

На правах рукописи

Беляшова Мария Александровна

**ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ ПЕРВЫХ
ДВУХ ЛЕТ ЖИЗНИ**

14.01.08 - Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2017 г.

Работа выполнена на кафедре педиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

Научный руководитель:

Овсянников Дмитрий Юрьевич - доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Давыдова Ирина Владимировна - доктор медицинских наук, заведующая отделением восстановительного лечения детей раннего возраста с перинатальной патологией НИИ педиатрии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Зубков Виктор Васильевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры неонатологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «25» мая 2017 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.35 при Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 10/2)
С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке Российского университета дружбы народов (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6).

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.203.35,
кандидат медицинских наук, доцент

Пушко Любовь Витальевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Первые публикации, посвященные интерстициальным заболеваниям легких (ИЗЛ, синоним: диффузные паренхиматозные легочные болезни), относятся к 1898 г., когда G. Rindfleisch описал тяжелое легочное заболевание, основным симптомом которого была выраженная одышка, и назвал его «кистозным циррозом легких» [Rindfleisch G.E., 1898]. Прошло много лет до того времени, когда была разработана первая терапевтическая классификация ИЗЛ, основанная на результатах гистологического исследования. Начиная с середины XX в. и по настоящее время терминология и классификация ИЗЛ у взрослых существенно изменились.

По мнению большинства исследователей, классификация ИЗЛ, применяемая во взрослой практике, не может быть использована у детей [Fan L.L. et al, 2002; Bush A., 2004; Deutsch G.H. et al, 2007]. Признанными специалистами по ИЗЛ у детей L.L. Fan и C. Langston еще в 2002 г. была опубликована обзорная статья с красноречивым названием: «Педиатрические интерстициальные заболевания легких: дети – не маленькие взрослые» [Fan L.L. et al, 2002]. Связано это с тем, что имеются существенные различия в формах, течении, гистологических особенностях, прогнозе ИЗЛ у детей и взрослых. Например, самая частая форма ИЗЛ у взрослых – идиопатический фиброзирующий альвеолит, или идиопатический фиброз легких, очень редко встречается у детей и только в подростковом возрасте [Fan L.L. et al, 1992; Sharief N. et al, 1994; Nicholson A.G. et al, 1998]. У детей имеются формы ИЗЛ, не встречающиеся у взрослых, такие как нейроэндокринная гиперплазия младенцев (НЭГМ) и легочный интерстициальный гликогеноз, диффузные нарушения развития и роста легкого, описанные в последнее десятилетие [Bush A., 2004; Deutsch G.H. et al, 2007; Bush A. et al, 2009]. В отличие от взрослых, при ИЗЛ у детей чаще удается установить этиологию болезни. У детей чаще, чем у взрослых встречаются семейные формы заболеваний, и прогноз детских ИЗЛ в целом, лучше, чем у взрослых.

Если в 1990-е годы в публикациях, посвященных детским ИЗЛ, были представлены единичные наблюдения на базе отдельных специализированных центров [Fan L.L. et al, 1992; Fan L.L. et al, 1997; Fan L.L. et al, 1998], то в последние годы сформированы регистры данных больных на основании многоцентровых национальных и международных исследований [Clement A., 2004; Griese M. et al, 2009; Nathan N. et al, 2012]. К сожалению, подобных публикаций в России до настоящего времени нет. Одна из причин этого – то обстоятельство, что ИЗЛ являются редкой патологией. Считается, что истинную частоту их определить очень трудно, так как вследствие сложности диагностики многие случаи остаются нераспознанными. Имеются лишь единичные сообщения о распространенности ИЗЛ у детей. В трех исследованиях была подсчитана частота детских ИЗЛ [Dinwiddie R. et al, 2002; Kornum J.V. et al, 2008; Griese M. et al, 2009]. Заболеваемость варьировала от 0,13 случаев на 100000 детей младше 17 лет за год в Германии [Griese M. et al, 2009] до 10,8-16,2 случаев на 100000 детей младше 15 лет за год в Дании [Kornum J.V. et al, 2008]. В исследовании, выполненном в Англии с 1995 по 1998 гг., частота ИЗЛ у детей в возрасте 0 – 16 лет составила 0,36 на 100000, при этом в данное исследование не вошли больные с заболеваниями, наиболее распространенными в младенчестве, такими как НЭГМ, легочный интерстициальный гликогеноз, а также ИЗЛ, ассоциированными с дефектами синтеза белков сурфактанта [Deterding R.R., 2010; Dinwiddie R. et al, 2002].

Частота ИЗЛ тесно связана с возрастом больных. По данным A. Clement и E. Eber (2008), из 185 больных, лечившихся в европейских медицинских центрах по поводу ИЗЛ, 31% были в возрасте младше 2-х лет [Clement A. et al, 2008]. В США и Канаде за 5-летний период (с 1999 по 2004 гг.) диагноз ИЗЛ, подтвержденный биопсией, был поставлен 187 больным в возрасте до 2 лет, из них у 68% болезнь соответствовала классификационной категории «ИЗЛ, превалирующие у младенцев» [Deutsch G.H. et al, 2007]. В настоящее время полагают, что ИЗЛ встречаются в любом возрасте, но у детей они не менее чем в половине случаев связаны с периодом новорожденности и первыми годами жизни.

Достижения в понимании патогенеза в дополнение к стандартизации терминологии и классификации детских ИЗЛ способствовали увеличению случаев своевременной диагностики данных заболеваний [Deutsch G.H. et al, 2007]. К сожалению, в России ИЗЛ мало известны педиатрам, в результате чего отмечается гиподиагностика болезней данной группы, особенно у детей первых двух лет жизни. У многих пациентов данного возраста диагноз детского ИЗЛ скрывается под «маской» других болезней – бронхолегочной дисплазии (БЛД), идиопатического фиброзирующего альвеолита, гиперсенситивного пневмонита (экзогенного аллергического альвеолита), пневмонии (врожденной, интерстициальной, затяжного течения). В результате, данные об эпидемиологии, клинической и рентгенологической семиотике ИЗЛ у детей первых двух лет жизни в нашей стране отсутствуют, однако врачи любой специальности могут столкнуться с необходимостью дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Цель исследования

Целью исследования явилось совершенствование оказания медицинской помощи детям первых двух лет жизни с ИЗЛ с разработкой алгоритма постановки диагноза и принципов терапии.

Задачи исследования

1. Установить этиологические факторы, клинические проявления, определить исходы (и их предикторы) отдельных нозологических форм ИЗЛ в исследуемой группе пациентов.
2. Определить патогномоничные паттерны имидж-диагностики и лабораторно-инструментальных данных, характерные для отдельных нозологических форм ИЗЛ детей первых двух лет жизни.
3. Изучить нозологическую структуру ИЗЛ у детей первых двух лет жизни в исследуемой группе пациентов.
4. Выработать алгоритм дифференциальной диагностики у пациентов с «детским ИЗЛ-синдромом».
5. Разработать рекомендации по тактике ведения и терапии пациентов первых двух лет жизни с ИЗЛ.

Научная новизна

Впервые в России у пациентов первых двух лет жизни, страдающих ИЗЛ, применен комплексный диагностический подход, включающий проведение пульсоксиметрии, компьютерной томографии органов грудной клетки и генетические исследования. Определена клиническая значимость выявления у пациентов «детского ИЗЛ-синдрома».

На представленной выборке пациентов выявлен спектр характерных клинических симптомов, а также типичных рентгенологических особенностей таких ИЗЛ, как врожденная альвеоларно-капиллярная дисплазия, легочная гипоплазия, синдром Вильсона-Микити (СВМ), НЭГМ, врожденный дефицит сурфактантного протеина В, синдром «мозг-легкие-щитовидная железа» (СМЛЩЖ), облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией (ОБОП), интерстициальные поражения легких при синдроме Дауна, системных заболеваниях (гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ), болезнь Ниманна-Пика). Установлена частота легочной гипертензии у детей первых двух лет жизни с ИЗЛ, выявлена зависимость частоты регистрации легочной гипертензии от тяжести ИЗЛ.

Впервые в России описана серия наблюдений пациентов с СВМ, интерстициальными поражениями легких при синдроме Дауна, НЭГМ, СМЛЩЖ, ОБОП. Впервые в мире описаны мутации с.344delG и с.584G>A (p.Arg195Gln) в гене *NKX2.1*, ассоциированные с СМЛЩЖ.

Впервые в нашей стране описана структура ИЗЛ у детей первых двух лет жизни. Установлена высокая частота недоношенных детей в структуре ИЗЛ данного возраста, определены особенности ИЗЛ у недоношенных детей. Установлено, что преобладающей патологией в структуре ИЗЛ первых двух лет жизни является НЭГМ. Выявлено, что БЛД является коморбидной патологией некоторых нозологических форм ИЗЛ.

Установлены исходы ИЗЛ у детей первых двух лет жизни.

Практическая значимость

Предложены рекомендации по тактике ведения и терапии пациентов первых двух лет жизни с ИЗЛ. Обоснованы показания для назначения кислородотерапии детям с ИЗЛ.

Разработан алгоритм дифференциальной диагностики ИЗЛ у детей первых двух лет жизни.

Использование результатов проведенного исследования позволит педиатрам, неонатологам, пульмонологам заподозрить болезнь из группы ИЗЛ, на основании наличия «детского ИЗЛ-синдрома», а с помощью разработанного алгоритма провести дифференциальную диагностику с установлением нозологической формы ИЗЛ. Установлено, что тяжелое течение ИЗЛ ассоциируется с наличием у пациентов гипоксемии в покое, кислородозависимости и легочной гипертензии.

Установлена частота потребности в домашней кислородотерапии у пациентов с ИЗЛ первых двух лет жизни.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Учет анамнестических данных, показателей пульсоксиметрии, специфического паттерна на компьютерной томографии органов грудной клетки, результатов генетического обследования у пациентов с «детским ИЗЛ-синдромом» позволяет верифицировать наиболее распространенные формы ИЗЛ у детей первых двух лет жизни.

2. Прогноз ИЗЛ у детей первых двух лет жизни variabelен, чаще благоприятен, и определяется наличием гипоксемии в покое и легочной гипертензии.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования используются в повседневной клинической практике неонатальных и педиатрических отделений лечебных учреждений, на базе которых выполнена работа.

Материалы диссертации используются в лекциях и практических занятиях со студентами, интернами, ординаторами и слушателями дополнительного профессионального образования, проводимых на кафедре педиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов.

Материалы диссертации отражены в монографии «Интерстициальные заболевания легких у младенцев» (РУДН, 2014).

Апробация работы

Диссертация апробирована на методическом совещании кафедры педиатрии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ, протокол № 5 от 21 декабря 2016 г.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 24-м, 26-м Национальных конгрессах по болезням органов дыхания (Москва, 2014, 2016), XIII Конгрессе педиатров-инфекционистов России (Москва, 2014), VII Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей» (Москва, 2014), IX ежегодной научно-практической конференции «Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному» (Москва, 2014), X, XI Ежегодных конгрессах Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (Москва 2015, 2016), VII Российской научно-практической конференции «Аллергические и иммунопатологические заболевания – проблема XXI века» (Санкт-Петербург, 2015), семинаре перманентной школы неонатолога (Санкт-Петербург, 2015), на заседаниях Московского общества детских врачей (Москва 2015, 2016).

Личный вклад автора

Все этапы диссертационной работы были выполнены при непосредственном участии автора, а именно обзор отечественных и зарубежных литературных источников по теме исследования, разработка структуры исследования, сбор анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных. Самостоятельно выполнена статистическая

обработка данных исследования и интерпретация полученных результатов. Полученные данные обсуждены автором в научных публикациях и докладах, внедрены в практику.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 32 печатные работы, в том числе 17 статей в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, 2 публикации в изданиях, индексируемых в базе данных SCOPUS, монография.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием пациентов и методов исследования, главы с результатами исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы, включающего 13 отечественных и 121 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 18 таблицами и 37 рисунками.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в период с 2013 по 2016 гг. на кафедре педиатрии (зав. кафедрой – д.м.н. Д.Ю. Овсянников) Медицинского института (директор – д.м.н. А.Ю. Абрамов) Российского университета дружбы народов (ректор – д.ф.-м.н., профессор, академик РАО В.М. Филиппов) на клинических базах кафедры: Морозовской детской городской клинической больницы (главный врач – д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации И.Е. Колтунов), Детской инфекционной клинической больницы № 6 (главный врач – д.м.н., профессор, академик РАЕН, заслуженный врач Российской Федерации Е.А. Дегтярёва), Детской городской клинической больницы №9 им. Г.Н. Сперанского (главный врач – д.м.н., профессор А.А. Корсунский) Департамента здравоохранения города Москвы.

Дизайн исследования – амбиспективное многоцентровое открытое несравнительное исследование.

Основным материалом для данной работы послужили собственные наблюдения и анализ историй болезни 76 пациентов с детскими ИЗЛ, проходивших лечение в период с 1985 по 2016 гг. в клиниках Москвы, Санкт-Петербурга, Ярославля, Казани, Челябинска. На клинических базах кафедры педиатрии медицинского института РУДН наблюдался и получал лечение 51 пациент. Среди пациентов было 47 мальчиков (61,8%) и 29 девочек (38,2%) в возрасте от 1 суток жизни до 24 месяцев. Гестационный возраст (ГВ) пациентов варьировал от 24 до 41 недели (медиана (Me) – 39,0; интерквартильный размах (ИКР) – 30,5-40,0), масса тела при рождении – от 485 до 4450 грамм (Me – 2885,0; ИКР – 1505,0-3395,0).

Критериями включения в исследование явились следующие: возраст младше 2 лет, наличие «детского ИЗЛ-синдрома».

Критериями исключения из исследования явились следующие: возраст старше 2 лет, установленные диагнозы муковисцидоза, первичного иммунодефицита.

У всех пациентов были проанализированы следующие данные: анамнез жизни, анамнез и течение заболевания, результаты лабораторно-инструментальных обследований, проводимая терапия, исходы. Лабораторное и инструментальное обследование пациентов с ИЗЛ включало общий клинический и биохимический анализы крови, определение насыщения крови кислородом (сатурация, SatO₂), эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) с определением систолического давления в легочной артерии по скорости трикуспидальной регургитации (при этом критерием диагностики легочной гипертензии было систолическое давление в легочной артерии, СДЛА, более 35 мм. рт. ст.), рентгенографию органов грудной клетки у всех больных; компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки у 53 пациентов, генетическое исследование у 11 детей, патологоанатомическое исследование у 15 пациентов (биопсия кожи – у 11 детей, аутопсия – у 4); по показаниям для исключения инфекционной патологии серологические исследования и полимеразную цепную реакцию крови, по показаниям для исключения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) выполнялась эзофагогастродуоденоскопия. Степень дыхательной недостаточности (ДН) оценивали в соответствии с принятой классификацией [С.Н. Авдеев, 2007].

У всех детей была произведена оценка симптомов ИЗЛ, входящих в так называемый «детский ИЗЛ-синдром», включающий такие критерии как: 1) респираторные симптомы (кашель, тахипноэ, непереносимость физической нагрузки); 2) объективные симптомы (дополнительные дыхательные шумы, затруднение дыхания, втяжение уступчивых мест грудной клетки, задержка темпов развития, «барабанные палочки»); 3) гипоксемия при исследовании SatO₂ и 4) диффузные изменения по данным рентгенограмм и/или КТ органов грудной клетки [Deterding R.R., 2007].

Оценка степени тяжести детских ИЗЛ проводилась согласно предложенной L.L. Fan и колл. в 1998 г. классификации, представленной в таблице 1 [Fan L.L. et al, 1998].

Таблица 1

Оценка тяжести детских ИЗЛ [Fan L.L. et al, 1998]

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

Статистическая обработка данных. Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакетов программ IBM SPSS Statistics 23v., Microsoft Excel 2016. Для описания распределения количественных показателей рассчитывались среднее значение и стандартное отклонение, Me и ИКР. Для качественных показателей рассчитывались частоты встречаемости признака и составлялись таблицы сопряженности. Анализ взаимосвязей между качественными показателями проводился с использованием непараметрического рангового коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Анализ предикторов бинарного исхода выполнялся путем построения логистических регрессионных моделей с определением отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Уровень статистической значимости p для всех методов был принят менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке симптомов, входящих в «детский ИЗЛ-синдром», у всех пациентов наблюдались объективные клинические симптомы и интерстициальные изменения по данным рентгенологических исследований. У 93,4% пациентов отмечались респираторные симптомы, у 68,4% по данным пульсоксиметрии была выявлена гипоксемия, о чем свидетельствовал показатель SatO₂ менее 90%. Согласно критериям R.R. Deterding, наличие как минимум 3 из 4 групп признаков [Deterding R.R., 2007], позволило установить «детский ИЗЛ-синдром» у всех пациентов, а на основании проведенных клинических и лабораторно-инструментальных исследований была уточнена нозология. Подробная характеристика «детского ИЗЛ-синдрома» у наблюдавшихся пациентов представлена в таблице 2.

В структуре ИЗЛ у наблюдавшихся детей преобладали заболевания, наиболее распространенные в младенчестве (73,7%). В таблице 3 представлена данная структура в соответствии с рубриками классификации ИЗЛ Американского торакального общества (ATS) 2013 г. [Kurland G. et al, 2009].

Наиболее часто ИЗЛ в целом в исследуемой группе пациентов манифестировали в возрасте от 1 до 6 месяцев (46,1%). Самая ранняя манифестация симптомов и наиболее тяжелый прогноз отмечались у пациентов с ИЗЛ из групп диффузных нарушений роста и развития легких. У двух детей диагнозы ИЗЛ были установлены посмертно – врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия у доношенной девочки с летальным исходом в возрасте 10 суток жизни и первичная легочная гипоплазия у недоношенной девочки (ГВ – 26 недель)

с БЛД. Врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия в данном наблюдении характеризовалась типичными признаками: тяжелой ДН и персистирующей легочной гипертензией, манифестировавшими в раннем неонатальном периоде. При патологоанатомическом исследовании ткани легкого ребенка с врожденной альвеолярно-капиллярной дисплазией при окраске гемотоксилином и эозином определялось утолщение межальвеолярных перегородок, альвеолярных ходов и альвеол в виде трубочек, нарушение дихотомического строения бронхиол, гипертрофия средней оболочки мелких мышечных артерий в сочетании с клеточной пролиферацией интимы сосудов, расположение легочных вен вдоль легочных артериол внутри общей адвентиции.

Таблица 2

Частота симптомов, входящих в «детский ИЗЛ-синдром» у пациентов с ИЗЛ первых двух лет жизни

Группа	Число пациентов, абс. (%)	Симптомы	Число пациентов, абс. (%)
Респираторные симптомы	71 (93,4)	кашель	16 (21,1)
		тахипноэ	68 (89,5)
		непереносимость физической нагрузки	60 (78,9)
Объективные симптомы	76 (100)	сухие хрипы	24 (31,6)
		влажные хрипы / крепитация	37 (48,7)
		втяжение уступчивых мест грудной клетки	66 (86,8)
		задержка темпов развития	52 (68,4)
		«барабанные палочки»	0 (0)
Гипоксемия	52 (68,4)	SatO ₂ <90%	52 (68,4)
Диффузные изменения при имидж-диагностике	76 (100)	диффузные изменения на рентгенограммах органов грудной клетки	76 (100)
		диффузные изменения на КТ органов грудной клетки	53* (100)

* Исследование выполнено у 53 пациентов.

У 34 пациентов исследования (44,7%) были диагностированы ИЗЛ, относящиеся к диффузным нарушениям роста легких, в том числе первичная и вторичная легочная гипоплазия, интерстициальное поражение легких при синдроме Дауна, СВМ. Данная группа заболеваний превалировала в структуре ИЗЛ у наблюдавшихся пациентов.

Диагноз легочной гипоплазии был установлен у 13 пациентов (первичная – у 1 ребенка с БЛД, вторичная – у 12 детей), родившихся с ГВ 24-40 (Ме – 34,0; ИКР – 28,0-40,0) недель, с массой тела при рождении 485-3700 (Ме – 2316,0; ИКР – 690,0-3000,0) грамм. Причинами вторичной легочной гипоплазии явились различные аномалии, в том числе скелетные (синдром Жёна) у 8 пациентов, хромосомные (синдром Эдвардса) у 2 пациентов, омфалоцеле у 1 пациента, неиммунная водянка плода у 1 пациента. В неонатальном периоде у 12 из 13 пациентов данной группы наблюдались дыхательные нарушения, требовавшие проведения респираторной терапии. В качестве инициальной респираторной поддержки данным пациентам проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) с переходом на постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры, у пяти пациентов сформировалась тяжелая БЛД. Шесть детей с легочной гипоплазией после выписки из отделения патологии новорожденных нуждались в домашней кислородотерапии, у пяти из них была БЛД. У всех этих пациентов отмечались частые рецидивирующие респираторные инфекции, явившиеся причиной повторных госпитализаций с развитием

тяжелой ДН, требовавшей дополнительной оксигенации, девяти детям повторно проводилась ИВЛ.

Таблица 3

Структура ИЗЛ у детей первых двух лет жизни

Группа заболеваний	Нозологические формы	Число детей (n=76)	
		абс.	%
Диффузные нарушения развития легких	Врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия	1	1,3
Нарушения роста легких	Первичная легочная гипоплазия	1	1,3
	Вторичная легочная гипоплазия:		
	– Легочная гипоплазия при синдроме Жёна	8	10,5
	– Легочная гипоплазия при синдроме Эдвардса (трисомия 18 хромосомы)	2	2,6
	– Легочная гипоплазия при омфалоцеле	1	1,3
	– Легочная гипоплазия при неиммунной водянке плода	1	1,3
	Субплевральные кисты при синдроме Дауна (трисомии 21 хромосомы)	5	6,6
	Синдром Вильсона-Микити	16	21,1
Специфические состояния неустановленной этиологии	Нэйроэндокринная гиперплазия младенцев	18	23,7
Дисфункции системы сурфактанта	Мутация гена <i>SFTPB</i> – врожденный дефицит сурфактантного протеина В	1	1,3
	Мутации гена <i>NKX2.1</i> – синдром «мозг-легкие-щитовидная железа»	2	2,6
Расстройства у лиц с нормальной иммунной системой	Постинфекционные и другие процессы – облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией	8	10,5
Расстройства, ассоциированные с системными заболеваниями	Болезнь Ниманна-Пика	1	1,3
	Гистиоцитоз из клеток Лангерганса	11	14,5

У всех пациентов с легочной гипоплазией на рентгенограммах органов грудной клетки отмечалось уменьшение объема легких. Пяти пациентам с легочной гипоплазией была проведена КТ органов грудной клетки, определялись признаки уменьшения объема легких, кистозно-фиброзные изменения. По данным ЭхоКГ у 10 пациентов с легочной гипоплазией была зарегистрирована высокая (СДЛА, более 50 мм.рт.ст.) легочная гипертензия.

Летальный исход был зарегистрирован у 5 пациентов (у трех пациентов с синдромом Жёна в возрасте от 5 месяцев до 1 года 9 месяцев, у 1 пациента с первичной легочной

гипоплазией в возрасте 5 месяцев, у 1 пациента с неиммунной водянкой плода в 1 сутки жизни). Критериями диагноза легочной гипоплазии на аутопсии являются уменьшение величины и веса легких, уменьшение отношения массы легких к массе тела [Fan L.L. et al, 1992], что и было выявлено у умерших пациентов с первичной легочной гипоплазией и легочной гипоплазией, ассоциированной с неиммунной водянкой плода. Кроме того, у ребенка с первичной легочной гипоплазией и БЛД, умершего в возрасте 5 месяцев, при проведении микроскопии легких был выявлен выраженный фиброз межальвеолярных перегородок, множественные ателектазы, альвеолярно-радиальный счет составил 2-3 (при норме у доношенных новорожденных 4-5). По классификации L.L. Fan с колл. [Fan L.L. et al, 1998], пациенты с нарушениями роста легких находились на 3 (35,3%), 4 и (35,3%) и 4 (29,4%) ступенях тяжести течения ИЗЛ.

Для интерстициальных поражений легких у детей с синдромом Дауна типичными являются легочная гипоплазия и субплевральные кисты (СК). Среди наблюдавшихся пациентов было 5 детей с синдромом Дауна и СК. Всем детям проводилась кариотипирование с подтверждением диагноза синдрома Дауна (трисомия 21 хромосомы).

В неонатальном периоде у всех пациентов с синдромом Дауна респираторных нарушений не было, детям не проводилась дополнительная оксигенация. Однако в дальнейшем у них отмечались частые рецидивирующие респираторные инфекции, в том числе, пневмонии затяжного течения, явившиеся причиной повторных госпитализаций с развитием ДН. Вместе с тем, при отсутствии инфекций дыхательных путей у всех детей периодически регистрировали эпизоды тахипноэ, гипоксемии в покое, а также задержку темпов развития.

По данным ЭхоКГ у 4 пациентов с синдромом Дауна были выявлены врожденные пороки сердца (ВПС). На рентгенограммах органов грудной клетки интерстициальные изменения выявлены не были. Всем пациентам с СД проводилась КТ органов грудной клетки либо в качестве предоперационного обследования по поводу ВПС, либо ввиду затяжного течения пневмонии, у всех были обнаружены множественные СК. Во всех наблюдениях СК явились случайной КТ-находкой, случаев пневмоторакса не было зарегистрировано. Необходимо отметить, что клиническая вариабельность СК зависит от степени кистозных изменений и сочетания с ВПС. Верификация СК у пациентов с синдромом Дауна представляется очень важной в рамках проведения дифференциального диагноза с врожденными пороками развития легких, как это имело место у наблюдавшихся нами пациентов.

Несмотря на то, что СВМ не вошел в классификацию детских ИЗЛ, предложенную ATS в 2013 г. [Kurland G. et al, 2009], ряд симптомов, в том числе признаки вовлечения в патологический процесс легочного интерстиция на КТ органов грудной клетки и при морфологическом исследовании, позволяет отнести СВМ к группе ИЗЛ, ассоциированных с нарушением роста легких, подгруппе хронических заболеваний легких новорожденных [Reitner P. et al, 1998 Ноеркер А. et al, 2008]. Под наблюдением находилось 16 детей с СВМ, родившихся с ГВ от 26 до 39 (Me – 29,5, ИКР – 27,5-30,5) недель с массой тела при рождении 935-3020 (Me – 1415,0, ИКР – 1015,0-1500,0) грамм, большинство (15) пациентов были недоношенными. В неонатальном периоде у 8 детей был диагностирован респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН), разрешившийся к 3-5 суткам жизни, у одного ребенка – пневмония, у 7 пациентов респираторных симптомов до манифестации СВМ не было. В первые 3 дня жизни в связи с развитием РДСН 3 ребенка находились на ИВЛ, постоянное положительное давление в дыхательных путях через носовые катетеры получали 6 пациентов. В возрасте 5-64 (25,3±16,7) суток отмечено ухудшение состояния в виде манифестации ДН, появления одышки с втяжением уступчивых мест грудной клетки, цианоза, влажных мелкопузырчатых хрипов в легких, свистящих хрипов. У всех детей с СВМ в дебюте заболевания регистрировались апноэ.

На рентгенограммах органов грудной клетки у этих пациентов отмечались умеренная гиперинфляция, интерстициальные изменения в верхних отделах легочных полей в виде

тяжей, чередующихся с участками вздутия легочной ткани. Воспалительной инфильтрации на рентгенограммах, маркеров бактериальной инфекции в общем клиническом и биохимическом анализах крови не отмечалось, были исключены инфекционные причины ДН.

В связи с развитием ДН все дети этой группы потребовали проведения кислородотерапии – с помощью кислородной маски (4 ребенка), кислородной палатки (10 детей), ИВЛ (2 ребенка). Разрешение кислородозависимости у детей с СВМ отмечено к возрасту 17-137 (55,1±30,5) суток. После выписки из отделения патологии новорожденных одна девочка была госпитализирована повторно в связи с эпизодом апноэ, потребовав ИВЛ в течение 17 суток. По классификации L.L. Fan с колл. [Fan L.L. et al, 1998], все пациенты находились на 3 (43,8%) и 4 (56,2%) степенях тяжести течения ИЗЛ.

Семи из наблюдавшихся пациентов с СВМ была выполнена КТ легких. На компьютерных томограммах определялись однотипные изменения – грубые уплотнения перибронхиального, периваскулярного и междолевого интерстиция, транспульмональные тяжи, участки «матового стекла», множественные вздутия.

После выписки из стационаров пациентам с СВМ не проводилась домашняя кислородотерапия. Легочная гипертензия и летальные исходы у них не были зарегистрированы.

Под наблюдением находилось 18 пациентов с НЭГМ, родившихся с ГВ 24-40 (Ме – 39,5, ИКР – 38,0-40,0) недель, с массой тела при рождении 880-3800 (Ме – 3175,0, ИКР – 2690,0-3550,0) грамм, четыре ребенка были недоношенными (22,2%). У одного ребенка с НЭГМ одновременно была БЛД, новая форма, легкой степени тяжести, однако на момент манифестации НЭГМ в возрасте 2 месяцев жизни, ребенок не получал терапии БЛД.

Возраст манифестации заболевания составил от 3 недель до 5 (2,8±1,1) месяцев. Клинические симптомы включали тахипноэ от 60 до 100 в минуту, одышку с втяжением уступчивых мест грудной клетки у всех пациентов, непостоянные влажные хрипы / крепитацию при аускультации легких, непереносимость физической нагрузки.

Несмотря на однотипную клиническую картину в виде персистирующего тахипноэ, у 6 из 15 пациентов с НЭГМ показатели SatO₂ были нормальными (96-98%), а у остальных обнаруживалось снижение SatO₂ не ниже 91%. Течение заболевания осложнялось развитием белково-энергетической недостаточности I степени у 11 детей (61,1%).

На рентгенограммах органов грудной клетки у всех пациентов с НЭГМ определялась генерализованная гиперинфляция. Всем пациентам была проведена КТ, на которой обнаруживался паттерн «мозаичной перфузии», затрагивающий как минимум 4 доли легких, симптом «матового стекла» в разных отделах легких с обязательной и преимущественной локализацией в средней доле и язычковых сегментах.

У всех пациентов с НЭГМ заболевание протекало волнообразно, с эпизодами ухудшения и относительной стабилизации состояния, тяжесть течения ИЗЛ по классификации L.L. Fan с колл. [Fan L.L. et al, 1998] соответствовала 2 степени. 7 пациентам с НЭГМ проводилась кислородотерапия, в том числе домашняя (4 пациентам). Основанием для ее назначения явился клинический статус больных, а не данные пульсоксиметрии. При назначении дополнительной оксигенации таким пациентам отмечалось улучшение темпов прибавки массы тела, на фоне терапии купировалась белково-энергетическая недостаточность. Кроме того, до поступления под наше наблюдение лечение детей с НЭГМ включало ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС) у 17 пациентов, системные ГКС у 9 больных, эффекта от данной терапии не было получено.

В проведенном исследовании у всех пациентов с НЭГМ отмечалось постепенное улучшение как клинических, так и рентгенологических симптомов. Полное разрешение клинической и КТ-симптоматики установлено у 8 детей в возрасте от 3 месяцев до 5 лет, за остальными больными продолжается наблюдение. Об аналогичных сроках (в среднем – 4 года) разрешения симптоматики НЭГМ без выявления альтернативных причин персистирующих респираторных симптомов сообщается и в других исследованиях

[Deterding R.R. et al, 2005; Gomes V.C. et al, 2013]. Летальных исходов среди пациентов с НЭГМ зарегистрировано не было.

По контрасту с НЭГМ, заболевания из группы дисфункции системы сурфактанта часто характеризуются неблагоприятным прогнозом и фатальным течением [Nogee L.M. et al, 1993; Williams G.D. et al, 1999; Nogee L.M. et al, 2001; Shulenin S. et al, 2004; Wert S.E. et al, 2009]. Подтверждением этому может служить врожденный дефицит сурфактантного протеина В, диагностированный у одной пациентки исследования – доношенной девочки с тяжелым РДСН, рефрактерным к заместительной терапии препаратами экзогенного сурфактанта (6 введений), длительно находившейся на ИВЛ, и закончившийся летальным исходом. На КТ органов грудной клетки, проведенной данной пациентке в возрасте 2 месяцев, были выявлены диффузные уплотнения по типу «матового стекла», утолщение междольковых перегородок, образующие, так называемый, «crazy-paving» паттерн. Диагноз был подтвержден обнаружением мутации в гене *SFTPB*.

К этой же группе заболеваний также относится СМЛЩЖ, который представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, манифестирующее в раннем детстве. Его причиной являются мутации гена *NKX2.1*, участвующего в развитии головного мозга, легких и щитовидной железы [Willemsen M.A. et al, 2005]. Среди пациентов, включенных в исследование, СМЛЩЖ был диагностирован у двух детей. У одного пациента второго года жизни сочетание патологии со стороны нервной системы (задержка моторного развития, атаксический синдром, синдром мышечной гипотонии), длительно текущих респираторных симптомов (частые рецидивирующие респираторные инфекции, длительный кашель) и первичного гипотиреоза позволило предположить данный диагноз, подтвердившийся при генетическом обследовании (мутация с.344delG). У второго пациента, доношенного новорожденного, наличие длительной кислородозависимости в сочетании с данными КТ («crazy-paving pattern») потребовало исключения врожденного дефицита сурфактантных протеинов В и С, а сочетание у пациента патологии со стороны нервной системы (синдром угнетения с элементами возбуждения), длительной кислородозависимости и врожденного гипотиреоза позволило предположить диагноз СМЛЩЖ. При секвенировании генов *SFTPB* и *SFTPC*, кодирующем сурфактантный протеин С, мутации не были обнаружены, в то время как в гене *NKX2.1* была выявлена мутация с.584G>A (p.Arg195Gln) в гетерозиготном состоянии, подтверждающая диагноз СМЛЩЖ.

Под наблюдением находились 8 детей с ОБОП, родившихся с ГВ 35-40 (Ме – 39,5; ИКР – 37,5-40,0) недель, с массой тела при рождении 2240-4450 (Ме – 3330,0; ИКР – 3170,0-3505,0) грамм, два ребенка были недоношенными. Возраст манифестации заболевания варьировал от 4 до 20 ($8,8 \pm 5,8$) месяцев. Пациенты были госпитализированы для стационарного лечения инфекций нижних дыхательных путей и/или при выявлении длительно сохраняющихся респираторных симптомов (одышка, кислородозависимость) неясной этиологии. Всем пациентам проводилась дополнительная оксигенация.

Такие признаки, как сохранение одышки и других симптомов поражения нижних дыхательных путей, инфильтративных изменений на рентгенограммах грудной клетки, их нарастание, затяжное течение пневмонии, несмотря на адекватную антибактериальную терапию, являются основанием для включения в диагностический поиск ОБОП. А наличие положительной клинико-инструментальной динамики заболевания на фоне терапии ГКС в совокупности со специфическими признаками на КТ (субплевральные трапецевидные очаги консолидации, симптом «обратного ободка») подтверждают данный диагноз [Sara A. et al, 2008]. У всех пациентов исследования отмечались вышеперечисленные критерии. Этиологическими факторами ОБОП у наблюдавшихся пациентов явились инфекции (аденовирус, вирус кори, респираторно-синцитиальный вирус, вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа, синегнойная палочка, пневмоциста), ГЭРБ у 1 пациента, БЛД у 1 ребенка.

У одного ребенка с фатальным течением заболевания, развитием острого респираторного дистресс-синдрома, ОБОП, осложненный легочной гипертензией, был диагностирован на аутопсии.

У 12 детей были диагностированы ИЗЛ, ассоциированные с системными заболеваниями. Под наблюдением находилось 11 пациентов с ГКЛ, родившихся с ГВ 36-40 (Ме – 39,0, ИКР – 38,0-40,0) недель, с массой тела при рождении 2690-3600 (Ме – 2870,0, ИКР – 2690,0-3450,0) грамм, один ребенок был недоношенным. Диагноз ГКЛ был верифицирован на основании результатов биопсии кожи. Заболевание манифестировало в возрасте от 1 до 19 (7,1±6,2) месяцев. У всех пациентов с ГКЛ отмечалась мультисистемная форма заболевания.

Респираторные проявления заболевания отмечались у 5 больных с ГКЛ и включали кашель, тахипноэ, ослабленное дыхание, влажные хрипы при аускультации, у 6 пациентов поражение легких протекало бессимптомно. У 5 данных больных поражения легких сопровождались явлениями ДН, потребовавшей проведения кислородотерапии. Диагноз поражения легких во всех случаях ГКЛ был поставлен на основании рентгенографии грудной клетки, выполненной всем пациентам, при этом определялись множественные мелкие тени до 20 мм в диаметре, местами сливающиеся между собой. Семи пациентам была проведена КТ органов грудной клетки. Основными проявлениями ГКЛ на КТ были множественные инфильтративные очаги до 20 мм в диаметре. Кроме того, на КТ были выявлены тонко- и толстостенные кисты, деформация легочного рисунка.

У 1 ребенка в возрасте 2 месяцев течение ГКЛ осложнилось развитием высокой легочной гипертензии, протекавшей с реканализацией артериального протока, признаками ишемии миокарда, выявленными при проведении ЭхоКГ.

Всем больным с ГКЛ проводилась системная химиотерапия. Респираторные симптомы были купированы на фоне терапии основного заболевания, антибактериальной, противогрибковой терапии, кислородотерапии.

Для болезни Ниманна-Пика типа В, диагностированной у одного пациента исследования, типичным является вовлечение легких с развитием ИЗЛ [Vanier M.T., 2013]. При клиническом обследовании данного пациента в возрасте 1 года 5 месяцев обнаруживались одышка с втяжением уступчивых мест грудной клетки, тахипноэ, диффузные мелко- и среднепузырчатые хрипы, гипоксемия. Обращало на себя внимание отставание в росте, увеличение в объеме живота, гепатомегалия. При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки обнаруживались множественные диффузные мелкие очаговые тени. На КТ органов грудной клетки была выявлена картина диссеминации с наличием мелких очагов 1-2 мм в диаметре, ретикулярный паттерн. Диагноз был подтвержден при проведении генетического исследования, а именно секвенированием трех экзонов гена *SMPD1*. В 6 экзоне обнаружена делеция 3х нуклеотидов (с.1867_1869del CGC). На КТ органов грудной клетки, выполненной в возрасте 7 лет, отмечалось утолщение междольковых перегородок, ретикулярный паттерн стал более выраженным, грубым.

Кроме представленной выше характеристики пациентов в зависимости от нозологической формы ИЗЛ у всех наблюдавшихся пациентов проанализированы тяжесть течения ИЗЛ по классификации L.L. Fan и соавт. [Fan L.L. et al, 1998], частота легочной гипертензии, исходы и их предикторы, а также особенности ИЗЛ у недоношенных пациентов.

В соответствии с принятой градацией ИЗЛ по степеням тяжести на основании клинических данных, показателей пульсоксиметрии (в покое, во сне и при нагрузке), верификации легочной гипертензии посредством ЭхоКГ [Fan L.L. et al, 1998] все пациенты были распределены на 5 ступеней (табл. 4). Наиболее часто (76,3%) тяжесть течения ИЗЛ соответствовала 2-4 ступеням. 5 ступень тяжести у 13 из 14 больных регистрировалась при манифестации ИЗЛ в неонатальном периоде.

Респираторная терапия проводилась 67,1% пациентов, в том числе домашняя у 15,8%. Важно отметить, что чем раньше манифестировало ИЗЛ, тем чаще требовалось проведение кислородотерапии.

Распределение пациентов по тяжести течения ИЗЛ

Степень	абс.	%
1	4	5,3
2	20	26,3
3	19	25,0
4	19	25,0
5	14	18,4

Глюкокортикостероиды, используемые в терапии ИЗЛ, эффективны лишь при отдельных нозологических формах. Так, по нашим данным, не оказывала эффекта терапия ингаляционными или системными ГКС у пациентов с НЭГМ и, напротив, на фоне лечения с применением системных ГКС наблюдалась отчетливая положительная динамика у пациентов с ОБОП.

Частота легочной гипертензии среди всех детей с ИЗЛ составила 18,4%. У 13 из 14 пациентов с легочной гипертензией ИЗЛ манифестировало в неонатальном возрасте.

Частота летальных исходов составила 10,5%, причем среди умерших пациентов у половины была легочная гипертензия, что соответствовало 5 степени тяжести течения ИЗЛ по классификации L.L. Fan и соавт. [Fan L.L. et al, 1998], остальные летальные исходы были зарегистрированы у пациентов с 4 степенью тяжести. В ходе корреляционного анализа установлено, что наличие гипоксемии было статистически значимо и положительно ассоциировано с недоношенностью ($\rho=0,259$; $p<0,05$), но отрицательно связано с ГВ ($\rho=-0,256$; $p<0,05$). Достоверность взаимосвязи между гипоксемией и домашней кислородотерапией не подтвердилась ($p>0,05$), однако, для легочной гипертензии была показана слабая, но значимая корреляционная связь с домашней кислородотерапией ($\rho=0,260$; $p<0,05$). В ходе корреляционного анализа также установлено, что гипоксемия слабо коррелировала с развитием летального исхода ($\rho=0,233$; $p<0,05$). Вместе с тем, была выявлена достоверная корреляционная связь средней силы между легочной гипертензией и летальным исходом ($\rho=0,390$; $p<0,05$).

Для определения предикторов летального исхода в исследуемой группе больных был выполнен регрессионный анализ, в ходе которого были определены два фактора, имеющих высокую прогностическую значимость – диагноз легочной гипоплазии и наличие легочной гипертензии. Шанс летального исхода в подгруппе пациентов с легочной гипертензией был в 10,93 [2,16-55,25] раза выше, чем в подгруппе больных с нормальными значениями систолического давления в легочной артерии ($p<0,01$). Отношение шансов летального исхода для пациентов с установленным диагнозом легочной гипоплазии, по сравнению с больными с другими нозологическими единицами, составило 12,50 [2,43-64,25] ($p<0,01$).

По данным литературы показатель летальности при ИЗЛ у детей варьирует от 6 до 30% [Clement A., 2004; Deutsch G.H. et al, 2007, Griese M. et al, 2009]. В исследовании G.H. Deutsch, и соавт. (2007), данный показатель при анализе включенных в исследование 187 пациентов с ИЗЛ первых двух лет жизни составил 30% [Deutsch G.H. et al, 2007]. Частота летальных исходов, установленная в нашем исследовании, значительно ниже и составила 10,5%. Известно, что данный показатель варьирует среди разных нозологических форм ИЗЛ. Важно отметить, что в настоящее исследование было включено относительно малое число пациентов из групп диффузного нарушения развития легких и дисфункции системы сурфактанта, показатель летальности при которых достигает 100%. Напротив, при НЭГМ данный показатель равен нулю [Deutsch G.H. et al, 2007], а пациенты с НЭГМ, в проведенном нами исследовании, составили 23,7% от всей выборки. Все перечисленные факторы

объясняют относительно низкий уровень летальности и низкую частоту выявления легочной гипертензии в проведенном исследовании.

Все пациенты с летальным исходом находились на 4 или 5 ступени тяжести ИЗЛ, что подтверждает валидность классификации L.L. Fan и соавт. [Fan L.L. et al, 1998].

При анализе результатов проведенного исследования было выявлено, что у недоношенных детей, по сравнению с доношенными, страдающих ИЗЛ чаще отмечались такие клинические симптомы как тахипноэ, одышка с втяжением уступчивых мест грудной клетки, сухие хрипы при аускультации легких, гипоксемия, а также более частая потребность в респираторной терапии, в том числе домашней. Наиболее частой патологией в структуре ИЗЛ у недоношенных новорожденных явились заболевания из группы нарушений роста легких (76,7%). Легочная гипоплазия была диагностирована 26,7% недоношенных пациентов, СВМ у 50%. Тяжесть течения ИЗЛ у недоношенных детей, согласно классификации L.L. Fan и соавт. [Fan L.L. et al, 1998], соответствовала 4 и 5 ступеням, в то время как у доношенных пациентов чаще регистрировались 2 и 3 ступени тяжести. Однако частота летальных исходов в группах доношенных и недоношенных детей не отличалась.

С учетом прогресса перинатальной медицинской помощи, сопровождающегося повышением выживаемости недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении, можно ожидать одновременного повышения частоты ИЗЛ за счет данной когорты пациентов, что еще раз подтверждает актуальность данного исследования. В этой связи особый интерес представляет тот факт, что семь пациентов (9,2%) одновременно с ИЗЛ страдали БЛД. В литературе освещен вопрос коморбидности БЛД и других заболеваний (ВПС, муковисцидоз и др.) [Speer M.E. et al, 2008; Muneuchi J. et al, 2015]. В проведенном исследовании впервые установлено, что БЛД, которая сама по себе является ИЗЛ, согласно классификации ATS 2013 г. [Kurland G. et al, 2009], может быть коморбидной патологией с другими ИЗЛ. Так, в наших наблюдениях у детей с БЛД были диагностированы легочная гипоплазия, НЭГМ, ОБОП. Кроме того, у ряда пациентов ИЗЛ скрывались под «маской» БЛД. Другими «масками» ИЗЛ были гиперсенситивный пневмонит, интерстициальные пневмонии.

Сравнение установленной в проведенном исследовании нозологической структуры ИЗЛ у детей первых двух лет жизни с зарубежными регистрами больных, страдающих аналогичными заболеваниями, демонстрирует их сопоставимость [Clement A., 2004; Deutsch G.H. et al, 2007]. Так, например, в собственной серии наблюдений преобладали заболевания, наиболее распространенные в младенчестве (73,7%), а в исследованиях G.H. Deutsch с колл. (2007) и С. Langston с колл. (2009), наблюдавших пациентов аналогичного возраста, данные заболевания составили 60% и 63% соответственно [Deutsch G.H. et al, 2007; Langston C. et al, 2009]. Вместе с тем, такие болезни как СВМ и СМЛЦЖ, не вошедшие в классификацию ATS 2013 г. [Kurland G. et al, 2009], безусловно, можно отнести к ИЗЛ, учитывая морфологическое, клиническое и рентгенологическое сходство с данной группой заболеваний. Установленная в настоящем исследовании структура заболеваний важна для создания регистра детских ИЗЛ в РФ.

Как показало проведенное нами исследование, в связи с клинической доступностью генетического тестирования и улучшением качества распознавания КТ органов грудной клетки, для постановки диагноза детских ИЗЛ должны рассматриваться менее инвазивные стратегии. Программа обследования детей с ИЗЛ должна включать ЭхоКГ для верификации легочной гипертензии. На основании проведенного исследования разработан алгоритм дифференциальной диагностики ИЗЛ у детей первых двух лет жизни (рисунок).

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что ИЗЛ у детей первых двух лет жизни в настоящее время не являются казуистикой, а прогноз подобных пациентов далеко не всегда неблагоприятен. В целом, сотрудничество неонатологов, педиатров, пульмонологов, рентгенологов, детских хирургов, детских кардиологов, гематологов и патологоанатомов, как продемонстрировало настоящее исследование, имеет важнейшее значение для диагностики детских ИЗЛ.

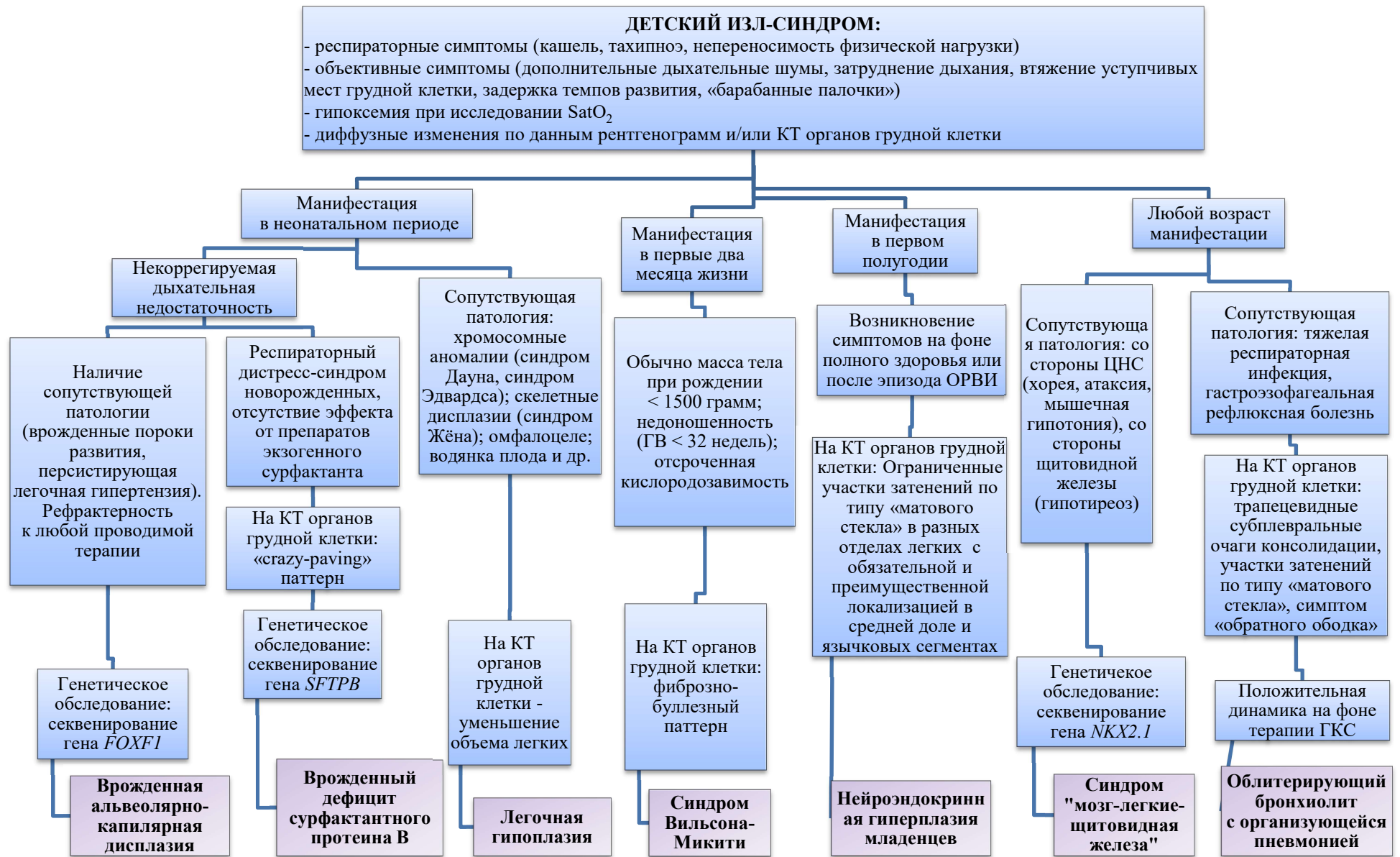


Рисунок. Алгоритм дифференциальной диагностики интерстициальных заболеваний легких у детей первых двух лет жизни

Примечание: SatO₂ – сатурация артериальной крови (насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови); КТ – компьютерная томография; ГВ – гестационный возраст; ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция; ЦНС – центральная нервная система; *FOXF1* – ген, кодирующий белок F1; *SFTPB* – ген, кодирующий сурфактантный протеин В; *NKX2.1* – ген, кодирующий тиреоидный фактор транскрипции – 1

Выводы

1. У наблюдавшихся детей первых двух лет жизни были диагностированы следующие ИЗЛ: врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия (1,3%), легочная гипоплазия (17,0%), синдром Вильсона-Микити (21,1%), субплевральные кисты у пациентов с синдромом Дауна (6,6%), нейроэндокринная гиперплазия младенцев (23,7%), врожденный дефицит сурфактантного протеина В (1,3%), синдром «мозг-легкие-щитовидная железа» (2,6%), облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией (10,5%), интерстициальные поражения легких при системных заболеваниях (гистиоцитоз из клеток Лангерганса – 14,6%, болезнь Ниманна-Пика – 1,3%).

2. Этиологическими факторами ИЗЛ у детей первых двух лет жизни являются хромосомные аномалии (трисомия 21, трисомия 18), мутации генов *SFTPB*, *NKX2.1*, ГЭРБ, инфекционные и системные заболевания.

3. Клинико-лабораторные проявления ИЗЛ у детей первых двух лет жизни однотипны, независимо от нозологической формы, и характеризуются наличием симптомов, входящих в «детский ИЗЛ-синдром» (ChILD-syndrome): респираторные и объективные клинические симптомы ДН и поражения нижних дыхательных путей, гипоксемия и диффузные изменения, выявляемые по данным рентгенологических методов исследования.

4. Частота легочной гипертензии, являющейся осложнением ИЗЛ и предиктором летального исхода, составила 18,4%, среди пациентов с летальным исходом – 62,5%. Летальные исходы у больных ИЗЛ первых двух лет жизни были зарегистрированы у 10,5% пациентов, наиболее часто у детей с вторичной легочной гипоплазией (50% от всех летальных исходов), которую также можно расценивать как предиктор летального исхода.

5. Патогномоничными КТ-признаками ИЗЛ у детей первых двух лет жизни являются фиброзно-буллезный паттерн (СВМ), ограниченные участки затенений по типу «матового стекла» в разных отделах легких с обязательной и преимущественной локализацией в средней доле и язычковых сегментах (НЭГМ), субплевральные кисты (синдром Дауна), уменьшение объема легких (легочная гипоплазия), «crazy-paving» паттерн (врожденный дефицит сурфактантного протеина В), трапецевидные субплевральные очаги консолидации, симптом «обратного ободка» (ОБОП), множественные тонко- и толстостенные кисты, очаговые тени (ГКЛ), грубый ретикулярный паттерн (болезнь Ниманна-Пика).

6. Дифференциальная диагностика ИЗЛ у детей первых двух лет жизни должна проводиться на основании оценки симптомов, входящих в «детский ИЗЛ-синдром», а также данных анамнеза, с учетом гестационного возраста, возраста манифестации заболевания, наличия и сроков манифестации кислородозависимости, патогномоничного КТ-паттерна и при необходимости генетического обследования.

7. Общим терапевтическим вмешательством для всех форм ИЗЛ у детей первых двух лет жизни является назначение дополнительной оксигенации, в том числе в домашних условиях, для достижения целевого уровня SatO₂ не ниже 93%, при легочной гипертензии не ниже 95%. Частота проведения респираторной терапии обратно пропорциональна возрасту манифестации ИЗЛ.

8. Терапия отдельных ИЗЛ у детей первых двух лет жизни определяется нозологической единицей, развитием осложнений и включает применение системных глюкокортикостероидов у детей с ОБОП, ингибиторов фосфодиэстеразы-5 при развитии высокой легочной гипертензии, лечение основной патологии при ИЗЛ, ассоциированных с системными заболеваниями.

Практические рекомендации

1. При диагностике ИЗЛ у детей первых двух лет жизни необходимо учитывать гестационный возраст, возраст манифестации заболевания, течение и респираторную терапию неонатального периода, сопутствующие заболевания (гипотиреоз, БЛД, инфекционные и системные заболевания).
2. Для точной диагностики нозологической формы ИЗЛ у детей первых двух лет жизни рекомендовано использовать разработанный алгоритм дифференциальной диагностики (приложение).
3. Дети с ИЗЛ нуждаются в исключении легочной гипертензии с помощью ЭхоКГ с определением систолического давления в легочной артерии по скорости трикуспидальной регургитации.
4. Новорожденным с «детским ИЗЛ-синдромом», быстро прогрессирующим и тяжелым течением заболевания или при наличии семейного анамнеза по ИЗЛ рекомендовано проведение генетического тестирования, для поиска аномалий в гене *SFTPB*, кодирующем сурфактантный протеин В.
5. Новорожденным с «детским ИЗЛ-синдромом», врожденным гипотиреозом и мышечной гипотонией рекомендовано проведение генетического тестирования, для поиска аномалий в гене *NKX2.1*.
6. У детей с БЛД, характеризующейся относительно рефрактерным к стандартной терапии течением, требуется исключение других ИЗЛ в соответствии с предложенным нами алгоритмом.
7. Пациенты с ИЗЛ нуждаются в пролонгированном мониторинге SatO₂ с использованием пульсоксиметрии, на основании чего может решаться вопрос о проведении длительной оксигенотерапии, в том числе домашней.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Крушельницкий А.А., Альхававша А.Н., Бойцова Е.В. Врожденный дефицит сурфактанта: генетика, патология, диагностика, терапия. // **Вопросы диагностики в педиатрии.** – 2013. – Т. 5. – № 1. – С. 12–20.
2. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Зайцева Н.О., Авакян А.А., Крушельницкий А.А., Петрук Н.И., Жданова О.И., Дегтярева Е.А. Редкое интерстициальное заболевание легких – нейроэндокринная гиперплазия младенцев // **Педиатрия.** – 2013. – Т. 92. – № 3. – С. 32–37.
3. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Крушельницкий А.А., Вавилова Г. Н., Петрук Н.И., Жданова О.И., Дегтярева Е.А. Нейроэндокринная гиперплазия младенцев – «маска» пневмонии у грудного ребенка // VI всероссийская научно-практическая конференция «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». Сборник аннотированных докладов. Москва, 20–21 мая 2013 г. – С. 76–80.
4. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Крушельницкий А.А., Дегтярева Е.А. Синдром Вильсона–Микити – редкое хроническое заболевание легких новорожденных // **Педиатрия.** – 2014. – Т. 93. – № 1. – С. 33–39.
5. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Крушельницкий А.А., Авакян А.А., Зайцева Н.О., Дегтярева Е.А. Синдром Вильсона–Микити — редкое интерстициальное заболевание легких у новорожденных // **Педиатрическая фармакология.** – 2014. – Т. 11. – № 2. – С. 55–60.
6. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Нароган М.В., Дегтярев Д.Н., Степанов А.В., Крушельницкий А.А., Бойцова Е.В., Ворона Л.Д., Дегтярева Е.А. Синдром Вильсона–Микити: обзор литературы и клинические наблюдения // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** – 2014. – № 3 (5). – С. 59–66.
7. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Крушельницкий А.А. Врожденный дефицит белков сурфактанта // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** – 2014. – № 1 (3). – С. 80–90.

8. Овсянников Д.Ю., Нароган М.В., Беляшова М.А., Крушельницкий А.А., Ворона Л.Д., Синдром Вильсона–Микити — редкое хроническое интерстициальное заболевание легких новорожденных // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**. – 2014. – № 4. – С. 56-63.

9. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Бойцова Е.В., Крушельницкий А.А., Дегтярева Е.А. Синдром Вильсона–Микити – «маска» пневмонии у новорожденных детей // *Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей»*. (Москва, 26-27 мая 2014 г.). Сборник аннотированных докладов. – 2014. – С. 147-160.

10. Овсянников Д.Ю., Гитинов Ш.А., Беляшова М.А., Жакота Д.А., Самсонович И.Р., Черняев А.Л., Бойцова Е.В. Облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией в исходе острой респираторной вирусной инфекции у ребенка 7 месяцев: клинкоморфологические сопоставления // *Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей»*. (Москва, 26-27 мая 2014 г.). Сборник аннотированных докладов. – 2014. – С. 161–170.

11. Овсянников Д.Ю., Ким Н.В., Гитинов Ш.А., Беляшова М.А., Семина И.В., Горбунов А.В., Рогаткин П.С., Константинова А.К., Русакова В.Д., Архипова Т.М., Кочанова Д.А. Респираторные проявления синдрома Дауна: интерстициальное поражение vs. пневмония? // *Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей»*. (Москва, 26-27 мая 2014 г.). Сборник аннотированных докладов. – 2014. – С. 171–178.

12. Беляшова М.А., Крушельницкий А.А., Бойцова Е.В., Нароган М.В., Крушельницкий А.А., Донин И.М., Кустова О.В., Колтунов И.Е., Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю. Клиническая манифестация, рентгеносимптомика, катамнез пациентов с синдромом Вильсона–Микити // *VII Всероссийский образовательный конгресс «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии»*. Москва, Россия, 25–28 ноября 2014 г. – С. 51–52.

13. Овсянников Д.Ю., Степанова Е.В., Беляшова М.А. Синдром Жена: Клинические наблюдения // *IX ежегодная научно-практическая конференция Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному*. Москва, Россия, 20–21 ноября 2014 г. – С. 48-49.

14. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Беляшова М.А., Ашерова И.К. Интерстициальные заболевания легких у младенцев: монография. – М.: РУДН, 2014. – 182 с.

15. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А. Интерстициальные заболевания легких у детей // **Вестник современной клинической медицины**. – 2014. – Т. 7. – № 6. – С. 71-76.

16. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю. Синдром мозг-легкие-щитовидная железа // **Педиатрическая фармакология**. – 2014. – Т. 11. – № 6. – С. 56-61.

17. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Казюкова Т.В., Самсонович И.Р., Колтунов И.Е., Петрайкина Е.Е. Синдром «мозг-легкие-щитовидная железа» // **Педиатрия**. – 2015. – Т. 94. – № 1. – С. 86-92.

18. Бойцова Е.В., Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю. Современные представления об интерстициальных заболеваниях легких у детей // **Вестник Российской Академии Медицинских Наук**. – 2015. – № 2. – С. 227–236.

19. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Самсонович И.Р., Петрайкина Е.Е. Синдром «мозг-легкие-щитовидная железа»: генетика, патогенез, клиническая картина, терапия // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. – 2015. – № 1. – С. 43-49.

20. Овсянников Д.Ю., Степанова Е.В., Беляшова М.А. Торакоасфиктическая дистрофия (синдром Жёна) // **Педиатрия**. – 2015. – Т. 94. – № 4. – С. 69–77.

21. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А. Педиатрические интерстициальные заболевания легких: дети – не маленькие взрослые // **Педиатрия**. – 2015. – Т. 94. – № 4. – С. 171–176.

22. Овсянников Д.Ю., Гитинов Ш.А., Беляшова М.А., Самсонович И.Р., Константинова А.К., Жакота Д.А., Горбунов А.В., Марченков Я.В., Турина И.Е., Кустова О.В., Рогаткин П.С., Корсунский А.А. Облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией у детей // **Врач.** – 2015. – № 9. – С. 2–7.

23. Овсянников Д.Ю., Степанова Е.В., Беляшова М.А., Шолтояну А.В., Самсонович И.Р., Шокин А.А., Петрук Н.И., Семенова Л.П., Чусов К.П., Донин И.М., Вальтц Н.Л., Турина И.Е., Колягина С.В., Илларионова Т.Ю., Болибок А.М., Дегтярева Е.А., Корсунский А.А., Колтунов И.Е., Назарова Т.И. Торакоасфидическая дистрофия (синдром Жёна): обзор литературы и клинические наблюдения // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** – 2015. – № 4. – С. 47-59.

24. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Бойцова Е.В., Авакян А.А., Алексеева О.В., Ашерова И.К., Ашерова -Юшкова Д.В., Богданова А.В., Болибок А.М., Бронин Г.О., Вальтц Н.Л., Власова А.В., Волков С.Н., Волкова И.Е., Гитинов Ш.А., Глазырина А.А., Голобородько М.М., Горбунов А.В., Гришкевич Н.Л., Дегтярева Е.А., Донин И.М., Есипенко А.П., Жакота Д.А., Жданова О.И., Зайцева Н.О., Зайцева С.В., Запевалова Е.Ю., Захарова Л.А., Иванова Н.Н., Илларионова Т.Ю., Колтунов И.Е., Кондратчик К.Л., Корсунский А.А., Крушельницкий Ал.А., Крушельницкий Ан.А., Кустова О.В., Малинина О.В., Марченков Я.В., Назарова Т.И., Нароган М.В., Павлова Е.С., Петрук Н.И., Петрайкина Е.Е., Постникова Е.В., Пугачева И.А., Пушкарева Ю.Э., Пушко Л.В., Рогаткин П.С., Самсонович И.Р., Семенова Л.П., Старевская С.В., Степанов О.Г., Степанова Е.В., Сурьянинова О.В., Сулова О.В., Турина И.Е., Усачева О.В., Федоров И.А., Федотова О.П., Фельдфикс Л.И., Хромова А.В., Черняев А.П., Чусов К.П., Шолтояну А.В., Шокин А.А. Структура интерстициальных заболеваний легких у детей первых двух лет жизни // **Педиатрия.** – 2016. – Т. 95. – № 1. – С. 72–81.

25. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Бойцова Е.В., Ашерова И.К. Интерстициальные заболевания легких у детей первых двух лет жизни: структура в Российской Федерации // **Материалы I международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической медицины»** Казахстан, г. Талдыкорган. – 2016. – С. 110–111.

26. Гитинов Ш.А., Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Закиров И.И. Облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией: серия наблюдений // **Материалы I международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы клинической медицины».** Казахстан, г. Талдыкорган. – 2016. – С. 114–116.

27. Овсянников Д.Ю., Степанова Е.В., Беляшова М.А., Дегтярёва Е.А. Синдром Жёна: описание серии наблюдений // **Вестник Российской академии медицинских наук.** – 2016. – Т. 71. – № 1. – С. 61–67.

28. Овсянников Д.Ю., Ашерова И.К., Бойцова Е.В., Беляшова М.А., Болибок А.М., Дегтярева Е.А., Кравчук Д.А., Старевская С.В., Колтунов И.Е. Актуальные проблемы неонатальной пульмонологии // **Педиатрия.** – 2016. – Т. 95. – № 4. – С. 63–73.

29. Беляшова М.А., Гитинов Ш.А., Овсянников Д.Ю. Респираторные проявления синдрома Дауна // **Педиатр.** – 2016. – Т. 7. – № 2. – С. 164–169.

30. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю. Структура интерстициальных заболеваний легких новорожденных // **Тезисы IX Общероссийского семинара «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии».** г. Сочи, 10–13 сентября 2016 г. – С. 7.

31. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Бойцова Е.В., Ашерова И.К., Турина И.Е., Гитинов Ш.А., Донин И.М., Фельдфикс Л.И. Структура интерстициальных заболеваний легких у детей первых двух лет жизни // **Сборник тезисов II Московского городского съезда педиатров «Трудный диагноз» в педиатрии. Преодолевая барьеры. Мультидисциплинарный подход».** 8–10 ноября 2016 г. – С. 44.

32. Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Ашерова И.К., Беляшова М.А., Болибок А.М., Кравчук Д.А., Дегтярева Е.А. Пульмонология новорожденных: проблемы и решения // **Неонатология: новости, мнения, обучение.** – 2016. – № 4. – С. 39–54.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЛД – бронхолегочная дисплазия
ВПС – врожденный порок сердца
ГВ – гестационный возраст
ГКЛ – гистиоцитоз из клеток Лангерганса
ГКС – глюкокортикостероид
ГЭРБ – гастроэзофагальная рефлюксная болезнь
ДН – дыхательная недостаточность
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких
ИКР – интерквартильный размах
КТ – компьютерная томография
НЭГМ – нейроэндокринная гиперплазия младенцев
ОБОП – облитерирующий бронхолит с организующейся пневмонией
РДСН – респираторный дистресс-синдром новорожденных
СВМ – синдром Вильсона-Микити
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СК – субплевральные кисты
СМЛЦЖ – синдром «мозг-легкие-щитовидная железа»
ЭхоКГ – эхокардиографическое исследование
ATS – Американское торакальное общество
Me – медиана
NKX2.1 – ген, кодирующий тиреоидный фактор транскрипции - 1
p – уровень статистической значимости
rho – коэффициент корреляции Спирмена
SatO₂ – сатурация артериальной крови (насыщение гемоглобина кислородом в артериальной крови)
SFTPВ – ген, кодирующий сурфактантный протеин В
SFTPС – ген, кодирующий сурфактантный протеин С
SMPD1 – ген кислой лизосомальной сфингомиелиназы

Мария Александровна Беляшова (Российская Федерация)
«Интерстициальные заболевания легких первых двух лет жизни»

В исследование включено 76 детей первых двух лет жизни с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ). При оценке симптомов, входящих в «детский ИЗЛ-синдром», у всех пациентов наблюдались объективные клинические симптомы и интерстициальные изменения по данным рентгенологических исследований. У 93,4% пациентов отмечались респираторные симптомы, у 68,4% по данным пульсоксиметрии была выявлена гипоксемия, что позволило установить «детский ИЗЛ-синдром» у всех пациентов, а на основании проведенных клинических и лабораторно-инструментальных исследований была уточнена нозологическая форма. ИЗЛ у наблюдавшихся детей включали следующие: врожденная альвеоларно-капиллярная дисплазия (1,3%), легочная гипоплазия (17,0%), синдром Вильсона-Микити (21,1%), субплевральные кисты у пациентов с синдромом Дауна (6,6%), нейроэндокринная гиперплазия младенцев (23,7%), врожденный дефицит сурфактантного протеина В (1,3%), синдром «мозг-легкие-щитовидная железа» (2,6%), облитерирующий бронхиолит с организующейся пневмонией (10,5%), интерстициальные поражения легких при системных заболеваниях (гистиоцитоз из клеток Лангерганса – 14,6%, болезнь Ниманна-Пика – 1,3%). Проанализированы особенности клинической картины, данные лабораторно-инструментальных методов обследования, тяжесть течения заболеваний, прогноз, выявлены предикторы летального исхода у пациентов с данными редкими заболеваниями, в том числе у недоношенных детей. Частота легочной гипертензии среди всех детей с ИЗЛ составила 18,4%. Частота летальных исходов составила 10,5%. На основании проведенного исследования разработан алгоритм дифференциальной диагностики ИЗЛ у детей первых двух лет жизни.

Mariya Alexandrovna Belyashova (the Russian Federation)
«Interstitial lung diseases in children first two years of life»

The study includes 76 children of the first two years of life with interstitial lung diseases (ILD). According to symptoms of chILD-syndrome, all patients had respiratory signs and interstitial changes on X-ray. 93,4% of patients had respiratory symptoms, hypoxemia was revealed in 68,4% of patients by pulsoximetry. The presence of those symptoms allowed to establish chILD-syndrome in all patients, and, on the basis of clinical and laboratory-instrumental studies, nosological form was refined. Children of our study have forms of ILD such as congenital alveolar-capillary dysplasia (1,3%), pulmonary hypoplasia (17,0%), Wilson-Mikity syndrome (21,1%), subpleural cysts in patients with Down syndrome (6,6%), neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (23,7%), congenital deficiency of surfactant protein B (1,3%), brain-lung-thyroid syndrome (2,6%), bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia (10,5%), disorders related to systemic disease processes (Langerhans cell histiocytosis – 14,6%, Niemann-Pick disease – 1,3%). The features of clinical picture, data of laboratory-instrumental methods of investigation, severity of the disease's course, prognosis, predictors of the death outcome in patients with these rare diseases, have been analyzed in all patients including preterm infants. The incidence of pulmonary hypertension among all children with ILD is 18,4%. The death rate is 10,5%. The algorithm for differential diagnosis of ILD in children first two years of life is develop on the basis of this study.

