

*На правах рукописи*

**КАРПЕНКО МАКСИМ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

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

**14.01.08 – педиатрия**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук

**Овсянников Дмитрий Юрьевич**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской педиатрии имени Н.С. Тюриной федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Федоров Игорь Анатольевич**

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой рентгенологии и радиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Тюрин Игорь Евгеньевич**

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ г. в «\_\_\_\_\_» часов на заседании диссертационного совета Д 001.023.01 при ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2, стр.1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1) и на сайте <https://nczd.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор РАН

**Винярская Ирина Валериевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Интерстициальные (диффузные, паренхиматозные) заболевания легких – это гетерогенная группа хронических заболеваний легких, характеризующихся поражением интерстиция и других компонентов легких (Агишев А.С., 2005). Интерстициальные заболевания легких относятся к редким (орфанным) болезням и встречаются с частотой во взрослой популяции 9,4–83,6 на 100 тысяч населения (Hilberg O. et al., 2022) и у детей 0,36 на 100 тысяч населения (Deterding, R.R. et al., 2010; Dinwiddie R. et al., 2002). Согласно классификации Американского торакального общества, интерстициальные заболевания легких у детей подразделяются на три группы: заболевания, не специфичные для младенцев; заболевания, наиболее распространенные в младенчестве, и неклассифицируемые заболевания, которые включают заболевания на терминальной стадии, недиагностируемые результаты биопсии и биопсии с недостаточным количеством материала (Kurland G. et al., 2013). Особое место в группе заболеваний, наиболее распространенных в младенчестве, занимает нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев, относящаяся к заболеваниям неизвестной этиологии. Впервые открытая в 2001 г. в США, с момента своего описания нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев привлекает интерес исследователей во всем мире (Deterding R.R. et al., 2001). Изучены патоморфология (Dishop M.K. et al., 2007), клиническая картина (Liptzin D.R. et al., 2020), компьютерно-томографическая семиотика нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев (Brody A.S. et al., 2010), разрабатываются подходы к терапии (Gomes V.C., et al., 2013; Seidl E. et al., 2020; Marczak H. et al., 2021), продолжают накапливаться данные о катамнезе пациентов (Spielberg D.R. et al., 2019; Liptzin D.R. et al., 2018; Nevel R.J. et al., 2018).

Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев может имитировать другие, более распространенные заболевания нижних дыхательных путей, например, острый бронхиолит, также, как и нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев, сопровождающийся крепитацией (Wang B. et al., 2021). Проблемой является и поздняя диагностика нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев, от момента манифестации заболевания до постановки диагноза в среднем проходит 4,5 месяцев

(Nevel R.J. et al., 2018), и все это время пациенты с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев могут получать терапию от других заболеваний, характеризующихся подобными клиническими симптомами. Таким образом, нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев является актуальным, малоизученным заболеванием легких у детей.

### **Степень разработанности темы**

Ведущим исследователем заболевания в мире является R.R. Deterding, впервые описавшая его в 2001 г. в США. В ее последующих работах совместно с коллегами были представлены серии наблюдений пациентов (Deterding R.R. et al., 2005; Liptzin D.R. et al., 2020), описаны биомаркеры жидкости бронхоальвеолярного лаважа пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев (Deterding R.R. et al., 2019). В работах зарубежных исследователей проводились сопоставления результатов биопсий легких и компьютерной томографии органов грудной полости, по результатам которых была установлена высочайшая диагностическая информативность компьютерной томографии органов грудной полости в диагностике нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев (Brody A.S. et al., 2010). Наибольшая серия наблюдений пациентов, включавшая 199 детей, была опубликована в США в 2020 г. в рамках многоцентрового исследования (Liptzin D.R. et al., 2020). Сопоставляя эти данные с населением США и Российской Федерации, которые составляют 334,6 и 146 млн человек соответственно, можно отметить, что количество больных с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев в нашей стране, при аналогичной популяционной частоте, может достигать 86 больных (<https://www.worldometers.info/world-population>).

Первое упоминание о нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев (персистирующее тахипноэ младенцев) в русскоязычной литературе принадлежит В.К. Таточенко (Таточенко В.К., 2012). Первое описание пациента с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев в нашей стране было опубликовано в 2013 г. (Овсянников Д.Ю. и др., 2013), далее были опубликованы серии наблюдений пациентов в рамках одно- и многоцентровых исследований, включая пациентов, которым для верификации диагноза проводили биопсию легких (Кузнецова А.А. и др., 2016; Беляшова

М.А. и др., 2018; Старевская С.В. и др., 2015). Была установлена доля больных нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев в структуре детей двух лет жизни с интерстициальными заболеваниями легких (Овсянников Д.Ю. и др., 2016).

### **Цель исследования**

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

### **Задачи исследования**

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

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

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

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

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

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

## **Научная новизна**

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

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

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

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

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

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

## **Теоретическая и практическая значимость**

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

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

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

Использование результатов проведенного исследования позволяет педиатрам, неонатологам, пульмонологам заподозрить нейроэндокринную клеточную гиперплазию младенцев при помощи оценки по клинической шкале диагностики, а с помощью разработанной диагностической программы определить объем необходимого обследования и лечения. Определена доля больных нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев, нуждающихся в проведении длительной домашней кислородотерапии, установлены предикторы кислородозависимости у детей с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев.

### **Внедрение результатов исследования**

Полученные в ходе диссертационного исследования данные используются в практике пульмонологического и консультативно-диагностического отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения Москвы», кардиопульмонологического и консультативно-диагностического отделений Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская инфекционная клиническая больница №6 Департамента здравоохранения Москвы», на базе которых выполнена работа. Полученные результаты диссертационного исследования интегрированы в лекционный материал кафедры, а также обсуждаются на практических занятиях со студентами, аспирантами, ординаторами и слушателями непрерывного медицинского образования, проводимых на кафедре педиатрии медицинского института федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев представляет собой самое частое интерстициальное заболевание легких у детей грудного возраста,

манифестирующее в виде персистирующего тахипноэ, не соответствующего уровню снижения периферической сатурации крови кислородом, крепитации, осложняющееся недостаточностью питания, хронической дыхательной недостаточностью.

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

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

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

### **Апробация результатов**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 30-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания (Москва, 2020), Всероссийской научной конференции с международным участием «Клинические и теоретические аспекты современной медицины – 2020» (Москва, 2020), IV Научно-практической конференции с международным участием «Медицинская образовательная неделя: наука и практика - 2020» (Москва, 2020), V Общероссийской онлайн-конференции «FLORES VITAE. Поликлиническая педиатрия» (Москва, 2020), XXIII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2021), Национальном конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны» (Санкт-Петербург, 2021), VII Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2021), VI Общероссийской конференции «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология» (Москва, 2021), Научно-практической



школе «Педиатрия: от синдрома к диагнозу и лечению» (Москва, 2021), VII Общероссийской конференции «FLORES VITAE»: поликлиническая педиатрия (Москва, 2021), Всероссийской научной конференции с международным участием «Клинические и теоретические аспекты современной медицины – 2021» (Москва, 2021), «Современные вопросы педиатрии» (Москва, 2021), XIX съезде педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2022).

### **Личный вклад соискателя в разработку темы**

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

### **Публикации**

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

### **Структура и объем диссертации**

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

### **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Материалы диссертационного исследования получены в ходе проведения клинических наблюдений и обследований пациентов в период с сентября 2020 г. по март

2022 г., включая анализ архивных данных, полученных, начиная с января 2012 г., на кафедре педиатрии (заведующий кафедрой – д.м.н. Д.Ю. Овсянников) медицинского института (директор – д.м.н., профессор А.Ю. Абрамов) федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (ректор – д.э.н., д.ю.н., профессор О.А. Ястребов). Пациенты наблюдались в медицинских учреждениях Москвы, Московской области, Санкт-Петербурга, а также Ярославской и Калужской областей.

### **Объем, дизайн и методы исследования**

Дизайн исследования зависел от этапов исследования. Работа проводилась в 5 этапов.

Первым этапом исследования было проведение многоцентрового наблюдательного поперечного исследования с определением доли больных нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев (НЭКГМ) в структуре 129 детей первого года жизни с интерстициальными заболеваниями легких (ИЗЛ) (критерии включения: возраст младше 1 года, наличие «детского ИЗЛ-синдрома»; критерии исключения: возраст старше 1 года, муковисцидоз, бронхолегочная дисплазия, первичный иммунодефицит, отсутствие «детского ИЗЛ-синдрома») и доли больных НЭКГМ в структуре 267 детей, получающих длительную домашнюю кислородотерапию (ДДК) (критерии включения: потребность в проведении ДДК с помощью концентраторов кислорода; критерии исключения: отсутствие потребности в проведении ДДК).

Вторым этапом исследования являлось проведение наблюдательного поперечного исследования с клинико-anamnestической, инструментальной характеристикой, описанием терапии 83 пациентов с НЭКГМ (критерии включения: диагноз НЭКГМ; критерии исключения: отсутствие диагноза НЭКГМ, муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, другие ИЗЛ).

Третьим этапом исследования являлось проведение многоцентрового ретроспективного когортного исследования с проведением сравнительной характеристики пациентов с НЭКГМ, получающих (n=18) и не получающих (n=65) ДДК.

Четвертым этапом исследования являлось проведение многоцентрового исследования случай-контроль с проведением сравнительной характеристики 83 пациентов с НЭКГМ и 83 пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей (ИНДП) (критерии включения: НЭКГМ, ИНДП; критерии исключения: отсутствие НЭКГМ, отсутствие ИНДП).

Пятым этапом исследования являлось проведение многоцентрового лонгитудинального исследования с проведением катамнестического наблюдения за 27 пациентами с НЭКГМ в возрасте от 6 месяцев до 8 лет (критерии включения и исключения соответствовали таковым на втором этапе).

Всем пациентам проводился неонатальный скрининг для диагностики врожденных заболеваний, включая муковисцидоз. При госпитализации всем пациентам с НЭКГМ и ИНДП проводились общеклинические лабораторные исследования, обзорная рентгенография органов грудной полости (ОГП). Всем 83 пациентам с НЭКГМ первично была проведена компьютерная томография (КТ) ОГП. Процент поражения легочной ткани определялся при помощи «эмпирической» визуальной шкалы (Морозов С. П. и др., 2021; Pan F. et al., 2020). Степень изменений оценивалось по легкому с наибольшим поражением. Всем пациентам проводилось исследование уровня периферической сатурации крови кислородом ( $SpO_2$ ) с помощью пульсоксиметра «MD300C5» (Choicemed, Китай) при физической нагрузке, во сне и в покое. По показаниям проводили эхокардиографию (ЭхоКГ), полисомнографию, генетическое исследование. При достижении 5 летнего возраста проводилось исследование функции внешнего дыхания методом спирометрии. Для морфологического исследования проводилась трансторакальная биопсия легких. Для выявления нейроэндокринных клеток проводилось иммуногистохимическое исследование биоптатов путем окрашивания биопсийного материала реагентом, специфичным к бомбезину ( $n = 2$ ).

Систематизация полученной информации осуществлялась в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка полученных результатов проводилась средствами языка Питон (Python 3.8.) со встроенными функциями из модулей Statsmodels.api и Scipy. Была рассчитана медиана (Me) и квартили (Q1; Q3). С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными,

распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод – расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Прогностическая модель разрабатывалась с помощью метода множественной логистической регрессии. Для оценки качества построенной модели использованы следующие критерии: точность, чувствительность специфичность, False Negatives Results (FNR), False Positives Results (FPR), тест Вальда и Receiver Operator Characteristic Area Under the Curve (ROC AUC). Для проведения оценки качества выбранной линейной функции определялся коэффициент детерминации, соответствующий доле учтенных в модели факторов. Статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0,05$ .

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

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

Большую долю (68,5%) в структуре 267 кислородозависимых детей составляли дети с бронхолегочной дисплазией, дети с НЭКГМ составляли 6,7%.

Под нашим наблюдением находилось 129 детей грудного возраста с ИЗЛ, 83 из которых составляли дети с НЭКГМ. Доля больных НЭКГМ в данной структуре составила 64,4%.

### **Характеристика пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев**

В группу исследования были включены 83 пациента с НЭКГМ в возрасте от 3 месяцев до 8 лет. Среди 83 пациентов с НЭКГМ 57 детей были мужского пола (69%) и 26 (31%) женского. Пациенты с НЭКГМ в большинстве случаев были рождены от неосложненной доношенной беременности с гестационным возрастом 28-42 недель (Me – 39 недель (38-40)), нормальной массой (Me – 3500 г (3050-3720)), девять детей были недоношенными (11%). По нашим данным, возраст манифестации заболевания составил от 1 до 12 месяцев (Me – 4 месяца (3-5)) жизни. Дети с НЭКГМ поступали с

направительными диагнозами «острый бронхиолит/обструктивный бронхит» (45%), «внебольничная пневмония» (23%), «ИЗЛ неуточненное» (26%), «НЭКГМ» (6%), «гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)» (6%), «экзогенный аллергический альвеолит» (1%). Гиподиагностика НЭКГМ на догоспитальном этапе составила 94%. Возраст установления диагноза составил от 1 месяца до 2 лет 11 месяцев жизни (Me – 8,5 месяцев (6,75-14)). При проведении оценки по шкале диагностики «детского ИЗЛ-синдрома» R.R. Deterling с колл. (2007) 28 (34%) пациентов имели 4 из 4 баллов, а 55 (66%) пациентов – 3 из 4 баллов. Также пациенты были оценены по клинической шкале диагностики НЭКГМ D.R. Liptzin с колл. (2020). Постоянными симптомами у всех детей являлись тахипноэ и отсутствие деформации дистальных фаланг по типу «барабанных палочек», появление симптомов в возрасте до 12 месяцев (100%), задержка физического развития была у 53%, вне эпизодов респираторных инфекций отсутствие кашля у 82% и отсутствие свистящих хрипов у 96%, бочкообразная или воронкообразная деформации грудной клетки у 8%, влажные хрипы у 84%, гипоксемия у 49%, втяжения уступчивых мест грудной клетки у 98%.

Нормальные значения индекса массы тела для возраста (англ. BMI-for-Age Z-score, BAZ) (от -2 до +1) были отмечены у 40 (47%) детей. Недостаточность питания (BAZ < -2) была диагностирована у 44 (53%). При оценке степени хронической дыхательной недостаточности (ДН) у пациентов с НЭКГМ было установлено, что 29 (35%) детей соответствовали I степени, 18 (22%) детей – II степени, III степень ДН у пациентов с НЭКГМ не диагностировалась.

При оценке степени тяжести ИЗЛ у пациентов с НЭКГМ по шкале L.L. Fan с колл. (1998), все 83 (100%) пациента имели симптомы (тахипноэ), 29 (35%) пациентов по результатам проведения пролонгированной пульсоксиметрии, имели гипоксемию во сне или при физической нагрузке, а 18 (22%) – в покое. При проведении ЭхоКГ легочная гипертензия не была диагностирована ни у одного пациента. В результате, I и V степени тяжести ИЗЛ диагностированы не были, со II степенью тяжести было 54 (65%) ребенка, с III - 11 (13%), с IV – 18 (22%).

По данным КТ ОГП участки уплотнения по типу «матового стекла» и симптом «мозаичной плотности» определялись у 81 (97%) и 29 (35%) детей соответственно.

Помимо этого, у 23 (28%) детей отмечались утолщения стенок бронхов и у 12 (15%) участки консолидации. Участки уплотнения по типу «матового стекла» преимущественно локализовались в средней доле правого (89%), верхней доле правого легкого (74%), в верхней доле левого легкого (72%) и язычковых сегментах (68%). При оценке площади участков уплотнения по типу «матового стекла», КТ-1 (площадь до 25%) определялось у 51 (61%) пациента, КТ-2 (площадь 25-50%) – у 17 (21%), КТ-3 (площадь 50-75%) – у 15 (18%), КТ-4 (площадь 75-100%) не было выявлено ни у одного пациента с НЭКГМ. При расчете коэффициента ранговой корреляции Спирмена между суммой баллов по шкале клинической диагностики НЭКГМ и площадью участков уплотнения по типу «матового стекла», а также между степенью тяжести по шкале тяжести ИЗЛ по L.L. Fan с колл. (1998) и площадью участков уплотнения по типу «матового стекла», статистически значимых корреляционных связей выявлено не было ( $R_s=0,12$ ,  $p=0,5$  и  $R_s=0,27$   $p=0,13$  соответственно).

До установления диагноза НЭКГМ 66 (91,5%) пациентов получали ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС), 41 (34%) пациент получали системные ГКС, 54 пациента нуждались в кислородной поддержке при эпизодах респираторной инфекции. После установления диагноза 18 пациентам с НЭКГМ было рекомендовано проведение ДДК. После установления диагноза в связи с отсутствием доказанного эффекта терапии НЭКГМ ингаляционными и системными ГКС была рекомендована их отмена, на фоне чего не наступало ухудшение состояния пациентов. Пациенты с недостаточностью питания получали лечебное питание гиперкалорийной смесью.

### **Прогнозирование потребности в проведении длительной домашней кислородотерапии у детей с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев**

При проведении сравнительной характеристики пациентов с НЭКГМ, нуждающихся в проведении ДДК и не нуждающихся в проведении ДДК, было выявлено, что у нуждающихся в ДДК статистически значимо чаще участки участков уплотнения по типу «матового стекла» локализовались в средней доле правого легкого ( $p = 0,044$ ), статистически значимо чаще встречались линейные и ретикулярные уплотнения ( $p=0,027$ ) и диагностировалась ГЭРБ ( $p < 0,001$ ).

При построении множественной логистической регрессионной модели предсказания необходимости проведения ДДК у пациентов с НЭКГМ были выделены 3 предиктора из 10 критериев клинической шкалы диагностики НЭКГМ. Полученная математическая модель предсказания необходимости проведения ДДК у пациентов с НЭКГМ имеет следующий вид:

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

где ВДШЛ - вероятность прогнозирования диагноза необходимости проведения ДДК у пациентов с НЭКГМ,  $x = 3,830 \times (\text{признак 1}) + 2,103 \times (\text{признак 2}) + 5,527 \times (\text{признак 3}) - 6,436$ , где признак 1 - задержка физического развития на момент обращения, признак 2 – влажные хрипы или крепитация, признак 3 - втяжения уступчивых мест грудной клетки.

Если  $\text{ВДШЛ} \geq 0,5$ , то пациент нуждается в проведении ДДК, если  $\text{ВДШЛ} < 0,5$ , то пациент в проведении ДДК не нуждается. Полученная математическая модель была валидирована на группе из 26 детей, включавшей пациентов с НЭКГМ, оцененных менее чем по 10 критериям клинической шкалы диагностики НЭКГМ, однако имеющим оценку по необходимым для расчета критериям. Полученная прогностическая модель очень хорошего качества (80-90 %), т.к. ROC-AUC составляет 95,6%. Модель имеет точность 90,0 %, специфичность 92,8 % и чувствительность 86,0%, позволяя прогнозировать потребность в проведении ДДК без проведения пролонгированной пульсоксиметрии. Проведенная валидация показала, что точность модели составляет 94,4%, специфичность – 90%, чувствительность 96,2%.

### **Дифференциальная диагностика нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев и инфекций нижних дыхательных путей**

При проведении дифференциальной диагностики НЭКГМ с ИНДП (внебольничная пневмония, острый бронхолит) по клинической шкале диагностики НЭКГМ, у 16 из 83 (19%) пациентов с ИНДП в день обращения было получено 7 баллов у 15 пациентов и 8 баллов у одного, что демонстрирует возможность гипердиагностики НЭКГМ по данной шкале, в связи с чем была проведена повторная оценка через 3 недели.

В день обращения среди пациентов с НЭКГМ статистически значимо ( $p < 0,001$ ) чаще выявлялись такие симптомы, как задержка физического развития, влажные хрипы и крепитация, гипоксемия, аномалии грудной клетки и втяжения уступчивых мест грудной клетки. У пациентов с ИНДП статистически значимо ( $p < 0,001$ ) чаще выявлялись такие симптомы, как отсутствие кашля и сухих хрипов в легких (вне эпизодов респираторных инфекций). При оценке по клинической шкале диагностики НЭКГМ спустя 3 недели лишь у двоих пациентов (8%) с ИНДП определялось 7 баллов. Помимо этого, у пациентов с ИНДП спустя 3 недели статистически значимо ( $p < 0,001$ ) реже выявлялись такие симптомы, как гипоксемия, тахипноэ и втяжения уступчивых мест грудной клетки, как при сравнении с больными НЭКГМ, так и с больными ИНДП в день обращения.

При проведении дифференциальной диагностики НЭКГМ с ИНДП в день обращения чувствительность клинической шкалы диагностики составила 85,5%, специфичность 80,7%. При повторной оценке по клинической шкале диагностики НЭКГМ, спустя 3 недели, точность шкалы увеличилась с 83,1% до 91,6%, а специфичность с 80,7% до 97,6%. Таким образом, диагностика по шкале через 3 недели снизила возможность гипердиагностики с 19,3% до 2,4%.

### **Результаты катамнестического наблюдения**

Катамнестическое наблюдение проводилось за 27 пациентами с НЭКГМ в возрасте от 6 месяцев до 8 лет (Me – 4 года (2,3-5,4)) в течение от 8 месяцев до 7,5 лет (Me – 3 года 2 месяца (2-4,75)). У восьми из 27 наблюдаемых пациентов был диагностирован атопический дерматит, у трех пациентов – острая крапивница, у двух – аллергический ринит. Помимо этого, в возрасте 5 и 6 лет у двух пациентов была диагностирована неатопическая бронхиальная астма. ГЭРБ была диагностирована у 5 пациентов с НЭКГМ, нуждающихся в проведении ДДК. Из 27 пациентов с катамнестическим наблюдением 18 пациентам проводилась ДДК, длительность которой составляла от 2 недель до 5 лет (Me – 1 год 2 месяца, (0,5-4,5) года). В настоящее время 6 детей продолжают получать ДДК, наблюдение за пациентами продолжается. В связи с наличием хронической ДН и проведением ДДК 10 пациентам с НЭКГМ был присвоен статус «ребенок-инвалид» на период потребности в дополнительной оксигенации.



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

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

За время наблюдения 19 детей, 15 из которых находились на ДДК, с НЭКГМ перенесли COVID-19, 17 из них в виде ринофарингита, получали симптоматическую терапию в амбулаторных условиях. Постоянным симптомом у пациентов с НЭКГМ с COVID-19 была лихорадка, которая не превышала 38 °C у 11 детей (58%). Катаральные симптомы отмечались у 11 пациентов (58%). У одного ребенка был отмечен бронхообструктивный синдром, в связи с чем ребенок получал ингаляции с бронхолитиками в течение 5 дней с положительным эффектом. Продолжительность фебрильной лихорадки более 3 суток отмечалась у 3 детей, двое из которых были госпитализированы с острой ДН на фоне хронической. В условиях стационара дети получали симптоматическую и кислородотерапию.

За время наблюдения не было зарегистрировано ни одного летального исхода у пациентов с НЭКГМ.

### **Алгоритм диагностики и диагностическая программа**

На основании проведенного исследования предложены алгоритм диагностики НЭКГМ (рисунок 1) и диагностическая программа (таблица 1).

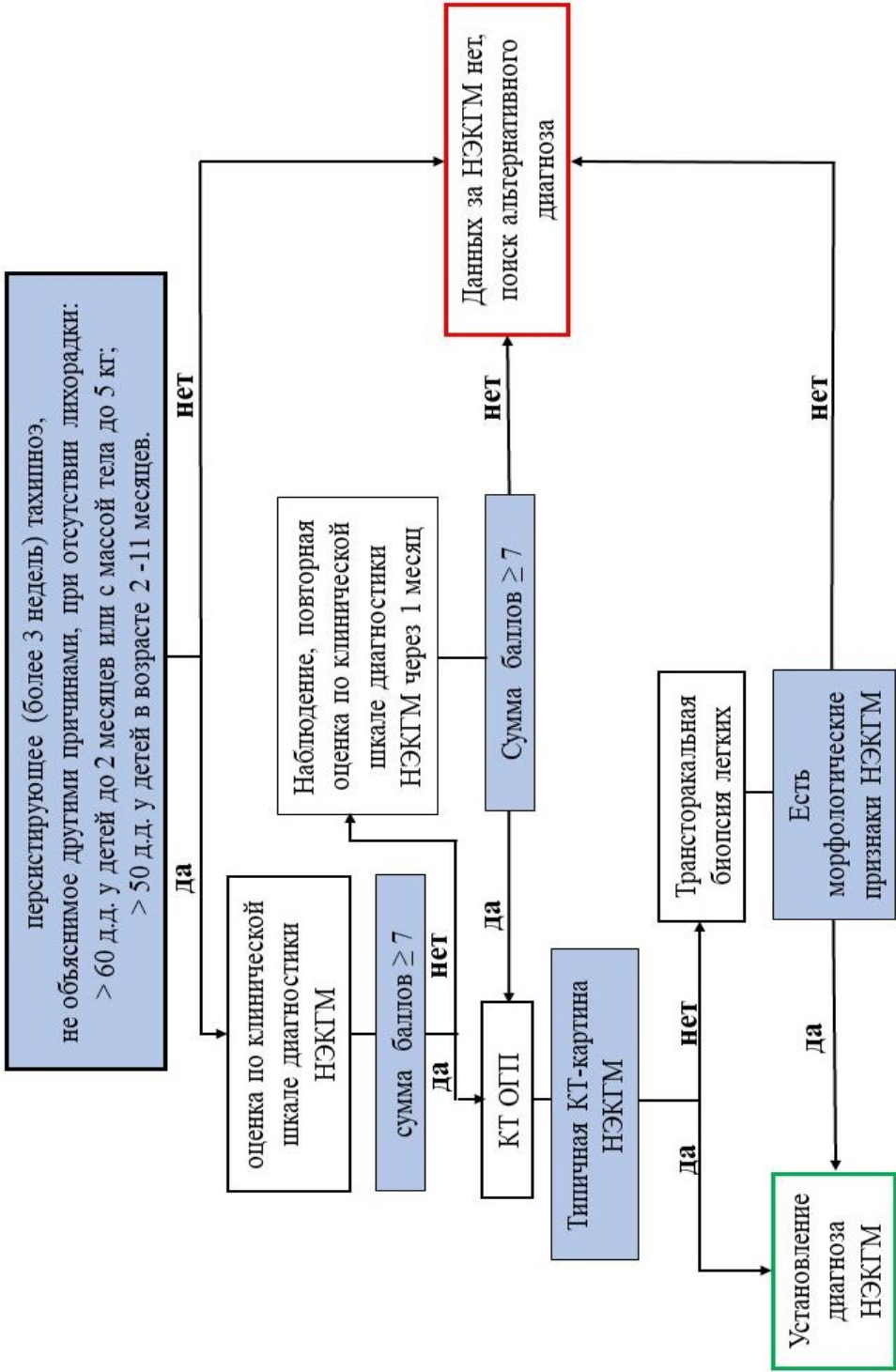


Рисунок 1. Алгоритм диагностики НЭКГМ

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

## Диагностическая программа

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

Примечания: НЭЖМ – нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев; ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ДДК – длительная домашняя кислородотерапия

## ВЫВОДЫ

1. Самым частым интерстициальным заболеванием легких у детей грудного возраста является нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев, составляя в структуре данных заболеваний 64,4%; в структуре пациентов, нуждающихся в проведении длительной домашней кислородотерапии, на пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев приходится 6,7%.

2. Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев может быть диагностирована клинически на основании клинической шкалы диагностики заболевания, включающей следующие признаки: появление симптомов в возрасте до 12 месяцев (100%), задержка физического развития (индекс массы тела для возраста  $< -2$  стандартных отклонений) (53%), отсутствие деформации дистальных фаланг по типу «барабанных палочек» (100%), отсутствие кашля (вне эпизодов респираторных инфекций) (82%), отсутствие свистящих хрипов (вне эпизодов респираторных инфекций) (96%), бочкообразная или воронкообразная деформации грудной клетки (8%), влажные хрипы (84%), гипоксемия (49%), тахипноэ (100%), втяжения уступчивых мест грудной клетки (98%).

3. Компьютерно-томографическая семиотика нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев характеризуется определением участков уплотнения по типу «матового стекла» в 97% случаев, с преимущественной локализацией в средней доле правого (89%), верхней доле правого легкого (74%), в верхней доле левого легкого (72%) и язычковых сегментах (68%), с распространенностью в большинстве случаев не превышающей 25%; паренхиматозными изменениями в виде линейных и ретикулярных уплотнений (4%), консолидации (15%), симптома «мозаичной плотности» (35%); утолщением стенок бронхов (28%).

4. Пациенты с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев при оценке по шкале тяжести интерстициальных заболеваний легких соответствуют II (65%), III (13%), IV (22%) степеням; осложнениями нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев являются недостаточность питания (53%), хроническая дыхательная недостаточность II степени (22%) и острая дыхательная недостаточность на фоне хронической (35%).

5. Основными методами лечения нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев являются длительная домашняя кислородотерапия, в которой нуждаются 22% пациентов, и гиперкалорийное питание; предикторами длительной домашней кислородотерапии являются компьютерно-томографические симптомы (локализация участков уплотнения по типу «матового стекла» в средней доле правого легкого и наличие линейных и ретикулярных уплотнений) и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; прогностическая модель для определения потребности в длительной домашней кислородотерапии у пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев включает такие признаки, как задержка физического развития на момент обращения, наличие влажных хрипов или крепитации и втяжения уступчивых мест грудной клетки.

6. При проведении дифференциальной диагностики нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев с инфекциями нижних дыхательных путей в день обращения чувствительность клинической шкалы диагностики заболевания составляет 85,5%, специфичность 80,7%, при повторной оценке спустя 3 недели, точность шкалы увеличивается с 83,1% до 91,6%, специфичность с 80,7% до 97,6%, что снижает гипердиагностику с 19,3% до 2,4%.

7. Течение нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев характеризуется отсутствием летальных исходов, частыми респираторными инфекциями и госпитализациями в связи с ними в первые 2 года жизни, регрессом клинических проявлений по мере роста ребенка, коморбидностью с атопическими заболеваниями и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Несмотря на потребность в проведении длительной домашней кислородотерапии, пациенты с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев переносят новую коронавирусную инфекцию COVID-19 в большинстве случаев (89%) в форме ринофарингита.

8. Для диагностики нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев целесообразно использовать предложенные алгоритм диагностики (рисунок 1) и диагностическую программу (таблица 1).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При наличии замедления прибавок массы тела у грудного ребенка с персистирующим тахипноэ в дифференциально-диагностический поиск этиологических факторов недостаточности питания, необходимо обязательно включать нейроэндокринную клеточную гиперплазию младенцев, при которой недостаточность питания может быть связана с хронической/интермиттирующей гипоксемией или с дефицитным питанием.

2. Для прогноза потребности пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев в длительной домашней кислородотерапии рекомендуется использовать предложенную математическую модель.

3. Снижение у пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев в течение  $\geq 5\%$  от всего времени проведения пролонгированной (не менее 6 часов с обязательными измерениями в течение сна) пульсоксиметрии уровня периферической сатурации крови кислородом  $< 90\%$  в возрасте до 1 года, и уровня периферической сатурации крови кислородом  $< 93\%$  в возрасте старше 1 года является показанием для назначения длительной домашней кислородотерапии и проведения медико-социальной экспертизы для присвоения статуса «ребенок-инвалид» на период потребности в дополнительной оксигенации.

4. При наличии недостаточности питания у пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев и отсутствии прибавок массы тела на фоне длительной домашней кислородотерапии необходимо проведение диетотерапии заболевания с применением гиперкалорийных смесей.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Трудности диагностики и ведения пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев / Д.Ю. Овсянников, М.А. Карпенко, М.А. Жесткова (и др.) // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2020. – Т. 99, № 4. – С. 78–87.

2. Рентгенодиагностика бронхолегочной дисплазии: обзорная рентгенография грудной клетки / Д.Ю. Овсянников, И.В. Кршеминская, М.И. Даниэл-Абу, М.А.

Карпенко // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 8, № 3. – С. 39–49.

3. Коморбидность бронхиальной астмы у детей: причинная, осложненная, неуточненная, обратная / Д.Ю. Овсянников, Т.И. Елисеева, М. Халед, О.В. Алексеева, О.П. Артюков, Ф.Э. Ахвердиева, И.К. Ашерова, А.М. Болибок, Н.А. Бондаренко, О.В. Быстрова, Н.И. Ерусланкин, М.А. Жесткова, Т.Ю. Илларионова, Т.В. Казюкова, М.А. Карпенко (и др.) // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100, № 2. – С. 127–137.

4. Клиническое наблюдение пациента с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев, пребывающего на длительной домашней кислородотерапии / М.А. Карпенко, Д.Ю. Овсянников, М.А. Жесткова (и др.) // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 2. – С. 164–167.

5. Шкала клинической диагностики нейроэндокринной клеточной гиперплазии младенцев: информативность и дифференциально-диагностическое значение / М.А. Карпенко, Д.Ю. Овсянников, М.А. Жесткова (и др.) // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 1. – С. 115–121.

6. Заболевания, ассоциированные с мутациями в гене филамина А: трудный путь к диагнозу (два клинических наблюдения) / Д.Ю. Овсянников, Н.П. Котлукова, Н.Д. Тележникова, И.И. Трунина, И.М. Миклашевич, Н.В. Щербакова, Е.В. Заклязьминская, А.Г. Шестак, Е.Н. Басаргина, К.В. Савостьянов, М.А. Жесткова, Карпенко М.А. (и др.) // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. – 2022. – Т. 101, № 1. – С. 202–208.

7. Современные представления о развитии и нарушениях развития легких у детей / Д.Ю. Овсянников, Е.В. Бойцова, Е.В. Макаренко, М.А. Карпенко // Children's medicine of the north-west (Детская медицина Северо-Запада). – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 19–30.

8. Трудности диагностики и ведения пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев: сборник трудов конгресса «XXX Национального конгресса по болезням органов дыхания с международным участием», Москва, 27-30 октября 2020 г. – Москва : 142 с.

9. Трудности диагностики и ведения пациентов с нейроэндокринной клеточной гиперплазией младенцев: тезисы VII Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству», Санкт-Петербург, 18-20 февраля 2021 г. – Москва : 160 с.

10. Нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев / Д.Ю. Овсянников, М.А. Жесткова, М.А. Карпенко, М. Даниэл-Абу // Педиатрия: учебник: в 5 томах под редакцией д-ра мед. наук Д. Ю. Овсянникова. Том 2: Оториноларингология, пульмонология, гематология, иммунология / Д.Ю. Овсянников, Е.В. Бойцова, Н.И. Стуклов (и др.). – Москва : РУДН, 2022. – С. 352-359.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ГКС – глюкокортикостероиды

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДДК – длительная домашняя кислородотерапия

ДН – дыхательная недостаточность

ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких

ИНДП – инфекции нижних дыхательных путей

КТ – компьютерная томография

Me – медиана

НЭКГМ – нейроэндокринная клеточная гиперплазия младенцев

ОГП – органы грудной полости

ЭхоКГ – эхокардиография

BAZ – индекс массы тела для возраста

IgE – иммуноглобулин E

SpO<sub>2</sub> – периферическая сатурация (насыщение) крови кислородом