, А. В., Лесняк, В. Н., Коган, Е. А. – Москва : ООО "Издательство “Медицинское информационное агенство,” 2016. – 248 С.
2. Бойцова, Е. В. Трудности дифференциальной диагностики облитерирующего бронхиолита и бронхиальной астмы у ребенка с бронхолегочной дисплазией в анамнезе : клиническое наблюдение / Бойцова Е. В., Овсянников Д. Ю. // Трудный пациент. – 2019. – Т. 1-2. – № 17. – С. 51-55.
3. Бойцова, Е. В. Хронические бронхиолиты у детей и подростков / Бойцова Е. В., Овсянников Д. Ю. // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2014. – Т. 93. – № 3. – Р. 118-124.
4. Есипова, И. К. Вопросы патологии хронических неспецифических воспалений легких / Есипова, И. К. – Москва : Медгиз, 1956. – 212 С.
5. Илькович, М. М. Диффузные паренхиматозные заболевания легких / Илькович, М. М. – Санкт-Петербург : ГЭОТАР-Медиа, 2
ные маркеры бактериальной инфек- ции у детей разного возраста / Овсянников Д. Ю., Кузьменко Л. Г., Назарова Т. И. // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 1. – С. 186-192. 021. – 440 С.
6. Клинико-рентгенологические особенности организующейся пневмонии (обзор литературы, собственные клинические наблюдения) / Леншин А. В., Перельман Ю. М., Ильин А. В. [и др.] // Бюллетень. – 2019. – Т. 72. – № 2. – С. 85-102.
7. Компьютерно-томографическая и рентгенографическая семиотика организующейся пневмонии у детей / Петряйкина Е. С., Колганова Н. И., Овсянников Д. Ю. [и др.] // Практика пелиатра. – 2024. – Т. 1. – С. 4-10.
8. Овсянников, Д. Ю. Облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией у детей. / Овсянников Д. Ю., Гитинов Ш. А., Беляшова М. А. // ВРАЧ. – 2015. – № 9. – С. 2-7.

9. Овсянников, Д. Ю. Клинические и лабораторные маркеры бактериальной инфекции у детей разного возраста / Овсянников Д. Ю., Кузьменко Л. Г., Назарова Т. И. // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 1. – С. 186-192.

10. Организующаяся пневмония у детей: эпидемиология, этиологическая структура, клиническая и компьютерно- томографическая семиотика, коморбидность и терапия / Петряйкина Е. С., Колганова Н. И., Овсянников Д. Ю. [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2023. – Т. 102. – № 5. – С. 26-37.

11. Пневмосклерозы у детей / Рачинский, С. В., Середа, Е. В., Споров, О. А., Таточенко, В. К. – издательст. – Москва, 1971. – 280 С.

12. Скворцов, М. А. Патологическая анатомия важнейших заболеваний детского возраста / Скворцов, М. А. – Москва : Медгиз, 1946. – 89-121 С.

13. Современные представления об облитерирующем бронхиолите у детей / Петряйкина Е. С., Бойцова Е. В., Овсянников Д. Ю. [и др.] // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99. – № 2. – Р. 255-262.

14. Хеннеси, А. А. Анализ газов артериальной крови понятным языком / Хеннеси, А. А., Джапп, А. Д. – Практическ. – Москва, 2009. – 140 С.

15. Чурюкина, Э. В. Кожные проявления первичных иммунодефицитных состояний / Чурюкина Э. В., Кудлай Д. А. // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6. – № 2. – С. 98-104.

16. Чучалин, А. Г. Респираторная медицина : руководство : в 3 т. / под ред. А. Г. Чучалина. — 2-е изд., перераб. и доп. Том 1 / Чучалин, А. Г. – Москва : Литтерра, 2017. – 640 С.

17. Чучалин, А. Г. Респираторная медицина : руководство : в 3 т. / под ред. А. Г. Чучалина. — 2-е изд., перераб. и доп. Том 3. / Чучалин, А. Г. – Москва : Литтерра, 2017. – 465 С.

18. Эликер, Б. М. Высокоразрешающая компьютерная томография лёгких. Диагностические находки, общие закономерности, заболевания и

дифференциальный диагноз / Эликер, Б. М., Вэбб, У. Р. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 352 С.

19. (BOOP) in a child with mild-to-moderate asthma Evidence of mast cell and eosinophil recruitment / Barbato A., Panizzolo C., Amore E. S. G. D. [et al.] // Pediatr Pulmonol. – 2001. – Vol. 397. – № March 1999. – P. 394-397.

20. 2017 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups / Lundberg I. E., Tjärnlund A., Bottai M. [et al.]. – Text : electronic // Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.). – 2017. – Vol. 69. – № 12. – P. 2271-2282. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29106061/ (date accessed: 25.10.2023).

21. A case of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with reticulo-nodular shadows on the chest radiographs / Yoshino K., Kusazima K., Tanaka S. [et al.] // Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi. – 1988. – Vol. 26. – № 10. – P. 1086-1091.

22. A long-term retrospective study of patients with biopsy-proven cryptogenic organizing pneumonia / Zhou Y., Wang L., Huang M. [et al.]. – Text : electronic // Chronic respiratory disease. – 2019. – Vol. 16. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31159568/ (date accessed: 07.08.2023).

23. A survey of radiation-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia syndrome after breast-conserving therapy in Japan / Be T. A., Akamura K. N., Itsumori M. M. [et al.] // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. – 2008. – Vol. 71. – № 1. – P. 123-131.

24. Al-Saghir, A. H. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia / Al-Saghir A. H., Al-Mobeireek A. F. // Saudi Medical Journal. – 2004. – Vol. 25. – № 5. – P. 557-565.

25. Algorithmic Approach to the Diagnosis of Organizing Pneumonia: A Correlation of Clinical, Radiologic, and Pathologic Features / Cherian S. V., Patel D., Machnicki S. [et al.]. – Text : electronic // Chest. – 2022. – Vol. 162. – № 1. – P. 156. – URL: /pmc/articles/PMC9899643/ (date accessed: 10.08.2023).

26. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society / Travis W. D., King T. E., Bateman E. D. [et al.]. – Text : electronic // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2002. – Vol. 165. – № 2. – P. 277-304. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11790668/ (date accessed: 09.08.2023).

27. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias / Travis W. D., Costabel U., Hansell D. M. [et al.]. – Text : electronic // American journal of respiratory and critical care medicine. – 2013. – Vol. 188. – № 6. – P. 733-748. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24032382/ (date accessed: 25.04.2023).

28. Atoll sign: High resolution CT / Han J., Xiang H., Ridley W. E., Ridley L. J. // Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology. – 2018. – Vol. 62. – P. 17.

29. Bronchiolitis obliterans organising pneumonia associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome induced by lamotrigine / Ghandourah H., Bhanda S., Brundler M. A., Noseworthy M. // BMJ Case Reports. – 2016. – Vol. 2016. – P. 2014-2017.

30. Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia : The Clinical and Radiological Features of Seven Cases and a Review of the Literature / Flowers J., Clunie G., Burke M., Constant O. // Clin Radiol. – 1992. – Vol. 45. – № 6. – P. 371-377.

31. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: a complication of radiotherapy / Mairovitz A., Besnier M., Diot P. [et al.] // Rev Pneumol Clin. – 1997. – Vol. 53. – № 4. – P. 207-209.

32. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: the usefulness of the transbronchial biopsy as a diagnostic technic / Capdevila E., Banus E., Domingo C. [et al.] // An Med Interna. – 1994. – Vol. 11. – № 9. – P. 449-451.

33. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia / Epler G., Colby T., McLoud T. [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 1985. – Vol. 312. – № 3. – P. 152-158.

34. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) in children after allogeneic bone marrow transplantation / Mathew P., Bozeman P., Krance A. [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 1994. – Vol. 13. – № 2. – P. 221-223.

35. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia after adjuvant thoracic radiotherapy for breast cancer: a case report / Yamada K., Ogasawara T., Akita Y. [et al.] // Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. – 2001. – Vol. 39. – № 2. – P. 122-125.

36. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and chronic graft-versus-host disease in a child after allogeneic bone marrow transplantation / Kleinau I., Perez-Canto A., Schmid H. J. [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 1997. – Vol. 19. – № 8. – P. 841-844.

37. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as the pulmonary manifestation of lupus: A review of three cases / Baisya R., Devarasetti P. K., Uppin S. G. [et al.]. – Text : electronic // Lupus. – 2021. – Vol. 30. – № 2. – P. 336-341. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33103988/ (date accessed: 03.05.2023).

38. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with Evans syndrome / Máiz L., Muñoz A., Maldonado S. [et al.] // Respiration. – 2001. – Vol. 68. – № 6. – P. 631-634.

39. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia associated with polymyalgia rheumatica / Stey C., Truninger K., Marti D. [et al.] // Eur Respir J. – 1999. – Vol. 13. – P. 926-929.

40. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia due to gastroesophageal reflux / Liu J. R., Xu X. F., Zhou C. J. [et al.] // Pediatrics. – 2015. – Vol. 135. – № 6. – P. 1510-1513.

41. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in patients with autoimmune rheumatic diseases / Rojas C., Borella E., Palma L. [et al.] // Immunol Res. – 2015. – Vol. 61. – P. 97-103.

42. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in three children with acute leukaemias treated with cytosine arabinoside and anthracyclines / Battistini E., Dini G., Savioli C. [et al.] // European Respiratory Journal. – 1997. – Vol. 10. – № 5. – P. 1187-1190.

43. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia with acute respiratory insufficiency / Staudinger T., Rintelen C., Röggla M. [et al.] // Dtsch Med Wochenschr. – 1994. – Vol. 119. – № 39. – P. 1312-1316.

44. Bronchiolitis Obliterans Syndrome (BOS), Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia (BOOP), and Other Late-Onset Noninfectious Pulmonary Complications following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation / Yoshihara S., Yanik G., Cooke K. R., Mineishi S. // Biology of Blood and Marrow Transplantation. – 2007. – Vol. 13. – № 7. – P. 749-759.

45. Bronchitis obliterans associated with bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia in a child and literature review / Han Q., Shi Y., Li H. X. [et al.]. – Text : electronic // Chinese journal of pediatrics. – 2016. – Vol. 54. – № 7. – P. 523-526. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27412744/ (date accessed: 22.06.2023).

46. Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada asociada a vasculitis cutánea. Vol. 200 / Arias Marténez, N., Barbado Hernández, F. J., Linares, P. [et al.] $EN$. – Elsevier Doyma, 2000.

47. Burkhard, M. J. Kendig and Chernick's : Disorders of the Respiratory Tract in Children / Burkhard, M. J. $EN$. – 2016. – 138-190 p.

48. Cairo, M. S. Blood and blood-forming tissues / Cairo, M. S., Brauho, F. $EN$. – A.M. Rando. – New York: Graw- Hill : Pediatrics, 2003.

49. Camus, P. A novel cause for bronchiolitis obliterans organizing pneumonia : / Camus P., Nemery B. // European Respiratory Journal. – 1998. – Vol. 11. – № 2. – P. 259-262.

50. Case report Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and ulcerative colitis after allogeneic bone marrow transplantation / Baron F. A., Hermanne J., Dowlati A. [et al.] // Bone Marrow Transplant. – 1998. – № November 1997. – P. 951-954.

51. Chong, W. H. Does COVID-19 pneumonia signify secondary organizing pneumonia?: A narrative review comparing the similarities between these two distinct entities / Chong W. H., Saha B. K., Chopra A. – Text : electronic // Heart & lung : the journal of critical care. – 2021. – Vol. 50. – № 5. – P. 667-674. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34098237/ (date accessed: 25.04.2023).
52. Churg, A. Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung disease / Churg A., Wright J. L., Tazelaar H. D. // Histopathology. – 2011. – Vol. 58. – № 4. – P. 525-530.
53. Clinical analysis of 25 cases of biopsy-proven cryptogenic organizing pneumonia // $EN$. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17651607/ (date accessed: 09.08.2023). – Text : electronic.
54. Clinical Features and Management of the Disease Caused by New Coronaviral Infection (COVID-19) in Children. Version 2 / Alexandrovich Y. S., Alekseeva E. I., Bakradze M. D. [et al.] // Pediatric pharmacology. – 2020. – Vol. 17. – № 3. – P. 187-212.
55. Clinicopathologic features associated with relapse in cryptogenic organizing pneumonia / Nishino M., Mathai S. K., Schoenfeld D. [et al.]. – Text : electronic // Human pathology. – 2014. – Vol. 45. – № 2. – P. 342-351. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24342432/ (date accessed: 25.04.2023).
56. Clinicopathological findings of focal organizing pneumonia: a retrospective study of 37 cases / Huo Z., Feng R., Tian X. [et al.]. – Text : electronic // International Journal of Clinical and Experimental Pathology. – 2015. – Vol. 8. – № 1. – P. 511. – URL: /pmc/articles/PMC4348847/ (date accessed: 09.08.2023).
57. Cohen, A. J. Rapidly progressive bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. / Cohen A. J., King T. E., Downey G. P. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 1994. – Vol. 149. – № 6. – P. 1670-1675.
58. Comparison of Chest CT Findings of COVID-19, Influenza, and Organizing Pneumonia: A Multireader Study / Garrana S. H., Som A., Ndakwah G. S. [et al.]. – Text : electronic // AJR. American journal of roentgenology. – 2021. – Vol. 217. –

№ 5. – P. 1093-1102. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33852360/ (date accessed: 24.04.2023).

59. Cordier, J. F. Cryptogenic organising pneumonia / Cordier J. F. – Text : electronic // The European respiratory journal. – 2006. – Vol. 28. – № 2. – P. 422-446. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16880372/ (date accessed: 25.04.2023).

60. Cordier, J. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP). Characteristics and boundaries of an anatomo-clinical entity / Cordier J., Loire R., Peyrol S. // Rev Mal Respir. – 1991. – Vol. 8. – № 2. – P. 139-152.

61. Cottin, V. Cryptogenic organizing pneumonia / Cottin V., Cordier J. F. – Text : electronic // Seminars in respiratory and critical care medicine. – 2012. – Vol. 33. – № 5. – P. 462-475. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23001801/ (date accessed: 18.04.2023).

62. Cryptogenic and Secondary Organizing Pneumonia: Clinical Presentation, Radiological and Laboratory Findings, Treatment, and Prognosis in 56 Cases / Baha A., Yıldırım F., Köktürk N. [et al.]. – Text : electronic // Turkish Thoracic Journal. – 2018. – Vol. 19. – № 4. – P. 201. – URL: /pmc/articles/PMC6196895/ (date accessed: 09.08.2023).

63. Cryptogenic organizing pneumonia--case report / Miladinović-Djukanović N., Djoković J., Torbica N., Popević M. – Text : electronic // Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. – 2009. – Vol. 137. – № 11-12. – P. 681-683. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20069929/ (date accessed: 25.04.2023).

64. Cryptogenic organizing pneumonia-Results of treatment with clarithromycin versus corticosteroids-Observational study / Radzikowska E., Wiatr E., Langfort R. [et al.]. – Text : electronic // PloS one. – 2017. – Vol. 12. – № 9. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28945804/ (date accessed: 25.04.2023).

65. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients / Kyung Soo Lee, Kullnig P., Hartman T. E., Muller N. L. – Text : electronic // AJR. American journal of roentgenology. – 1994. – Vol. 162. – № 3. – P. 543-546. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8109493/ (date accessed: 18.04.2023).

66. Cryptogenic organizing pneumonia: In the setting of Staphylococcus aureus endocarditis / Mull E. S., Cohen S., George A. [et al.]. – Text : electronic // Pediatric Pulmonology. – 2023. – Vol. 58. – № 1. – P. 325-327. – URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ppul.26160 (date accessed: 07.06.2023).

67. Cryptogenic organizing pneumonia / Petitpierre N., Beigelman C., Letovanec I., Lazor R. // Revue des Maladies Respiratoires. – 2016. – Vol. 33. – № 8. – P. 703-717.

68. Cryptogenic organizing pneumonia after rituximab therapy for presumed post-kidney transplant lymphoproliferative disease / Bitzan M., Ouahed J. D., Carpineta L. [et al.] // Pediatric Nephrology. – 2010. – Vol. 25. – № 6. – P. 1163-1167.

69. Cryptogenic organizing pneumonia in an infant / Sato S., Yamazaki S., Suzuki K. [et al.]. – Text : electronic // Pediatric pulmonology. – 2023. – Vol. 58. – № 4. – P. 1275-1277. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36632646/ (date accessed: 22.06.2023).

70. CT features of focal organizing pneumonia: an analysis of consecutive histopathologically confirmed 45 cases / Zhao F., Yan S. X., Wang G. F. [et al.]. – Text : electronic // European journal of radiology. – 2014. – Vol. 83. – № 1. – P. 73-78. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23711424/ (date accessed: 08.08.2023).

71. Cyclophosphamide pulse therapy as treatment for severe interstitial lung diseases / Schulze A. B., Evers G., Kümmel A. [et al.]. – Text : electronic // Sarcoidosis, vasculitis, and diffuse lung diseases : official journal of WASOG. – 2019. – Vol. 36. – № 2. – P. 157-166. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32476949/ (date accessed: 25.04.2023).

72. Davison, A. Cryptogenic organizing pneumonitis / Davison A., Heard B., McAllister A. // QJ Med. – 1983. – Vol. 52. – № 207. – P. 382-94.

73. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report / Bacharier L. B., Boner A., Carlsen K. C. L. [et al.]. – Text : electronic //

Allergy. – 2008. – Vol. 63. – № 1. – P. 5-34. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18053013/ (date accessed: 25.10.2023).

74. Differential role for T cells in the development of fibrotic lesions associated with reovirus 1/L-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia versus Acute Respiratory Distress Syndrome / Majeski E. I., Harley R. A., Bellum S. C. [et al.] // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 2003. – Vol. 28. – № 2. – P. 208-217.

75. Elbahlawan, L. Respiratory care considerations in the childhood cancer patient / Elbahlawan L., Rains K. J., Stokes D. C. // Respiratory Care. – 2017. – Vol. 62. – № 6. – P. 765-775.

76. Epidemiology of organising pneumonia in Iceland / Gudmundsson G., Sveinsson O., Isaksson H. J. [et al.]. – Text : electronic // Thorax. – 2006. – Vol. 61. – № 9. – P. 805-808. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16809413/ (date accessed: 29.05.2023).

77. Epler, G. R. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia, 25 years: A variety of causes, but what are the treatment options? / Epler G. R. // Expert Review of Respiratory Medicine. – 2011. – Vol. 5. – № 3. – P. 353-361.

78. Epler, G. R. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: definition and clinical features / Epler G. R. // Chest. – 1992. – Vol. 102. – № 1. – P. 2-6.

79. Fatal acute fibrinous and organizing pneumonia in a child with juvenile dermatomyositis / Prahalad S., Bohnsack J. F., Maloney C. G., Leslie K. O. – Text : electronic // Journal of Pediatrics. – 2005. – Vol. 146. – № 2. – P. 289-292. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15689928/ (date accessed: 03.05.2023).

80. Fatal outcomes in family transmission of mycoplasma pneumoniae / Kannan T. R., Hardy R. D., Coalson J. J. [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2012. – Vol. 54. – № 2. – P. 225-231.

81. Focal organizing pneumonia on surgical lung biopsy: causes, clinicoradiologic features, and outcomes / Maldonado F., Daniels C. E., Hoffman E. A. [et al.]. – Text : electronic // Chest. – 2007. – Vol. 132. – № 5. – P. 1579-1583. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17890462/ (date accessed: 24.04.2023).

82. Forlani S, Ratta L, Bulgheroni A, Cascina A, Paschetto E, Cervio G, L. Cytokine profile of broncho-alveolar lavage in BOOP and UIP / Forlani S, Ratta L, Bulgheroni A, Cascina A, Paschetto E, Cervio G L., O, Fietta AM M. F. // Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. – 2002. – Vol. 19. – № 1. – P. 47-53.

83. Galie, N. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension / Galie N., Hoeper M., Humbert M. // European Heart Journal. – 2009. – Vol. 30. – № 20. – P. 2493–2537.

84. Goldstein, B. International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics / Goldstein B., Giroir B., Randolph A. // Pediatr Crit Care Med. – 2005. – Vol. 6. – № 1. – P. 2-8.

85. Gosink, B. Bronchiolitis obliterans. / Gosink B., Friedman P., Liebow A. // AJR. – 1973. – Vol. 117. – P. 816-32.

86. Hemoptysis and Bronchiolitis Obliterans in Children with Recurrent Respiratory Papillomatosis: Adverse Reactions to Nebulized Cidofovir / Sánchez-Moreno P., Falcón-Neyra L., Neth O., Delgado Pecellín I. // Archivos de Bronconeumologia. – 2019. – Vol. 55. – № 7. – P. 386-387.

87. Hemoptysis as the presenting symptom in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia / Mroz B. J., Sexauer W. P., Meade A., Balsara G. // Chest. – 1997. – Vol. 111. – № 6. – P. 1775-1778.

88. High-resolution computed tomography findings in chronic eosinophilic vs . cryptogenic organising pneumonia Demographic findings / Mehrian P., Doroudinia A., Rashti A. [et al.]. – 2017. – Vol. 21. – № 2. – P. 1181-1186.

89. Idiopathic interstitial pneumonias: diagnostic accuracy of thin-section CT in 129 patients / Johkoh T., Müller N. L., Cartier Y. [et al.]. – Text : electronic // Radiology. – 1999. – Vol. 211. – № 2. – P. 555-560. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10228542/ (date accessed: 18.04.2023).

90. Idiopathic organizing pneumonia: A relapsing disease - 19 Years of experience in a hospital setting / Barroso E., Hernandez L., Gil J. [et al.] // Respiration. – 2007. – Vol. 74. – № 6. – P. 624-631.

91. Improvement in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a child after allogeneic bone marrow transplantation by a combination of oral prednisolone and low dose erythromycin / Ishii T., Manabe A., Ebihara Y. [et al.] // Bone Marrow Transplantation. – 2000. – Vol. 26. – № 8. – P. 907-910.

92. Inoue, K. Organizing pneumonia as an extraintestinal manifestation of Crohn's disease in a child / Inoue K., Kusunoki T., Fujii T. // Pediatric Pulmonology. – 2017. – Vol. 52. – № 10. – P. 64-66.

93. Inoue, T. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (idiopathic BOOP) in childhood / Inoue T., Toyoshima K., Kikui M. // Pediatric Pulmonology. – 1996. – Vol. 22. – № 1. – P. 67-72.

94. Interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis: Clinical features and efficacy of cyclosporin A / Kobayashi I., Yamada M., Takahashi Y. [et al.] // Rheumatology. – 2003. – Vol. 42. – № 2. – P. 371-374.

95. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: analysis of six cases and review of the literature / Schwarz M., Matthay R., Sahn S., Stanford R. // Medicine (Baltimore). – 1976. – Vol. 55. – № 1. – P. 89-104.

96. Is acute fibrinous and organizing pneumonia the expression of immune dysregulation? / Labarinas S., Gumy-Pause F., Rougemont A. L. [et al.] // Journal of Pediatric Hematology/Oncology. – 2013. – Vol. 35. – № 2. – P. 139-143.

97. Kane, P. B. Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia and Rheumatoid Arthritis / Kane P. B., Gorevic P. D. // Eur Respir J. – 1993. – Vol. 1. – № 1. – P. 70-78.

98. King, T. E. Cryptogenic Organizing Pneumonia / King T. E., Lee J. S. – Text : electronic // The New England journal of medicine. – 2022. – Vol. 386. – № 11. – P. 1058-1069. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35294814/ (date accessed: 25.04.2023).

99. Kory, P. CoV-2 organising pneumonia : Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19 ? / Kory P., Kanne J. P. // BMJ Open Respiratory Research. – 2020. – Vol. 7. – № 1. – P. 10-13.

100. Kryptogen organisierende Pneumonie versus sekundäre organisierende Pneumonie / Krupar R., Kümpers C., Haenel A. [et al.]. – Text : electronic // Der Pathologe. – 2021. – Vol. 42. – № 1. – P. 55. – URL: /pmc/articles/PMC7812985/ (date accessed: 22.12.2022).

101. Lappi-Blanco, E. Apoptotic activity is increased in the newly formed fibromyxoid connective tissue in bronchiolitis obliterans organizing pneumonia / Lappi-Blanco E., Soini Y., Pääkkö P. // Lung. – 1999. – Vol. 177. – № 6. – P. 367-376.

102. Lesion with morphologic feature of organizing pneumonia (OP) in CT-guided lung biopsy samples for diagnosis of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP): a retrospective study of 134 cases in a single center / Miao L., Wang Y., Li Y. [et al.]. – Text : electronic // Journal of Thoracic Disease. – 2014. – Vol. 6. – № 9. – P. 1251-1260. – URL: /pmc/articles/PMC4178080/ (date accessed: 08.08.2023).

103. Loftis, C. E. Rituximab for steroid-resistant organising pneumonia in a woman with rheumatoid arthritis / Loftis C. E., Dulgheru E., Kaplan A. – Text : electronic // BMJ case reports. – 2022. – Vol. 15. – № 11. – P. e249912. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36319035/ (date accessed: 25.04.2023).

104. Lung lesions in children with Crohn’s disease presenting as nonresolving pneumonias and response to infliximab therapy / Krishnan S., Banquet A., Newman L. [et al.] // Pediatrics. – 2006. – Vol. 117. – № 4. – P. 1440-1443.

105. Macrolide therapy in cryptogenic organizing pneumonia: A case report and literature review / Ding Q. L., Lv D., Wang B. J. [et al.]. – Text : electronic // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2015. – Vol. 9. – № 3. – P. 829-834. – URL: /pmc/articles/PMC4316910/ (date accessed: 05.04.2024).

106. Mehrjardi, M. Z. Radio-pathological correlation of organizing pneumonia (OP): A pictorial review / Mehrjardi M. Z., Kahkouee S., Pourabdollah M. // British Journal of Radiology. – 2017. – Vol. 90. – № 1071. – P. 1-7.

107. Minocycline-induced pneumonitis presenting as multiple ring-shaped opacities on chest CT, pathologically diagnosed bronchiolitis obliterans organizing

pneumonia (BOOP) / Kondo H., Fujita J., Inoue T. [et al.] // Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi. – 2001. – Vol. 39. – № 3. – P. 215-219.

108. Mixed connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines / Benjamin C., Carlo Alberto S., Rosaria T. [et al.]. – Text : electronic // RMD open. – 2018. – Vol. 4. – № Suppl 1. – P. e000783. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30402271/ (date accessed: 25.10.2023).

109. Mycoplasma pneumoniae associated organising pneumonia in a 10 year old boy / Wachowski O., Demirakça S., Müller K. M., Scheurlen W. – Text : electronic // Archives of Disease in Childhood. – 2003. – Vol. 88. – № 3. – P. 270-272. – URL: /pmc/articles/PMC1719475/ (date accessed: 22.06.2023).

110. Nodular form of bleomycin-related pulmonary injury in patients with osteogenic sarcoma / Santrach P. J., Askin F. B., Wells R. J. [et al.] // Cancer. – 1989. – Vol. 64. – № 4. – P. 806-811.

111. Nodular pulmonary lesions in children after autologous stem cell transplantation: A source of misinterpretation / Fazekas T., Wiesbauer P., Kronberger M. [et al.] // British Journal of Haematology. – 2008. – Vol. 140. – № 4. – P. 429-432.

112. Organising pneumonia manifesting as a late-phase complication of COVID-19 / Nguen B. H., Ban A. Y., Nik A. [et al.]. – Text : electronic // BMJ case reports. – 2021. – Vol. 14. – № 10. – P. e246119. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34716149/ (date accessed: 25.04.2023).

113. Organizing Pneumonia: A Clinical Challenge in a Child With Previous Rhabdomyosarcoma / Barreto Mota R., Costa Carvalho D., Azevedo I. [et al.] // Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports. – 2022. – Vol. 10. – № 1. – P. 1-4.

114. Organizing pneumonia: an unusual sequela of COVID-19 infection / Eid M. M., Rivera L. C., Mohamed S. [et al.]. – Text : electronic // European journal of case reports in internal medicine. – 2023. – Vol. 10. – № 2. – P. 1-4. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36970163/ (date accessed: 25.04.2023).

115. Organizing Pneumonia: Perilobular Pattern at Thin-Section CT / Ujita M., Renzoni E. A., Veeraraghavan S. [et al.]. – Text : electronic // Radiology. – 2004. – Vol. 232. – № 3. – P. 757-761. – URL: https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2323031059 (date accessed: 30.03.2023).
116. Organizing pneumonia: What is it? A conceptual approach and pictorial review / Baque-Juston M., Pellegrin A., Leroy S. [et al.] // Diagnostic and Interventional Imaging. – 2014. – Vol. 95. – № 9. – P. 771-777.
117. Organizing pneumonia / Arenas-Jiménez J. J., García-Garrigós E., Ureña Vacas A. [et al.]. – Text : electronic // Radiologia. – 2022. – Vol. 64 Suppl 3. – P. 240-249. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36737163/ (date accessed: 25.04.2023).
118. Organizing pneumonia components in non-specific interstitial pneumonia (NSIP): a clinicopathological study of 33 NSIP cases / Huo Z., Li J., Li S. [et al.]. – Text : electronic // Histopathology. – 2016. – Vol. 68. – № 3. – P. 347-355. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26100347/ (date accessed: 08.08.2023).
119. Organizing pneumonia primed by high-dose chemotherapy and lung irradiation: Two pediatric cases / Masetti R., Cazzato S., Prete A. [et al.] // Journal of Pediatric Hematology/Oncology. – 2011. – Vol. 33. – № 5. – P. 202-204.
120. Parasher, A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment / Parasher A. – Text : electronic // Postgraduate medical journal. – 2021. – Vol. 97. – № 1147. – P. 312-320. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32978337/ (date accessed: 25.04.2023).
121. Parvovirus b19-associated interstitial lung disease, hepatitis, and myositis / Bousvaros A., Sundel R., Thorne G. M. [et al.] // Pediatric Pulmonology. – 1998. – Vol. 26. – № 5. – P. 365-369.
122. Pathology-radiology correlation of common and uncommon computed tomographic patterns of organizing pneumonia / Torrealba J. R., Fisher S., Kanne J. P. [et al.]. – Text : electronic // Human pathology. – 2018. – Vol. 71. – P. 30-40. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29122655/ (date accessed: 13.02.2024).

123. Pediatric Chest Radiographic and CT Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (EVALI) / Artunduaga M., Rao D., Friedman J. [et al.]. – Text : electronic // Radiology. – 2020. – Vol. 295. – № 2. – P. 430-438. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32125258/ (date accessed: 25.10.2023).

124. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutritio / Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M. [et al.]. – Text : electronic // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. – 2018. – Vol. 66. – № 3. – P. 516-554. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29470322/ (date accessed: 25.10.2023).

125. Pediatric Radiology Bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia (BOOP) in children with malignant disease / Helton K. J., Kuhn J. P., Fletcher B. D. [et al.] // Pediatr Radiol. – 1992. – Vol. 22. – № 2. – P. 274.

126. Peyrol, S. Intra-alveolar fibrosis of idiopathic bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia. Cell-matrix patterns / Peyrol S., Cordier J. F., Grimaud J. A. // American Journal of Pathology. – 1990. – Vol. 137. – № 1. – P. 155-170.

127. Pneumopathie organisée au cours d’une maladie cœliaque chez l’enfant / Dreux O., Pin I., Chouraqui J. P. [et al.] // Archives de Pediatrie. – 2011. – Vol. 18. – № 5. – P. 540-543.

128. Polymyositis and Sjogren ’s Syndrome Associated with Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia / Imasaki T., Yoshii A., Tanaka S. [et al.]. – 1996. – Vol. 35. – № 3. – P. 231-235.

129. Predictors of Relapse in Patients with Organizing Pneumonia / Kim M., Cha S. I., Seo H. [et al.]. – Text : electronic // Tuberculosis and respiratory diseases. – 2015. – Vol. 78. – № 3. – P. 190-195. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26175771/ (date accessed: 25.04.2023).

130. Presenting features of feather duvet lung / Koschel D., Wittstruck H., Renck T. [et al.] // International Archives of Allergy and Immunology. – 2010. – Vol. 152. – № 3. – P. 264-270.

131. Radiologic-Pathologic Conference of Children's Hospital Boston: New pulmonary nodules in a child undergoing treatment for a solid malignancy / D'Alessandro M. P., Kozakewich H. P. W., Cooke K. R., Taylor G. A. // Pediatric Radiology. – 1996. – Vol. 26. – № 1. – P. 19-21.

132. Rapidly progressive organizing pneumonia associated with COVID-19 / Horii H., Kamada K., Nakakubo S. [et al.]. – Text : electronic // Respiratory medicine case reports. – 2020. – Vol. 31. – № 3. – P. 5-9. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33224726/ (date accessed: 25.04.2023).

133. Rattus Model Utilizing Selective Pulmonary Ischemia Induces Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia / John C. D., Paul M. J., Anne V. C. [et al.] // Scock. – 2013. – Vol. 39. – № 3. – P. 271-277.

134. Rencken, I. Airway Obstruction in Pediatric Patients / Rencken I., Patton W. L., Brasch R. C. // Radiologic Clinics of North America. – 1998. – Vol. 36. – № 1. – P. 175-187.

135. Respiratory reovirus 1/L induction of intraluminal fibrosis: A model for the study of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia / Bellum S. C., Dove D., Harley R. A. [et al.] // American Journal of Pathology. – 1997. – Vol. 150. – № 6. – P. 2243-2254.

136. Sanito, N. J. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in an AIDS patient / Sanito N. J., Morley T. F., Condoluci D. V // European Respiratory Journal. – 1995. – Vol. 8. – № 6. – P. 1021-1024.

137. Sayad, E. Organizing pneumonia in a pediatric patient on minocycline: A potential culprit / Sayad E., Cardenas S. // Pediatric Pulmonology. – 2019. – Vol. 54. – № 6. – P. 667-668.

138. Sayad, E. Diagnosis and treatment of cryptogenic organizing pneumonia in a child on ECMO / Sayad E., Coleman R. D., Silva-Carmona M. D. // Pediatric Pulmonology. – 2020. – Vol. 55. – № 1. – P. 20-22.

139. Serial chest CT in cryptogenic organizing pneumonia: Evolutional changes and prognostic determinants / Chung M. P., Nam B. D., Lee K. S. [et al.]. – Text : electronic // Respirology (Carlton, Vic.). – 2018. – Vol. 23. – № 3. – P. 325-330. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28960643/ (date accessed: 18.04.2023).

140. Severe COVID-19 evolving towards organizing pneumonia in a pediatric lung transplant recipient / Drummond D., Thumerelle C., Roux A. [et al.]. – Text : electronic // Pediatric pulmonology. – 2022. – Vol. 57. – № 2. – P. 583-585. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34727580/ (date accessed: 22.06.2023).

141. Severe organising pneumonia following COVID-19 / Vadász I., Husain-Syed F., Dorfmüller P. [et al.]. – Text : electronic // Thorax. – 2021. – Vol. 76. – № 2. – P. 201-204. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33177230/ (date accessed: 25.04.2023).

142. Sign, R. H. Intravascular Large B Cell Lymphoma as a Rare Cause of Reversed Halo Sign / Sign R. H. // Medicine. – 2016. – Vol. 95. – № 12. – P. 1-5.

143. Spontaneous resolution of cryptogenic organizing pneumonia in pediatrics: A case report / Abi-Khalil S., Fadel N., Menassa-Moussa L. [et al.] // Archives de Pediatrie. – 2016. – Vol. 23. – № 5. – P. 519-522.

144. Successful Rituximab Therapy in Steroid-Resistant, Cryptogenic Organizing Pneumonia: A Case Series / Shitenberg D., Fruchter O., Fridel L., Kramer M. R. – Text : electronic // Respiration; international review of thoracic diseases. – 2015. – Vol. 90. – № 2. – P. 155-159. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26045243/ (date accessed: 25.04.2023).

145. Surgical management of organizing pneumonia: a retrospective study of 24 cases in a single Centre / Yu G., Ji H., Meng C. [et al.]. – Text : electronic // Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2019. – Vol. 14. – № 122. – P. 1-6. – URL: /pmc/articles/PMC6599375/ (date accessed: 07.08.2023).

146. T-cell depletion prevents from bronchiolitis obliterans and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with related donors / Ditschkowski M., Eimaagacli A. H., Trenschel R. [et al.] // Haematologica. – 2007. – Vol. 92. – № 4. – P. 558-561.

147. The Hidden Pandemic of COVID-19-Induced Organizing Pneumonia / Bazdyrev E., Panova M., Zherebtsova V. [et al.]. – Text : electronic // Pharmaceuticals (Basel, Switzerland). – 2022. – Vol. 15. – № 1574. – P. 1-23. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36559025/ (date accessed: 25.04.2023).

148. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / Vakil N., Zanten S. V. Van, Kahrilas P. [et al.]. – Text : electronic // The American journal of gastroenterology. – 2006. – Vol. 101. – № 8. – P. 1900-1920. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16928254/ (date accessed: 25.10.2023).

149. The reversed halo sign: update and differential diagnosis / Godoy M., Viswanathan C., Marchiori E. [et al.]. – Text : electronic // The British journal of radiology. – 2012. – Vol. 85. – № 1017. – P. 1226-1235. – URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22553298/ (date accessed: 14.05.2024).

150. Tres formas no idiopáticas de bronquiolitis obliterante con neumonía en organización / Río F. G., Satué J. L. G., Prados C. [et al.] // Archivos de bronconeumología. – 1994. – Vol. 30. – № 5. – P. 263-265.

151. Ulcerative colitis presenting with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a pediatric patient / Mahajan L., Kay M., Wyllie R. [et al.] // Am J Gastroenterol. – 1997. – Vol. 92. – № 11. – P. 2123-2124.

152. Waitches, G. M. High-resolution CT of peripheral airways diseases / Waitches G. M., Stern E. J. // Radiologic Clinics of North America. – 2002. – Vol. 40. – № 1. – P. 21-29.

153. Ward, E. Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia Mimicking Community-Acquired Pneumonia / Ward E., Rog J. // J Am Board Fam Pract. – 1998. – Vol. 11. – № 1. – P. 41-45.

154. Yago, T. A case of vasculitis syndrome associated with bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) / Yago T., Nishinarita M. // Japanese Journal of Clinical Immunology. – 2004. – Vol. 27. – № 6. – P. 414-419.

**Приложение 1.** Дифференциальная диагностика ОП [1, 62, 67, 77].

| Симптом, признак | ОП | Бактериальная пневмония | Туберкулез | COVID-19 | ТЭЛА | ОИП | ЭАА | ХЭП | Гранулематоз с полиангиитом | Лимфома |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Клиническая картина** | | | | | | | | | | |
| Кашель | ++ | +++ | +++ | +++ | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| Одышка | ++ | - | - | ++ | ++ | +++ | ++ | ++ | + | + |
| Кровохарканье | - | - | + | + | +++ | - | - | - | +++ | - |
| Торакалгия | - | + | - | + | ++ | - | - | + | + | - |
| Астения, кахексия | ++ | + | ++ | ++ | - | +++ | + | + | ++ | +++ |
| Острое начало | ++ | +++ | + | ++ | +++ | +++ | ++ | ++ | ++ | + |
| Лихорадка | ++ | +++ | + | ++ | - | +++ | ++ | + | ++ | + |
| Связь с аллергеном | - | - | - | - | - | - | +++ | + | - | - |
| **Компьютерная томография грудной клетки** | | | | | | | | | | |
| Консолидация | +++ | +++ | ++ | ++ | +++ | ++ | + | +++ | +++ | ++ |
| Матовое стекло | ++ | + | ++ | +++ | - | +++ | +++ | ++ | ++ | ++ |
| Центрилобулярные очажки | +++ | - | - | + | - | - | ++ | + | ++ | ? |
| Двусторонняя локализация | +++ | - | ++ | +++ | - | +++ | +++ | +++ | ++ | ++ |
| Субплевральная локализация | +++ | + | + | + | +++ | ++ | + | +++ | +++ | ++ |
| Перибронховаскулярное распределение | +++ | + | - | +++ | - | + | - | - | +++ | ? |

**Приложение 1.** Дифференциальная диагностика ОП [1, 62, 67, 77]. Продолжение.

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Миграция зон поражения | +++ | - | + | + | - | - | + | + | - | + |
| БЭ | + | - | ++ | - | - | ++ | - | - | - | - |
| Кавитация | - | + | ++ | ++ | + | - | - | - | ++ | - |
| Плевральный выпот | - | ++ | + | + | - | +++ | - | - | + | - |
| **Эффективность терапии** | | | | | | | | | | |
| Эффект антибиотиков | - | +++ | ++ | + | - | - | - | - | - | - |
| Эффект ГКС | +++ | - | - | ++ | - | + | +++ | +++ | ++ | +++ |
| **Результаты лабораторной диагностики** | | | | | | | | | | |
| Маркеры воспаления (лейкоцитоз, СРБ, СОЭ) | + | +++ | ++ | +++ | - | +++ | - | ++ | ++ | **?** |
| Прокальцитонин | - | +++ | - | - | - | - | - | - | - | - |
| БАЛ | лимфоцитоз | нейтрофилез | лимфоцитоз, Mycobacterium tuberculosis (+) | SARS-CoV-2 (+) | эритроцитоз | нейтрофилез | лимфоцитоз | эозинофилия | нейтрофилез / лимфоцитоз | ? |
| Снижение DLCO | ++ | - | - | ++ | + | +++ | ++ | **?** | **?** | **?** |
| АНЦА | - | - | - | - | - | - | - | - | +++ | - |
| D-димер | - | ++ | - | ++ | +++ | - | - | - | - | - |
| Эозинофилия крови | - | - | - | - | - | - | + | +++ | - | - |

Примечание: «-» - нехарактерно, «+» - возможно, «++» - достаточно часто, «+++» - типичный признак, «?» - нет сведений

**Приложение 2.** Основные сведения об участниках систематического обзора.

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Рецидивирование** | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет | да |
| **Длительность наблюдения в катамнезе** | более 1 года | более 1 года | менее 1 года | менее 1 года | более 1 года | более 1 года | более 1 года | более 1 года |
| **Исход** | благоприятный | благоприятный | благоприятный | благоприятный | благоприятный | благоприятный | благоприятный | прогрессирование |
| **ИВЛ** | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет | нет |
| **Кислородотерапия** | нет | да | да | да | нет | нет | да | да |
| **Другая терапия** | нет | макролиды | макролиды | нет | макролиды | нет | нет | нет |
| **Лечение системными ГКС** | нет | с положительным эффектом | с положительным эффектом | с положительным эффектом | нет | нет | с положительным эффектом | с положительным эффектом |
| **Неэффективность антибактериальной терапии** | не применялся | да | да | не применялся | нет | да | не применялся | не применялся |
| **Вариант ОП** | ЛАОП | ЛАОП | ЛАОП | ПИОП | КОП | КОП | ЛАОП | Синдром Эванса |
| **Гистологическое исследование** | да | да | да | да | да | нет | нет | да |
| **Матовое стекло** | нет | да | да | да | да | да | да | да |
| **Консолидация** | да | да | да | да | да | да | нет | да |
| **КТ-картина** | многоузловой | типичная | типичная | типичная | многоузловой | типичная | изолированное матовое стекло | типичная |
| **Повышение маркеров воспаления** | н/д | н/д | да | н/д | да | нет | н/д | нет |
| **Гипоксемия при исследовании SatO2 <90%** | н/д | да | да | да | нет | нет | да | нет |
| **Течение заболевания** | бессимптомное | подострое | острое | острое | острое | острое | подострое | острое |
| **Возраст (в годах)** | 12 | 14 | 14 | 12 | 11 | 10 | 8 | 4 |
| **Участник [источник]** | 1[131] | 2[66] | 3[29] | 4[140] | 5[113] | 6[143] | 7[86] | 8[38] |

**Приложение 2.** Основные сведения об участниках систематического обзора. Продолжение.

| | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 9[19] | 11 | подострое | нет | нет | единичный очаг | да | нет | да | БА-ассоциированный | да | с положительным эффектом | нет | нет | нет | благоприятный | более 1 года | нет |
| 10[68] | 16 | бессимптомное | н/д | нет | многоузловой | да | да | да | ЛАОП | не применялся | нет | нет | нет | нет | благоприятный | более 1 года | нет |
| 11[121] | 7 | подострое | да | да | изолированная консолидация | да | н/д | да | ПИОП | не применялся | без эффекта | цитостатики | да | нет | благоприятный | более 1 года | нет |
| 12[42] | 6 | острое | н/д | нет | многоузловой | да | нет | да | ЛАОП | да | нет | нет | нет | нет | благоприятный | не прослежен | |
| 13[42] | 9 | острое | н/д | нет | единичный очаг | да | нет | да | ЛАОП | да | нет | нет | нет | нет | благоприятный | не прослежен | |
| 14[42] | 12 | острое | н/д | нет | изолированная консолидация | да | н/д | да | ЛАОП | да | нет | нет | нет | нет | благоприятный | не прослежен | |
| 15[127] | 14 | острое | да | да | изолированная консолидация | да | н/д | нет | БА-ассоциированный | да | с положительным эффектом | нет | нет | нет | благоприятный | более 1 года | нет |
| 16[111] | 5 | бессимптомное | н/д | н/д | множественные мелкие узелки | да | нет | да | Пост-ТКМ | не применялся | с положительным эффектом | нет | нет | нет | благоприятный | более 1 года | нет |
| 17[111] | 13 | подострое | н/д | н/д | множественные мелкие узелки | да | нет | да | Пост-ТКМ | не применялся | с положительным эффектом | нет | нет | нет | благоприятный | менее 1 года | нет |
| 18[125] | 11 | острое | н/д | н/д | изолированная консолидация | да | н/д | да | КОП | н/д | с положительным эффектом | нет | нет | нет | благоприятный | менее 1 года | нет |
| 19[125] | 17 | бессимптомное | н/д | н/д | многоузловой | да | н/д | да | ЛАОП | не применялся | нет | нет | нет | нет | благоприятный | менее 1 года | нет |
| 20[125] | 15 | острое | н/д | н/д | многоузловой | да | н/д | да | Пост-ТКМ | н/д | с положительным эффектом | нет | нет | нет | благоприятный | менее 1 года | нет |

**Приложение 2.** Основные сведения об участниках систематического обзора. Продолжение.

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 21[125] | 13 | бессимптомное | н/д | н/д | множественные мелкие узелки | да | н/д | да | КОП | не применялся | нет | нет | нет | нет | благоприятный | менее 1 года | нет |
| 22[93] | 12 | бессимптомное | н/д | н/д | многоузловой | да | н/д | да | КОП | н/д | нет | нет | нет | нет | без динамики | более 1 года | нет |
| 23[93] | 13 | бессимптомное | н/д | н/д | многоузловой | да | н/д | да | КОП | да | нет | нет | нет | нет | без динамики | более 1 года | нет |
| 24[107] | 14 | острое | н/д | да | типичная | да | нет | да | ВЗК-ассоциированный | да | с положительным эффектом | нет | нет | нет | благоприятный | не прослежен | |
| 25[91] | 13 | подострое | н/д | н/д | типичная | да | да | да | Пост-ТКМ | не применялся | с положительным эффектом | макролиды | нет | нет | благоприятный | более 1 года | нет |
| 26[80] | 15 | острое | н/д | да | н/д | н/д | н/д | аутопсия | ПИОП | да | нет | макролиды | да | да | летальный | | |
| 27[80] | 13 | острое | н/д | н/д | н/д | н/д | н/д | аутопсия | ПИОП | не применялся | нет | нет | да | н/д | летальный | | |
| 28[36] | 8 | подострое | н/д | да | типичная | да | да | да | Пост-ТКМ | не применялся | с положительным эффектом | нет | да | нет | благоприятный | менее 1 года | нет |
| 29[94] | 4 | бессимптомное | н/д | нет | н/д | н/д | н/д | нет | ДЗСТ | не применялся | без эффекта | цитостатики | нет | нет | благоприятный | не прослежен | н/д |
| 30[94] | 14 | подострое | н/д | нет | н/д | н/д | н/д | нет | ДЗСТ | не применялся | с положительным эффектом | цитостатики | нет | нет | благоприятный | не прослежен | н/д |
| 31[104] | 17 | острое | н/д | да | типичная | да | да | да | ВЗК-ассоциированный | да | без эффекта | ритуксимаб | нет | нет | благоприятный | менее 1 года | нет |
| 32[40] | 8 | подострое | н/д | н/д | изолированное матовое стекло | нет | да | да | ГЭР-ассоциированный | не применялся | с положительным эффектом | нет | нет | нет | благоприятный | более 1 года | нет |

**Приложение 2.** Основные сведения об участниках систематического обзора. Продолжение.

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 33[40] | 11 | подострое | н/д | н/д | изолированная консолидация | да | н/д | да | ГЭР-ассоциированный | да | с положительным эффектом | макролиды | нет | нет | благоприятный | более 1 года | нет |
| 34[119] | 16 | подострое | нет | нет | типичная | да | да | да | Радиотерапия | не применялся | с положительным эффектом | нет | нет | нет | благоприятный | не прослежен | н/д |
| 35[119] | 9 | острое | да | нет | типичная | да | да | да | Радиотерапия | да | с положительным эффектом | нет | нет | нет | благоприятный | не прослежен | н/д |
| 36[137] | 16 | подострое | да | да | типичная | да | да | да | ЛАОП | да | с положительным эффектом | цитостатики | да | нет | благоприятный | более 1 года | нет |
| 37[110] | 17 | бессимптомное | нет | нет | многоузловой | да | нет | да | ЛАОП | не применялся | нет | цитостатики | нет | нет | благоприятный | менее 1 года | нет |
| 38[138] | 1 | острое | да | нет | типичная | да | да | да | КОП | да | с положительным эффектом | нет | да | да | благоприятный | менее 1 года | нет |
| 39[69] | 1 | подострое | н/д | да | типичная | да | да | нет | ПИОП | да | с положительным эффектом | макролиды | н/д | н/д | благоприятный | менее 1 года | нет |
| 40[45] | 10 | подострое | н/д | н/д | н/д | н/д | н/д | да | ПИОП | да | с положительным эффектом | макролиды | нет | нет | благоприятный | более 1 года | да |
| 41[109] | 10 | подострое | да | нет | множественные мелкие узелки | да | н/д | да | ПИОП | н/д | с положительным эффектом | макролиды, цитостатики | да | нет | благоприятный | менее 1 года | да |
| 42[37] | 14 | острое | да | н/д | типичная | да | да | нет | ДЗСТ | да | без эффекта | нет | да | н/д | летальный | | |

**Приложение 3.** Основные сведения об участниках собственной выборки пациентов с ОП.

| Участник | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Возраст | 7 мес | 4 мес | 5 мес | 1 год | 1 год | 5 лет | 5 мес |
| Течение заболевания | острое | острое | острое | острое | острое | подострое | подострое |
| Гипоксемия при исследовании SatO2 <90% | да | нет | да | да | да | нет | нет |
| Повышение маркеров воспаления | да | нет | да | да | да | да | нет |
| КТ-картина | н/д | типичная | типичная | типичная | типичная | типичная | типичная |
| Консолидация | н/д | да | да | да | да | да | да |
| Матовое стекло | н/д | да | да | да | да | да | н/д |
| Гистологическое исследование | аутопсия | нет | нет | нет | нет | нет | нет |
| Вариант ОП | ПИОП | ПИОП | КОП | ПИОП | КОП | ГЭРБ-ассоциированный | ГЭРБ-ассоциированный |
| Неэффективность антибактериальной терапии | да | да | да | да | да | не применялся | да |
| Лечение системными ГКС | нет | с положительным эффектом | с положительным эффектом | с положительным эффектом | с положительным эффектом | с положительным эффектом | с положительным эффектом |
| Другая терапия | нет | нет | нет | нет | макролиды | макролиды | нет |
| Кислородотерапия | да | нет | нет | да | да | нет | нет |
| ИВЛ | да | нет | нет | да | да | нет | нет |
| Исход | летальный | благоприятный | благоприятный | благоприятный | благоприятный | благоприятный | благоприятный |
| Длительность наблюдения в катамнезе | не прослежен | менее 1 года | менее 1 года | менее 1 года | более 1 года | более 1 года | менее 1 года |
| Рецидивирование | | нет | нет | нет | нет | да | нет |

**Приложение 3.** Основные сведения об участниках собственной выборки пациентов с ОП. Продолжение.

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 | 6 мес | подострое | нет | нет | типичная | да | да | нет | ГЭРБ-ассоциированный | да | с положительным эффектом | макролиды | нет | нет | благоприятный | менее 1 года | нет |
| 9 | 6 мес | острое | да | да | типичная | да | да | нет | КОП | да | с положительным эффектом | макролиды | да | нет | благоприятный | не прослежен | |
| 10 | 1 год | подострое | нет | да | типичная | да | да | нет | ГЭРБ-ассоциированный | да | с положительным эффектом | макролиды | да | нет | благоприятный | более 1 года | да |
| 11 | 1 год | острое | нет | да | типичная | да | да | нет | аспирационный | да | с положительным эффектом | макролиды | да | да | благоприятный | менее 1 года | нет |
| 12 | 1 год | острое | да | да | изолированная консолидация | да | нет | нет | ПИОП | да | с положительным эффектом | нет | да | нет | благоприятный | менее 1 года | да |
| 13 | 14 лет | острое | да | да | типичная | да | да | нет | ПИОП | да | с положительным эффектом | нет | нет | нет | благоприятный | менее 1 года | да |
| 14 | 3 года | острое | да | нет | типичная | да | да | нет | ПИОП | нет | с положительным эффектом | нет | да | да | благоприятный | более 1 года | нет |
| 15 | 6 лет | острое | да | да | типичная | да | да | нет | ПИОП | да | с положительным эффектом | нет | да | да | благоприятный | не прослежен | |
| 16 | 7 мес | острое | да | да | типичная | да | нет | нет | ПИОП | да | с положительным эффектом | макролиды | да | нет | благоприятный | менее 1 года | нет |
| 17 | 13 лет | острое | нет | нет | типичная | да | нет | нет | ДЗСТ | не применялся | с положительным эффектом | нет | нет | нет | благоприятный | более 1 года | нет |

**Приложение 3.** Основные сведения об участниках собственной выборки пациентов с ОП. Продолжение.

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8 | 6 мес | подострое | нет | нет | типичная | да | нет | ГЭРБ-ассоциированный | да | с положительным эффектом | макролиды | нет | нет | благоприятный | менее 1 года | нет |
| 9 | 6 мес | острое | да | да | типичная | да | да | КОП | да | с положительным эффектом | макролиды | да | нет | благоприятный | не прослежен | |
| 10 | 1 год | подострое | нет | да | типичная | да | да | ГЭРБ-ассоциированный | да | с положительным эффектом | макролиды | да | нет | благоприятный | более 1 года | да |
| 11 | 1 год | острое | нет | да | типичная | да | да | аспирационный | да | с положительным эффектом | макролиды | да | да | благоприятный | менее 1 года | нет |
| 12 | 1 год | острое | да | да | изолированная консолидация | да | нет | ППОП | да | с положительным эффектом | нет | да | нет | благоприятный | менее 1 года | да |
| 13 | 14 лет | острое | да | да | типичная | да | да | ППОП | да | с положительным эффектом | нет | нет | нет | благоприятный | менее 1 года | да |
| 14 | 3 года | острое | да | нет | типичная | да | да | ППОП | нет | с положительным эффектом | нет | да | да | благоприятный | более 1 года | нет |
| 15 | 6 лет | острое | да | да | типичная | да | да | ППОП | да | с положительным эффектом | нет | да | да | благоприятный | не прослежен | |
| 16 | 7 мес | острое | да | да | типичная | да | нет | ППОП | да | с положительным эффектом | макролиды | да | нет | благоприятный | менее 1 года | нет |
| 17 | 13 лет | острое | нет | нет | типичная | да | нет | ДЗСТ | не применялся | с положительным эффектом | нет | нет | нет | благоприятный | более 1 года | нет |

**Приложение 3.** Основные сведения об участниках собственной выборки пациентов с ОП. Продолжение.

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 18 | 8 лет | острое | да | типичная | да | нет | да | аспирационный | да | с положительным эффектом | нет | да | да | благоприятный | менее 1 года | нет |
| 19 | 9 мес | острое | да | типичная | да | да | нет | ПЛАВЭС | да | с положительным эффектом | нет | да | да | благоприятный | не прослежен | |
| 20 | 17 лет | острое | нет | типичная | да | да | нет | ШОП | да | с положительным эффектом | макролиды | нет | нет | благоприятный | более 1 года | да |
| 21 | 11 лет | подострое | нет | типичная | да | да | нет | Пост-ТКМ | да | с положительным эффектом | макролиды, цитостатики | нет | нет | благоприятный | менее 1 года | нет |
| 22 | 7 лет | острое | да | типичная | да | да | нет | ШОП | да | с положительным эффектом | нет | да | да | благоприятный | менее 1 года | нет |