

Интерстициальные заболевания развивающихся легких

Овсянников Д.Ю.¹, Бойцова Е.В.², Карпенко М.А.¹, Жесткова М.А.¹, Макаренко Е.В.¹, Алексеева О.В.¹, Стрельникова В.А.¹, Давыдов И.С.¹

¹ Медицинский институт, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», 117198, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 194100, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Резюме

В обзоре на основании данных литературы и результатов собственных исследований представлены сведения об основных интерстициальных заболеваниях развивающихся легких, представляющих отдельную группу специфичных заболеваний для новорожденных и грудных детей. Рассмотрены диффузные нарушения развития легких, гипоплазия легких, нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев, легочный интерстициальный гликогеноз, хронический пневмонит младенцев. Последовательно изложена информация о возможной этиологии, патоморфологии, клинической диагностике, КТ-семиотике, терапии данных редких заболеваний.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Карпенко М.А., Жесткова М.А., Макаренко Е.В., Алексеева О.В., Стрельникова В.А., Давыдов И.С. Интерстициальные заболевания развивающихся легких // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2024. Т. 12, № 1. С. 37–46. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-1-37-46>

Статья поступила в редакцию 05.01.2024. **Принята в печать** 02.02.2024.

Ключевые слова:

интерстициальные заболевания легких; дети; диффузные нарушения развития легких; гипоплазия легких; нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев; легочный интерстициальный гликогеноз; хронический пневмонит младенцев

Interstitial diseases of developing lungs

Ovsyannikov D.Yu.¹, Boitsova E.V.², Karpenko M.A.¹, Zhestkova M.A.¹, Makarenko E.V.¹, Alexeeva O.V.¹, Strelnikova V.A.¹, Davydov I.S.¹

¹ Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 117198, Moscow, Russian Federation

² St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 194100, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

The review is based on the literature data and the results of the own research. It provides information on the main interstitial diseases of developing lungs, representing a separate group of interstitial lung diseases specific for newborns and infants. Diffuse disorders of lung development, pulmonary hypoplasia, neuroendocrine cellular hyperplasia of infants, pulmonary interstitial glycogenosis, and chronic pneumonitis of infants are considered. Information on the possible etiology, pathomorphology, clinical diagnosis, CT semiotics, and therapy of these rare diseases were consistently presented.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Ovsyannikov D.Yu., Boitsova E.V., Karpenko M.A., Zhestkova M.A., Makarenko E.V., Alexeeva O.V., Strelnikova V.A., Davydov I.S. Interstitial diseases of developing lungs. Neonatology: news, opinions, training [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2024; 12 (1): 37–46. DOI: <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2024-12-1-37-46> (in Russian)

Received 05.01.2024. **Accepted** 02.02.2024.

Keywords:

interstitial lung diseases; children; diffuse lung development disorders; pulmonary hypoplasia; neuroendocrine cellular hyperplasia of infants; pulmonary interstitial glycogenosis; chronic pneumonitis of infants

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) являются гетерогенной группой болезней, при которых в патологический процесс в первую очередь вовлекаются альвеолы и периальвеолярный интерстиций, что приводит к гипоксемии, рестриктивным нарушениям вентиляционной функции легких и диффузным интерстициальным изменениям, при аускультации проявляющимся крепитацией, выявляемым при рентгенологическом исследовании. Наряду с интерстицием в патологический процесс при ИЗЛ вовлекаются паренхима легких, дыхательные пути, кровеносные и лимфатические сосуды, в связи с чем другое название данной группы болезней – диффузные паренхиматозные заболевания легких. В классификации, предложенной в регистре пациентов детского возраста с ИЗЛ стран Европейского союза, выделяется отдельная подгруппа ИЗЛ – интерстициальные заболевания развивающихся легких (ИЗРЛ), включающая 4 подкатегории: 1) диффузные нарушения развития легких (альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен, врожденная альвеолярная дисплазия, ВАД); 2) нарушения альвеоляризации (гипоплазия легких, в том числе связанная с диафрагмальной грыжей; хроническое заболевание легких недоношенных – бронхолегочная дисплазия, БЛД); 3) тахипноэ у младенцев (нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев, легочный интерстициальный гликогеноз, ЛИГ); 4) расстройства системы сурфактанта (хронический пневмонит младенцев, дефицит сурфактантного протеина В, другие нарушения функции сурфактантов, неопределенное ИЗЛ у зрелых новорожденных либо у новорожденных, родившихся с гестационным возрастом 30–36 нед) [1]. Данные заболевания, поражая детей 1-го года жизни, не имеют эквивалентов у детей более старшего возраста и у взрослых, представляют собой остановку либо задержку развития легких или его отдельных структур на определенных стадиях, являясь перекрывающимися проявлениями нарушенного созревания легких, связанного с персистенцией различных структур фетального легкого (табл. 1).

Диффузные нарушения развития легких

Диффузные нарушения развития легких включают ВАД и альвеолярно-капиллярную дисплазию с аномальным расположением легочных вен (АКД/АРЛВ, синоним: врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия), данные заболевания связаны с нарушением первичных молекулярных механизмов легочного и/или сосудистого развития. К данной группе относится также ацинарная дисплазия, в настоящее время рассцениваемая как врожденный порок развития нижних дыхательных путей типа 0 [3]. Клинически данные патологические состояния проявляются тяжелым респираторным дистресс-синдромом (РДС) у доношенных новорожденных в первые часы жизни, высокой легочной гипертензией (ЛГ), часто сочетаются с врожденными пороками развития и рефрактерны к любым терапевтическим вмешательствам.

Рентгенологически определяется диффузное снижение прозрачности легочной ткани, напоминающее РДС ново-

рожденных [4]. У детей с АКД/АРЛВ при компьютерной томографии (КТ) обычно обнаруживаются разнообразные изменения: двусторонние диффузные участки уплотнения паренхимы легких по типу «матового стекла», диффузное нарушение архитектоники с мелкосетчатой деформацией и грубыми уплотнениями перибронхиального, периваскулярного и междолевого интерстиция, обеднение сосудистого рисунка, плевропультмональные спайки и множественные участки вздутия. При ВАД по данным КТ выявляются грубое нарушение архитектоники легочной паренхимы, диффузные ретикулярные изменения, отражающие неравномерное утолщение междолькового интерстиция с кистозной перестройкой паренхимы легкого [5].

Диагноз подтверждается данными биопсии или аутопсии. При ацинарной дисплазии при микроскопии обнаруживаются отсутствие альвеол, слепо заканчивающиеся терминальные бронхиолы, окруженные интерстициальной тканью, содержащей многочисленные дилатированные кровеносные сосуды. Количество интерстициальной ткани значительно увеличено, отмечается нарушение формирования хрящевых пластинок бронхов [6]. При ВАД гистологически определяется, по выражению Н.Е. MacMahon, впервые описавшего данную патологию в 1947 г., «очень мало альвеол и очень много интерстициальной ткани» [7]. При АКД/АРЛВ площадь мезенхимы преобладает над площадью альвеолярных пространств, альвеолярные перегородки утолщены, сосуды микроциркуляторного русла расположены в два слоя на значительном удалении от альвеолярного эпителия без формирования альвеолярно-капиллярных мембран [8, 9]. Типичными признаками АКД/АРЛВ являются нарушение развития легочной дольки (остановка внутриутробного развития на поздней каналикулярной или ранней саккулярной стадии) и изменение положения легочных вен (смещение их из нормального положения внутри легочной септы в бронхососудистый пучок, рядом с дольковой легочной артерией) [4, 5].

«Смещенные легочные вены» представляют собой преацинарные шунтирующие сосуды между системными и легочными сосудами [10]. У пациентов с АКД/АРЛВ возможны участки легкого с нормальной капиллярной сетью, что создает диагностические трудности при гистологическом исследовании, определяет возможность развития менее тяжелой, иногда отсроченной после рождения манифестации заболевания [11]. Сравнительная характеристика вариантов диффузных нарушений развития легких представлена в табл. 2. Для их более точной диагностики целесообразно использовать полногеномное секвенирование [12]. Вместе с тем отрицательный результат генетического исследования не исключает диагноза при наличии гистопатологических изменений.

Процедура экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), как и использование ингаляционного оксида азота, не приводит к долговременной выживаемости при диффузных нарушениях развития легких, хотя при обеспечении вентиляционной поддержки и ЭКМО продолжительность жизни может достигать нескольких недель, редко – месяцев. Имеются единичные наблюдения атипичной или отсроченной клинической манифестации АКД/АРЛВ, выживания младенцев, перенесших трансплантацию легких в возрасте 4–20 мес [13, 14].

Таблица 1. Расстройства, связанные с персистенцией фетального легкого ([2] с доп.)

Анатомические структуры	Механизм	Заболевания
Дыхательные пути	Персистенция нейроэндокринных клеток	НЭКГМ, БЛД*
Интерстиций	Персистенция гликогенсодержащих клеток	ЛИГ, ВАД, БЛД*, НЭКГМ*
Альвеолы	Тотальное отсутствие роста	АД
	Частичное отсутствие роста	АД, ВАД, БЛД*
Сосудистая сеть	Отсутствие роста капилляров	Альвеоларно-капиллярная дисплазия
	Фетальная гипертрофия средней оболочки сосудов	Персистирующая легочная гипертензия новорожденных, ВАД**, БЛД*

Примечание. * – в некоторых случаях; ** – врожденная альвеоларная дисплазия может клинически проявляться в виде персистирующей легочной гипертензии новорожденных; АД – ацинарная дисплазия; БЛД – бронхолегочная дисплазия; ВАД – врожденная альвеоларная дисплазия; ЛИГ – легочный интерстициальный гликогеноз; НЭКГМ – нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев.

Таблица 2. Клинические, гистологические и генетические особенности диффузных нарушений развития легких [12]

Показатель	АКД/АРЛВ	АД	ВАД
Клинические особенности			
ЗВУР плода	–	Возможна	+
Гестационный возраст	Доношенные >90%	Доношенные 80%	Доношенные 50%
Манифестация симптомов, ч	24–48	<24	24–48
Исход заболевания	Смерть в первые часы/дни	Смерть в первые часы/дни	Смерть в первые недели, некоторые выживают
Гипоксемия	Рефрактерная	Рефрактерная	Умеренная
Респираторный ацидоз	+	+	–
ЛАГ	+	+	+
Генетические особенности			
Ген	FOXF1	TBX4, FGF10, FGFR2	TBX4, FGF10
Тип наследования	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный	Аутосомно-рецессивный
Гистологические особенности			
Фаза развития легкого	Каналикулярная	Псевдоглангулярная	Каналикулярная/ранняя сакулярная
Альвеолы	+	–	+, но не до конца сформированы
Ацинарные структуры	+	–	Симплификация, снижено количество
Смещение легочных вен	+	–	–
Лимфангиэктазы	+	–	Редко
Внелегочные пороки развития			
Желудочно-кишечный тракт	+	+	+
Мочеполовая система	+	+	+
Сердечно-сосудистая система	+	+	+
Костно-мышечная система	–	+	+
ЛОР-органы	–	–	+
Кожа	–	+	+
Лицевой дисморфизм	–	+	–

Примечание. АД – ацинарная дисплазия; АКД/АРЛВ – альвеоларно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен; ВАД – врожденная альвеоларная дисплазия; ЗВУР – задержка внутриутробного роста; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия.

Таблица 3. Патологические состояния и заболевания, ассоциированные с легочной гипоплазией [4]

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

Примечание. ЗВУР – задержка внутриутробного роста; БЛД – бронхолегочная дисплазия.

Гипоплазия легких

Нормальное развитие ткани легких характеризуется дифференцировкой альвеолярного эпителия, пролиферацией сосудов микроциркуляторного русла, образованием альвеоларно-капиллярных мембран, увеличением площади воздушных пространств и уменьшением площади мезенхимы [15]. Основу патогенеза гипоплазии легких составляют нарушения их роста и созревания. Период роста наиболее уязвим для воздействия физических факторов, таких как уменьшение внутригрудного пространства. На период созревания, в свою очередь, влияют нарушения гормональной регуляции [16]. Сочетание этих факторов приводит к нарушению альвеоляризации. Морфологически это проявляется замедлением неонангиогенеза, персистенцией псевдожелезистого эпителия в каналикулярной стадии, отсутствием перехода от двойного слоя капилляров к одному ряду сосудов, которые в норме формируют альвеоларно-капиллярные мембраны в альвеолярной стадии развития легких [17].

Начавшаяся внутриутробно альвеоляризация продолжается постнатально, наиболее интенсивный период созревания альвеол приходится на первые 5–6 мес после рождения [18]. Тормозят альвеоляризацию гипоксия и гипероксия, искусст-

венная вентиляция легких (ИВЛ), дефицит питания, высокий уровень провоспалительных цитокинов и экзогенные глюкокортикоиды (ГК). Поэтому важными вмешательствами у детей с гипоплазией легких являются кислородотерапия, адекватное питание, покрывающее потребности и энергетический дефицит, профилактика инфекций. Необходимо тщательно оценивать соотношение риск/польза применения ГК.

Нарушения роста легких, связанные с пренатальным и постнатальным нарушением альвеоляризации, проявляются процессом лобулярной симплификации (упрощения строения) альвеол с дефицитом альвеолярной септации и расширением воздушных пространств, которые могут описываться как эмфизематозные изменения при рентгенологическом и патоморфологическом исследовании [4]. В зависимости от этиологии гипоплазия легких подразделяется на первичную (летальные диффузные нарушения развития легких) и вторичную, имеющую многообразные причины (табл. 3).

Гипоплазию легких можно диагностировать антенатально, постнатально, при морфологическом исследовании, ее можно заподозрить внутриутробно во время УЗИ при воронкообразной форме грудной клетки (отношение диаметра сердца к диаметру грудной клетки >0,5), выступающем животе, высоко располо-

женной диафрагме и узких межреберных промежутках [12]. Деформация грудной клетки, характеризующаяся как уплощение, может быть признаком гипоплазии легкого. В норме у доношенного ребенка с нормальной массой тела и окружностью головы при рождении окружность груди достигает окружности головы в возрасте 4 мес. О гипоплазии легких будет свидетельствовать задержка увеличения окружности грудной клетки. Гипоплазия легких определяется по маленькому размеру легких при аутопсии с отношением массы легких к массе тела $<0,012$ после 28 нед гестации и $<0,015$ до 28 нед, хотя это соотношение не является надежным при наличии отека, кровоизлияния или фиброза, часто возникающего после интенсивной терапии новорожденных [19, 20].

Гистологическими признаками, подтверждающими гипоплазию легких, являются симплификация легочных долек и недостаточное число альвеол в ацинусе, нарушение дифференцировки альвеолярного эпителия, преобладание мезенхимы над площадью воздушных пространств, дистопия сосудов микроциркуляторного русла без формирования альвеолярно-капиллярных мембран [15–17]. Радиальный альвеолярный счет считается методом, позволяющим документировать лобулярную симплификацию, и выполняется подсчетом числа альвеол, пересекающих линию, соединяющую центр респираторной бронхиолы и ближайшую внутридольковую перегородку или плевру. Этот показатель равен 5 у доношенных новорожденных и достигает 9–10 к годовалому возрасту, при легочной гипоплазии он снижен [4, 20, 21].

Гипоплазия легких сопровождается большим числом различных патологических состояний и негативно влияет на их течение: предрасполагает к частым и тяжелым легочным инфекциям (например, к острому или облитерирующему бронхолиту); способствует более тяжелому повреждению альвеол при использовании ИВЛ в послеоперационном периоде (например, при операциях по поводу врожденных пороков сердца, ВПС); определяет снижение эффективности заместительной сурфактантной терапии (при РДС новорожденных), респираторной терапии у части пациентов; может предрасполагать к развитию пневмоторакса; приводит к развитию ЛГ; изменяет показатели функции внешнего дыхания (ФВД) на весь период предстоящей жизни [18].

Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев

Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев (НЭКГМ), впервые описанная в 2001 г. R.R. Deterding и соавт., представляет собой ИЗЛ неизвестной этиологии, манифестирующее у детей 1-го года жизни, характеризующееся наличием синдрома персистирующего тахипноэ младенцев и неспецифических изменений при биопсии легких в виде гиперплазии бомбезин-позитивных нейроэндокринных клеток (НЭК) периферических дыхательных путей [22]. Критерием тахипноэ у ребенка в возрасте от рождения до 2 мес является частота дыхательных движений ≥ 60 в минуту, в возрасте 2–11 мес ≥ 50 в минуту [18]. НЭКГМ – самое частое ИЗЛ у младенцев после БЛД [23].

В развитии НЭКГМ ведущую роль играют легочные НЭК, максимально представленные и активные у плода. После

рождения их число уменьшается, достигая уровня взрослых к 1 году жизни. Число НЭК увеличено у пациентов с НЭКГМ, чем обусловлены клинические симптомы. При НЭКГМ нарушен процесс физиологического регресса НЭК (табл. 4), заболевание не сопровождается субэпителиальным фиброзом. НЭК секретируют в ответ на гипоксию, гиперкапнию бомбезин-подобный пептид, серотонин, кальцитонин и другие биологически активные вещества. С вазодилатирующим действием данных веществ можно связать отсутствие ЛГ у пациентов с НЭКГМ. Гиперплазия НЭК приводит к обструкции дыхательных путей, развитию «воздушных ловушек», что определяется при исследовании ФВД [24]. Обнаружение при биопсии лимфоцитарного, констриктивного (облитерирующего) бронхолита, других интерстициальных изменений исключает диагноз НЭКГМ [25]. Вместе с тем число НЭК дыхательных путей увеличивается не только при НЭКГМ, но и при ряде других заболеваний и состояний (БЛД, муковисцидоз, гипоплазия легких при врожденной диафрагмальной грыже, панацинарная эмфизема, проведение ИВЛ, острое повреждение легких, проживание в высокогорных районах, воздействием дыма, синдром внезапной младенческой смерти, синдром Вильсона–Микити) [24, 26].

В большинстве случаев дети с НЭКГМ рождаются от физиологической доношенной беременности, с неотягощенным перинатальным анамнезом. НЭКГМ манифестирует на первом году жизни, в основном в первом полугодии, поражая до того здоровых детей, с персистирующего тахипноэ после перенесенной ОРВИ или без таковой. Особенностью заболевания является несоответствие высокой частоты дыхательных движений (до 80 в минуту) сравнительно небольшому снижению показателя SpO_2 (88–92%). Выявляемые у пациентов с НЭКГМ свистящие хрипы чаще всего связаны с респираторной инфекцией нижних дыхательных путей.

Клинический диагноз заболевания устанавливают на основании оценки по шкале клинической диагностики НЭКГМ (см. табл. 4), обладающей высокой чувствительностью и специфичностью; подтверждают результатами КТ. В табл. 4 также представлена частота встречаемости симптомов заболевания на основании собственных наблюдений 96 пациентов с НЭКГМ. Отличить НЭКГМ и острый бронхолит позволяет оценка состояния пациента в динамике. При НЭКГМ симптомы, сходные с симптомами острого бронхолита, сохраняются через 4 нед от начала болезни. Несмотря на название болезни, согласно современным представлениям, диагноз НЭКГМ не требует обязательного гистологического подтверждения [24, 27, 28].

При проведении КТ легких специфическим признаком НЭКГМ является обнаружение участков уплотнений по типу «матового стекла», которые наиболее заметны в средней доле правого легкого, язычковых сегментах левого легкого, а также симптом «мозаичной перфузии» [18, 24, 29]. С локализацией изменений можно связать лучшее определение крепитации при аускультации легких по передней поверхности грудной клетки.

Терапия НЭКГМ системными либо ингаляционными ГК и бронхолитиками не показана в связи с отсутствием убедительных данных о ее эффективности, невоспалительным патогенезом заболевания [18, 24]. Пациенты с НЭКГМ могут нуждаться в проведении кислородотерапии в связи с десатурацией (при показателях $SpO_2 < 90–92\%$) во время острых респираторных заболеваний либо длительно в домашних условиях с помощью

Таблица 4. Шкала клинической диагностики нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев (НЭКГМ) по D.R. Liptzin и соавт. (2020) [28]

Симптом	Частота встречаемости, абс. (%) [18], с доп.
1. Появление симптомов в возрасте до 12 мес	96/96 (100)
2. Задержка физического развития (снижение индекса массы тела или отношения массы к росту для возраста менее 25-го перцентиля) на момент обращения	52/96 (54)
3. Отсутствие деформации дистальных фаланг по типу «барабанных палочек»	96/96 (100)
4. Отсутствие кашля (вне эпизодов респираторных инфекций)	53/62 (85)
5. Отсутствие свистящих хрипов (вне эпизодов респираторных инфекций)	60/62 (97)
6. Бочкообразная или воронкообразная деформация грудной клетки	6/62 (10)
7. Влажные хрипы/крепитация	78/96 (81)
8. Гипоксемия ($SpO_2 < 92\%$)	48/95 (51)
9. Тахипноэ (частота дыхательных движений в минуту – > 60 в возрасте до 2 мес, > 50 в возрасте 2–12 мес)	96/96 (100)
10. Втяжение уступчивых мест грудной клетки	94/96 (98)
При наличии 7 симптомов и более ставят клинический диагноз НЭКГМ	

концентратора кислорода, а также в гиперкалорийном питании [24, 30–32]. Учитывая возможность паракринной секреции НЭК под действием никотина и высокую частоту курильщиков в семьях детей с НЭКГМ, можно предположить, что курение, действие которого на детей должно быть исключено, является одним из провоцирующих факторов появления симптомов у пациентов с НЭКГМ [32, 33].

До настоящего времени естественное течение НЭКГМ и ее долгосрочные последствия до конца не определены, однако не было зарегистрировано ни одного случая смертельного исхода, потребности в проведении трансплантации легких, связанных с НЭКГМ. У большинства пациентов все симптомы регрессируют (максимально к 7-летнему возрасту), но у некоторых детей сохраняется низкая толерантность к физической нагрузке. НЭКГМ – одна из причин рецидивирующих респираторных инфекций у детей. Изменения в легких при проведении КТ регрессируют с возрастом одновременно с регрессом клинических симптомов заболевания. Возможным последствием НЭКГМ является бронхиальная астма [32]. Связь НЭКГМ с развитием идиопатической диффузной гиперплазии НЭК, ассоциированной с развитием нейроэндокринных опухолей, не установлена [24, 32].

Легочный интерстициальный гликогеноз

Легочный интерстициальный гликогеноз (синоним: интерстициальный клеточный пневмонит младенцев) – ИЗЛ детей грудного возраста, характеризующееся присутствием в интерстиции крупных малодифференцированных мезенхимальных клеток, содержащих гликоген. ЛИГ встречается как у доношенных, так и у детей, рожденных преждевременно; данные о распространенности заболевания отсутствуют [34]. В основе заболевания лежит нарушение клеточной дифференцировки легочной мезенхимы, поскольку в нор-

ме мезенхимальные клетки легкого не содержат гликогена. Гликогенсодержащие клетки можно обнаружить на ранних стадиях формирования легкого, с увеличением гестационного возраста они претерпевают регресс, практически полностью исчезая к рождению. Является ЛИГ результатом первичного изолированного нарушения дифференцировки легочной мезенхимы или появление гликогенсодержащих клеток отражает вторичный ответ на легочное повреждение либо указывает на присутствие другого заболевания, остается до конца неясным. Клетки, характерные для ЛИГ, встречаются при множестве других патологических состояний, например у младенцев с легочной гипоплазией, нарушениями роста легких, ЛГ, ВПС, БЛД, НЭКГМ, врожденной мальформацией дыхательных путей легких, врожденной лобарной эмфиземой, синдромами Нунан, Дауна, мукополисахаридозом [35–37].

Заболевание манифестирует обычно в первые дни – недели жизни с неспецифических респираторных симптомов, которые могут развиваться после «светлого» промежутка. Основные клинические симптомы ЛИГ – тахипноэ, сопровождающееся втяжением межреберий, и гипоксемия, требующая кислородотерапии. Клиническая картина может быть различной, от нетяжелого тахипноэ и гипоксии до РДС и ЛГ. Часть больных могут требовать ИВЛ или респираторной поддержки. Диагноз должен быть заподозрен у новорожденного с нарушением дыхания, особенно когда тяжесть заболевания непропорциональна степени сопутствующих состояний, например таких как недоношенность или ВПС [37]. Рентгенологические признаки ЛИГ неспецифичны и представлены гиперинфляцией, интерстициальными изменениями, тонким ретикулярным паттерном. В дальнейшем отмечается быстрая прогрессия изменений – интерстициальный рисунок становится более грубым с линейными затенениями, чередующимися с участками повышенной воздушности, более выраженными в базальных отделах легких. КТ выявляет линейные ретикулярные затенения, утолщения междольковых перегородок в чередовании с зо-

нами гиперинфляции и симптомом «матового стекла», однако диагноз не может быть основан исключительно на данных имидж-диагностики, тем более что ЛИГ нередко наслаивается на иные повреждения легких [38–40].

В настоящее время диагноз ЛИГ может быть установлен только на основании гистологического исследования. Типичными патоморфологическими признаками ЛИГ являются диффузное утолщение интерстиция, наличие в нем растянутых округлых веретенообразных клеток с бледной цитоплазмой с ядром овоидной формы, богатых гликогеном. Данные клетки сильно иммунопозитивны в отношении мезенхимального маркера виментина. Гликоген можно обнаружить при электронной микроскопии или ШИК-окраске исключительно в легких. Системного накопления гликогена или нарушения его метаболизма нет. В межалвеолярных перегородках обнаруживается минимальное присутствие воспалительных клеток, признаков интерстициального фиброза нет [34, 37, 41]. В случаях легкого течения заболевания биопсия не показана, для них был предложен клинический термин «стойкое тахипноэ младенцев» (синоним: персистирующее тахипноэ младенцев), используемый также для характеристики пациентов с НЭКГМ [1].

Консенсуса по лечению ЛИГ, как и для других педиатрических ИЗЛ, не существует. Лечение носит поддерживающий характер. Большинству детей требуется кислородотерапия, а некоторым – ИВЛ, терапия ЛГ и сопутствующих заболеваний. В ряде случаев симптомы разрешаются самостоятельно без каких-либо медикаментозных вмешательств. Ряду больных назначалась внутривенная высокодозная пульс-терапия ГК (метилпреднизолон 10 мг/кг в сутки в течение 3 дней каждого месяца) продолжительностью от 6 до 11 мес, приводя к улучшению оксигенации и клинической симптоматики, но контролируемых исследований не проводилось, и существует мало доказательств для данных рекомендаций. Вопрос о применении ГК должен оцениваться в контексте тяжести клинического состояния пациентов и потенциального вредного воздействия ГК на постнатальную альвеоляризацию и нейроразвитие, особенно у недоношенных новорожденных. В частности, использование высоких доз ГК в случаях выявления ЛИГ в сочетании со значимыми нарушениями развития легкого не рекомендуется ввиду возможных указанных побочных эффектов.

Механизм эффективности стероидной терапии неясен, как и неясной остается этиология заболевания. В отличие от идиопатических интерстициальных пневмоний, ЛИГ характеризуется не воспалительными изменениями, а незрелостью интерстициальных клеток. Эффект ГК, вероятно, является результатом ускорения процессов созревания, а не модификации воспаления. Всем пациентам требуется оптимизация питания для обеспечения адекватного развития легких и профилактика респираторных инфекций. Естественное течение заболевания неизвестно, но смертность в значительной степени связана с осложнениями недоношенности или гипоплазией, нарушением роста легких, а не собственно с ЛИГ. Продолжительность симптомов может составлять несколько месяцев [34].

Хронический пневмонит младенцев

Хронический пневмонит младенцев (ХПМ) – редкая форма ИЗЛ детей грудного возраста, имеющая общие клинические

и рентгенологические признаки с другими формами ИЗЛ (кашель, тахипноэ, затенения при визуализации грудной клетки, симптом «матового стекла» при проведении КТ), сопровождающаяся специфическими гистологическими изменениями, включающими диффузное утолщение альвеолярных перегородок, гиперплазию альвеолоцитов II типа и наличие примитивных мезенхимальных клеток внутри альвеолярных перегородок. В некоторых случаях гистологические изменения напоминают легочный альвеолярный протеиноз [42]. Диагноз ХПМ устанавливается при гистологическом исследовании. ХПМ – это паттерн врожденной дисфункции сурфактанта, результат дефицита сурфактантных белков В [34], С [43, 44], АВСА3 [45], мутации гена *NKX2-1* [46], хотя необходимо помнить, что дефицит одного и того же сурфактантного белка или один генетический дефект может приводить к различным, кроме ХПМ, по гистологической картине состояниям. Принципы терапии ХПМ сходны с таковыми при врожденных дисфункциях сурфактанта.

Заключение

ИЗЛ у детей являются редкими хроническими заболеваниями легких. Вопреки распространенному мнению, у детей ИЗЛ чаще встречаются не в подростковом возрасте, а в возрасте до 1 года, отражая нарушенное развитие паренхимы и интерстиция легких, персистенцию фетальных клеточных компонентов легкого, составляя особую группу заболеваний – ИЗРЛ. К ним относятся вышеописанные диффузные нарушения развития и гипоплазия легких, нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев, легочный интерстициальный гликогеноз, хронический пневмонит младенцев, часто скрывающееся под «маской» врожденной или внебольничной пневмонии. Заподозрить данные заболевания позволяет наличие у ребенка хронического «детского ИЗЛ-синдрома», который включает 4 группы признаков: 1) респираторные жалобы (кашель, одышка, тахипноэ, непереносимость физической нагрузки); 2) объективные симптомы, такие как крепитация, затруднение дыхания, втяжение уступчивых мест грудной клетки, симптом «барабанных палочек»; 3) гипоксемия при исследовании SpO_2 ; 4) распространенные рентгенологические изменения. Наличие 3 из 4 групп данных признаков, обладающих высокой чувствительностью и специфичностью, при условии исключения таких заболеваний, как муковисцидоз и иммунодефицит, делает диагноз ИЗЛ весьма вероятным. Использование этого скрининга оказалось достаточно эффективным особенно у детей первых 2 лет жизни. Из 218 случаев, подтвержденных биопсией, ИЗЛ у детей в возрасте до 2 лет, 3 из 4 представленных признаков отмечались у 91% пациентов [47].

Верификация отдельных форм ИЗЛ возможна в рамках мультидисциплинарного подхода, комплексного обследования, включающего КТ, морфологические, генетические исследования. Ввиду редкости данных заболеваний стандартов их лечения не разработано. Прогноз при ИЗРЛ variabelен в зависимости от конкретной нозологической формы. Вместе с тем диагностика ИЗРЛ представляется чрезвычайно важной, позволяя в ряде случаев избавить ребенка от ненужного, неэффективного лечения, как, например, при НЭКГМ, либо, напротив, выработать адекватную терапевтическую тактику.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Овсянников Дмитрий Юрьевич (Dmitry Yu. Ovsyannikov) * – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН им. П. Лумумбы, Москва, Российская Федерация

E-mail: mdovskyannikov@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>

Бойцова Евгения Викторовна (Evgenia V. Boitsova) – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: evboitsova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3600-8405>

Карпенко Максим Александрович (Maxim A. Karpenko) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН им. П. Лумумбы, Москва, Российская Федерация

E-mail: karpenko.ma@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7937-722X>

Жесткова Мария Александровна (Mariya A. Zhestkova) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН им. П. Лумумбы, Москва, Российская Федерация

E-mail: zhestkova-ma@rudn.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4937-716X>

Макаренко Елена Витальевна (Elena V. Makarenko) – ассистент кафедры педиатрии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН им. П. Лумумбы, Москва, Российская Федерация

E-mail: makelenamed@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5598-8413>

Алексеева Ольга Владимировна (Olga V. Alexeeva) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН им. П. Лумумбы, Москва, Российская Федерация

E-mail: alexeeva-ov@rudn.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6253-0152>

Стрельникова Валерия Алексеевна (Valeria A. Strelnikova) – ассистент кафедры педиатрии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН им. П. Лумумбы, Москва, Российская Федерация

E-mail: doc.strelnikova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2082-5531>

Давыдов Игорь Сергеевич (Igor S. Davydov) – ординатор кафедры патологической анатомии Медицинского института ФГАУ ВО РУДН им. П. Лумумбы, Москва, Российская Федерация

E-mail: i@davidov41.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4019-3188>

ЛИТЕРАТУРА

- Griese M. Etiologic classification of diffuse parenchymal (interstitial) lung diseases // J. Clin. Med. 2022. Vol. 11. P. 1747. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11061747>
- Bush A., Griese M., Seidl E. et al. Early onset children's interstitial lung diseases: discrete entities or manifestations of pulmonary dysmaturity? // Paediatr. Respir. Rev. 2019. Vol. 30. P. 65–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prpv.2018.09.004>
- Овсянников Д.Ю., Фролов П.А., Семенов П.А. Врожденная мальформация дыхательных путей // Педиатрия. 2018. Т. 97, № 1. С. 152–161. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-1-152-161>
- Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. К вопросу об интерстициальных заболеваниях легких у детей: диффузные нарушения роста и развития легких // Педиатр. 2016. Т. 7, № 2. С. 104–112. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED.72104-112>
- Ильина Н.А., Иванов С.А., Мягкова И.Е., Прусакова К.В. Роль лучевых методов исследования в диагностике редких форм интерстициальных заболеваний легких у новорожденных // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023. Т. 22, № 1. С. 92–102. DOI: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2023-22-1-92-102>
- Armes J.E., Ashworth M., Mifsud W. Diffuse lung disease of infancy: a pattern-based, algorithmic approach to histological diagnosis // J. Clin. Pathol. 2015. Vol. 68. P. 100–110. DOI: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202685>
- MacMahon H.E. Congenital alveolar dysplasia of the lungs // Am.J. Pathol. 1947. Vol. XXIV. P. 919–938.
- Atun M.L., Fernandez Jonusas S.A., Acosta C.M. Alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins in a premature newborn: the role of lung ultrasound // Ultrasound J. 2023. Vol. 15, N 1. P. 10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13089-023-00310-z>
- Kamp J.C., Neubert L., Ackermann M. et al. A morphomolecular approach to alveolar capillary dysplasia // Am.J. Pathol. 2022. Vol. 192, N 8. P. 1110–1121. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2022.05.004>
- Galambos C., Sims-Lucas S., Abman S.H. Three-dimensional reconstruction identifies misaligned pulmonary veins as intrapulmonary shunt vessels in alveolar capillary dysplasia // J. Pediatr. 2014. Vol. 164. P. 192–195. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.08.035>
- Saadi S., Masmoudi T., Ben Daly A. et al. Pulmonary alveolar capillary dysplasia in infants: a rare and deadly missed diagnosis // Ann. Cardiol. Angiol. (Paris). 2022. Vol. 71, N 2. P. 112–114. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2020.07.017>
- Vincent M., Karolak J.A., Deutsch G. et al. Clinical, histopathological, and molecular diagnostics in lethal lung developmental disorders // Am.J. Respir. Crit. Care Med. 2019. Vol. 200, N 9. P. 1093–1101. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0495TR>
- Alturkustani M., Li D., Byers J.T. et al. Histopathologic features of alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins with atypical clinical presentation // Cardiovasc. Pathol. 2021. Vol. 50. Article ID 107289. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107289>
- Towe C.T., White F.V., Grady R.M. et al. Infants with atypical presentations of alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins who underwent bilateral lung transplantation // J. Pediatr. 2018. Vol. 194. P. 158–164.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.10.02>
- Whitsett J.A., Kalin T.V., Xu Y., Kalinichenko V.V. Building and regenerating the lung cell by cell // Physiol. Rev. 2019. Vol. 99, N 1. P. 513–554. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00001.2018>
- Blitz M.J., Ghorayeb S.R., Solmonovich R. et al. Fetal lung echo texture in pregnancies at risk for pulmonary hypoplasia // J. Ultrasound Med. 2021. Vol. 40, N 4. P. 805–810. DOI: <https://doi.org/10.1002/jum.15454>
- Frank D.B., Penkala I.J., Zepp J.A. et al. Early lineage specification defines alveolar epithelial ontogeny in the murine lung // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2019. Vol. 116, N 10. P. 4362–4371. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1813952116>

* Автор для корреспонденции.

18. Овсянников Д.Ю. (ред.). Педиатрия. Т. 2. Оториноларингология, пульмонология, гематология, иммунология. Москва : РУДН, 2021. 592 с.
19. De Paere M.E., Friedman R.M., Gundogan F., Pinar H. Postmortem lung weight/body weight standards for term and preterm infants // *Pediatr. Pulmonol.* 2005. Vol. 40. P. 445–448. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.20218>
20. Щеголев А.И., Туманова У.Н., Лапин В.М. Гипоплазия легких: причины развития и патологоанатомическая характеристика // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017. № 4. С. 530–534.
21. Cooney T.P., Thurlbeck W.M. The radial alveolar count method of Emery and Mithal: a reappraisal 1-postnatal lung growth // *Thorax*. 1982. Vol. 37. P. 572–579. DOI: <https://doi.org/10.1136/thx.37.8.572>
22. Deterding R.R., Fan L.L., Morton R. et al. Persistent tachypnea of infancy (PTI) – a new entity // *Pediatr. Pulmonol.* 2001. Vol. 23. P. 72–73.
23. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Бойцова Е.В. и др. Структура интерстициальных заболеваний легких у детей первых двух лет жизни // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2018. Т. 6, № 2. С. 93–104. DOI: <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2018-00022>
24. Беляшова М.А., Овсянников Д.Ю., Ашерова И.К. и др. Нейроэндокринная гиперплазия младенцев: обзор литературы и серия наблюдений // *Педиатрия*. 2018. Т. 97, № 2. С. 68–76. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-68-76>
25. Dishor M.K., Langston C. Progress in the pathology of diffuse lung disease in infancy: changing concepts and diagnostic challenges // *European Respiratory Monograph. Pathology of the Lung. Monograph* 39. 2007. Vol. 12. P. 30–32.
26. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Нароган М.В. и др. Синдром Вильсона-Микити: обзор литературы и клинические наблюдения // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2014. № 3. С. 59–66.
27. Карпенко М.А., Овсянников Д.Ю., Жесткова М.А. и др. Шкала клинической диагностики нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев: информативность и дифференциально-диагностическое значение // *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2022. Т. 101, № 1. С. 115–121. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-1-115-121>
28. Liptzin D.R., Pickett K., Brinton J.T. et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. clinical score and comorbidities // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020. Vol. 17, N 6. P. 724–728. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201908-617OC.29>
29. Карпенко М.А., Епифанова С.В., Овсянников Д.Ю. и др. Компьютерно-томографическая симптоматика нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев: клиничко-рентгенологические сопоставления // *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2022. Т. 101, № 4. С. 37–42. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-37-42>
30. Овсянников Д.Ю., Карпенко М.А., Даниэл-Абу М. и др. Структура педиатрических пациентов, получающих длительную домашнюю кислородотерапию, и частота ее назначения при различных хронических заболеваниях легких: результаты многоцентрового исследования // *Практика педиатра*. 2022. № 4. С. 22–29.
31. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Даниэл-Абу М. Длительная домашняя кислородотерапия у детей : учебно-методическое пособие для врачей и родителей в вопросах и ответах // *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2019. Т. 7, № 4. С. 93–102. DOI: <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-14008>
32. Карпенко М.А., Овсянников Д.Ю., Щепкина Е.В. и др. Результаты катанестического наблюдения и особенности течения COVID-19 у пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев // *Педиатрия. Журнал имени*
- Г.Н. Сперанского. 2023. Т. 102, № 1. С. 64–70. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-1-64-70>
33. Wang B., Cardenas M., Bedoya M. et al. Upregulation of neuropeptides and obstructive airway disorder in infancy: a review with focus on post-RSV wheezing and NEHI // *Pediatr. Pulmonol.* 2021. Vol. 56, N 6. P. 1297–1306.
34. Овсянников Д.Ю. (ред.). Неонатальная пульмонология. Москва : Севен-Принт, 2022.
35. Cutz E., Chami R., Dell S. et al. Pulmonary interstitial glycogenosis associated with a spectrum of neonatal pulmonary disorders // *Hum. Pathol.* 2017. Vol. 68. P. 154–165. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.06.026>
36. Langston C., Dishor M. Diffuse lung disease in infancy: a proposed classification applied to 259 diagnostic biopsies // *Pediatr. Dev. Pathol.* 2009. Vol. 12, N 6. P. 421–437. DOI: <https://doi.org/10.2350/08-11-0559.1>
37. Seidl E., Carlens J., Reu S. et al. Pulmonary interstitial glycogenosis – a systematic analysis of new cases // *Respir. Med.* 2018. Vol. 140. P. 11–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.05.009>
38. Castillo M., Vade A., Lim-Dunham J.E. et al. Pulmonary interstitial glycogenosis in the setting of lung growth abnormality: radiographic and pathologic correlation // *Pediatr. Radiol.* 2010. Vol. 40, N 9. P. 1562–1565. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00247-010-1670-2>
39. Guilleman R.P. Imaging of childhood interstitial lung disease // *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2010. Vol. 23, N 1. P. 43–68. DOI: <https://doi.org/10.1089/ped.2010.0010>
40. Weinman J.P., White C.J., Liptzin D.R. et al. High-resolution CT findings of pulmonary interstitial glycogenosis // *Pediatr. Radiol.* 2018. Vol. 48, N 8. P. 1066–1072. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00247-018-4138-4>
41. Deutsch G.H., Young L.R. Histological resolution of pulmonary interstitial glycogenosis // *Pediatr. Dev. Pathol.* 2009. Vol. 12, N 6. P. 475–480. DOI: <https://doi.org/10.2350/08-12-0575.1>
42. Katzenstein A.L., Gordon L.P., Oliphant M. et al. Chronic pneumonitis of infancy. A unique form of interstitial lung disease occurring in early childhood // *Am. J. Surg. Pathol.* 1995. Vol. 19, N 4. P. 439–447.
43. Lee S.H., Kim Y.O., Lee E. et al. Mediastinal lymphadenopathy reflecting disease activity in an infant with chronic pneumonitis of infancy associated with surfactant protein C mutation: a case report and literature review // *J. Thorac. Dis.* 2018. Vol. 10, N 10. P. E 730–E 735. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.09.150>
44. Hevroni A., Goldman A., Springer C. Infant pulmonary function testing in chronic pneumonitis of infancy due to surfactant protein C mutation // *Pediatr. Pulmonol.* 2015. Vol. 50, N 6. P. E 17–E 23. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.23166>
45. Li Y., Seidl E., Knoflach K. et al. ABCA3-related interstitial lung disease beyond infancy // *Thorax*. 2023. Vol. 78, N 6. P. 587–595. DOI: <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219434>
46. Жесткова М.А., Овсянников Д.Ю., Васильева Т.Г. и др. Синдром «мозг–легкие–щитовидная железа»: обзор литературы и серия клинических наблюдений // *Педиатрия*. 2019. Т. 98, № 5. С. 85–93. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-5-85-93>
47. Deterding R.R. Infants and young children with children's interstitial lung disease // *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2010. Vol. 23, N 1. P. 25–31. DOI: <https://doi.org/10.1089/ped.2010.0011>

REFERENCES

1. Griesse M. Etiologic classification of diffuse parenchymal (interstitial) lung diseases. *J Clin Med*. 2022; 11: 1747. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm11061747>
2. Bush A., Griesse M., Seidl E., et al. Early onset children's interstitial lung diseases: discrete entities or manifestations of pulmonary dysmaturity? *Paediatr Respir Rev*. 2019; 30: 65–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.09.004>
3. Ovsyannikov D. Yu., Frollov P.A., Semenov P.A. Congenital malformation of pulmonary respiratory tract. *Pediatriya [Pediatria]*. 2018; 97 (1): 152–61. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-1-152-161> (in Russian)
4. Boytsova E.V., Ovsyannikov D. Yu. On the question of interstitial lung diseases in children: diffuse disorders of growth and development of the lungs. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016; 7 (2): 104–12. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED.72104-112> (in Russian)
5. Ilyina N.A., Ivanov S.L., Myagkova I.E., Prusakova K.V. The role of radiological research methods in the diagnosis of rare forms of interstitial lung diseases in newborns. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya [Regional Blood Circulation and Microcirculation]*. 2023; 22 (1): 92–102. DOI: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2023-22-1-92-102> (in Russian)
6. Armes J.E., Ashworth M., Mifsud W. Diffuse lung disease of infancy: a pattern-based, algorithmic approach to histological diagnosis. *J Clin Pathol.* 2015; 68: 100–10. DOI: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202685>
7. MacMahon H.E. Congenital alveolar dysplasia of the lungs. *Am J Pathol.* 1947; XXIV: 919–38.
8. Atun M.L., Fernandez Jonusas S.A., Acosta C.M. Alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins in a premature newborn: the role of lung ultrasound. *Ultrasound J.* 2023; 15 (1): 10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13089-023-00310-z>
9. Kamp J.C., Neubert L., Ackermann M., et al. A morphomolecular approach to alveolar capillary dysplasia. *Am J Pathol.* 2022; 192 (8): 1110–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2022.05.004>
10. Galambos C., Sims-Lucas S., Abman S.H. Three-dimensional reconstruction identifies misaligned pulmonary veins as intrapulmonary shunt vessels in alveolar capillary dysplasia. *J Pediatr.* 2014; 164: 192–95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.08.035>
11. Saadi S., Masmoudi T., Ben Daly A., et al. Pulmonary alveolar capillary dysplasia in infants: a rare and deadly missed diagnosis. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2022; 71 (2): 112–4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2020.07.017>
12. Vincent M., Karolak J.A., Deutsch G., et al. Clinical, histopathological, and molecular diagnostics in lethal lung developmental disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200 (9): 1093–101. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201903-0495TR>
13. Alturkustani M., Li D., Byers J.T., et al. Histopathologic features of alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins with atypical clinical presentation. *Cardiovasc Pathol.* 2021; 50: 107289. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107289>
14. Towe C.T., White F.V., Grady R.M., et al. Infants with atypical presentations of alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins who underwent bilateral lung transplantation. *J Pediatr.* 2018; 194: 158–64.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.10.02>
15. Whitsett J.A., Kalin T.V., Xu Y., Kalinichenko V.V. Building and regenerating the lung cell by cell. *Physiol Rev.* 2019; 99 (1): 513–54. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00001.2018>
16. Blitz M.J., Ghorayeb S.R., Solomonovich R., et al. Fetal lung echo texture in pregnancies at risk for pulmonary hypoplasia. *J Ultrasound Med.* 2021; 40 (4): 805–10. DOI: <https://doi.org/10.1002/jum.15454>
17. Frank D.B., Penkala I.J., Zepp J.A., et al. Early lineage specification defines alveolar epithelial ontogeny in the murine lung. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019; 116 (10): 4362–71. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1813952116>
18. Ovsyannikov D. Yu. (ed.). *Pediatrics*. Vol. 2. Otorhinolaryngology, pulmonology, hematology, immunology. Moscow: RUDN, 2021: 592 p. (in Russian)

19. De Paepe M.E., Friedman R.M., Gundogan F., Pinar H. Postmortem lung weight/body weight standards for term and preterm infants. *Pediatr Pulmonol.* 2005; 40: 445–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.20218>
20. Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Liapin V.M. Pulmonary hypoplasia: causes and pathological finding. *Mezhdunarodniy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2017; (4): 530–4. (in Russian)
21. Cooney T.P., Thurlbeck W.M. The radial alveolar count method of Emery and Mithal: a reappraisal 1-postnatal lung growth. *Thorax.* 1982; 37: 572–9. DOI: <https://doi.org/10.1136/thx.37.8.572>
22. Deterding R.R., Fan L.L., Morton R., et al. Persistent tachypnea of infancy (PTI) – a new entity. *Pediatr Pulmonol.* 2001; 23: 72–3.
23. Ovsyannikov D. Yu., Belyashova M.A., Boytsova E.V., et al. The nosological structure and features of interstitial lung diseases in children during the first 2 years of life: results of a multicenter study. *Neonatologiya: novosti, mnieniya, obucheniye* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2018; 6 (2): 93–104. DOI: <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2018-00022> (in Russian)
24. Belyashova M.A., Ovsyannikov D. Yu., Asherova I.K., et al. Neuroendocrine hyperplasia of infancy: literature review and series of observations. *Pediatriya* [Pediatrics]. 2018; 97 (2): 68–76. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-68-76> (in Russian)
25. Dishop M.K., Langston C. Progress in the pathology of diffuse lung disease in infancy: changing concepts and diagnostic challenges. In: *European Respiratory Monograph. Pathology of the Lung. Monograph* 39. 2007; 12: 30–2.
26. Ovsyannikov D. Yu., Belyashova M.A., Narogan M.V., et al. Wilson–Mikity syndrome: the review of literature and case reports. *Neonatologiya: novosti, mnieniya, obucheniye* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2014; (3): 59–66. (in Russian)
27. Karpenko M.A., Ovsyannikov D. Yu., Zhestkova M.A., et al. Clinical diagnosis scale for neuroendocrine cell hyperplasia in infants: informativeness and differential diagnostic significance. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo* [Pediatrics Journal named after G.N. Speransky]. 2022; 101 (1): 115–21. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-1-115-121> (in Russian)
28. Liptzin D.R., Pickett K., Brinton J.T., et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. clinical score and comorbidities. *Ann Am Thorac Soc.* 2020; 17 (6): 724–8. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201908-617OC.29>
29. Karpenko M.A., Epifanova S.V., Ovsyannikov D. Yu., et al. Computed tomography semiotics of neuroendocrine cellular hyperplasia in infants: clinical and radiological comparisons. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo* [Pediatrics Journal named after G.N. Speransky]. 2022; 101 (4): 37–42. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-37-42> (in Russian)
30. Ovsyannikov D. Yu., Karpenko M.A., Daniel-Abu M., et al. The structure of pediatric patients receiving long-term home oxygen therapy and the frequency of its appointment for various chronic lung diseases: results of a multicenter study. *Praktika pediatria* [Pediatrician's Practice]. 2022; (4): 22–9. (in Russian)
31. Zhestkova M.A., Ovsyannikov D. Yu., Daniel-Abu M. Long-term home oxygen therapy in children. Educational guideline for doctors and parents in questions and answers. *Neonatologiya: novosti, mnieniya, obucheniye* [Neonatology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (4): 93–102. DOI: <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2019-14008> (in Russian)
32. Karpenko M.A., Ovsyannikov D. Yu., Shchepkina E.V., et al. Follow-up results and features of the course of COVID-19 in patients with neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo* [Pediatrics Journal named after G.N. Speransky]. 2023; 102 (1): 64–70. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-1-64-70> (in Russian)
33. Wang B., Cardenas M., Bedoya M., et al. Upregulation of neuropeptides and obstructive airway disorder in infancy: a review with focus on post-RSV wheezing and NEHI. *Pediatr Pulmonol.* 2021; 56 (6): 1297–306.
34. Ovsyannikov D. Yu. (ed.). *Neonatal pulmonology*. Moscow: Seven-Print, 2022. (in Russian)
35. Cutz E., Chami R., Dell S., et al. Pulmonary interstitial glycogenosis associated with a spectrum of neonatal pulmonary disorders. *Hum Pathol.* 2017; 68: 154–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.06.026>
36. Langston C., Dishop M. Diffuse lung disease in infancy: a proposed classification applied to 259 diagnostic biopsies. *Pediatr Dev Pathol.* 2009; 12 (6): 421–37. DOI: <https://doi.org/10.2350/08-11-0559.1>
37. Seidl E., Carlens J., Reu S., et al. Pulmonary interstitial glycogenosis – a systematic analysis of new cases. *Respir Med.* 2018; 140: 11–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.05.009>
38. Castillo M., Vade A., Lim-Dunham J.E., et al. Pulmonary interstitial glycogenosis in the setting of lung growth abnormality: radiographic and pathologic correlation. *Pediatr Radiol.* 2010; 40 (9): 1562–5. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00247-010-1670-2>
39. Guillerman R.P. Imaging of childhood interstitial lung disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2010; 23 (1): 43–68. DOI: <https://doi.org/10.1089/ped.2010.0010>
40. Weinman J.P., White C.J., Liptzin D.R., et al. High-resolution CT findings of pulmonary interstitial glycogenosis. *Pediatr Radiol.* 2018; 48 (8): 1066–72. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00247-018-4138-4>
41. Deutsch G.H., Young L.R. Histological resolution of pulmonary interstitial glycogenosis. *Pediatr Dev Pathol.* 2009; 12 (6): 475–80. DOI: <https://doi.org/10.2350/08-12-0575.1>
42. Katzenstein A.L., Gordon L.P., Oliphant M., et al. Chronic pneumonitis of infancy. A unique form of interstitial lung disease occurring in early childhood. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19 (4): 439–47.
43. Lee S.H., Kim Y.O., Lee E., et al. Mediastinal lymphadenopathy reflecting disease activity in an infant with chronic pneumonitis of infancy associated with surfactant protein C mutation: a case report and literature review. *J Thorac Dis.* 2018; 10 (10): E 730–5. DOI: <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.09.150>
44. Hevroni A., Goldman A., Springer C. Infant pulmonary function testing in chronic pneumonitis of infancy due to surfactant protein C mutation. *Pediatr Pulmonol.* 2015; 50 (6): E 17–23. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.23166>
45. Li Y., Seidl E., Knoflach K., et al. ABCA3-related interstitial lung disease beyond infancy. *Thorax.* 2023; 78 (6): 587–95. DOI: <https://doi.org/10.1136/thorax-2022-219434>
46. Zhestkova M.A., Ovsyannikov D. Yu., Vasil'eva T.G., et al. Brain–lung–thyroid syndrome: literature review and series of clinical observations. *Pediatriya* [Pediatrics]. 2019; 98 (5): 85–93. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-5-85-93> (in Russian)
47. Deterding R.R. Infants and young children with children's interstitial lung disease. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2010; 23 (1): 25–31. DOI: <https://doi.org/10.1089/ped.2010.0011>