

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

УДК 616.24-004-053.2-07

**Симонова О.И.^{1,2}, Красюкова А.А.¹, Овсянников Д.Ю.⁴, Смирнова Г.И.², Мещеряков В.В.³,
Кустова О.В.¹, Бабаян А.Р.¹, Симонов М.В.¹**

Нейроэндокринная гиперплазия младенцев: 10 лет наблюдений

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, Москва, Россия;

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия;

³БУВО ХМАО-Югры «Сургутский государственный университет», 628412, Сургут, Россия;

⁴ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, Россия

Цель — установление частоты нейроэндокринной гиперплазии младенцев (НЭГМ) в структуре хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) и определение особенностей клинической и инструментальной диагностики данного заболевания у пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение в период с 2012 по 2021 г.

Материалы и методы. Лонгитудинальное несравнительное одноцентровое исследование 14 пациентов с НЭГМ, выделенных из гетерогенной группы интерстициальных заболеваний лёгких (ИЗЛ) у детей на основании выявления 3 из 4 признаков ИЗЛ-синдрома и наличия типичных компьютерно-томографических признаков заболевания, среди 2628 детей с ХНЗЛ. У всех пациентов с НЭГМ определяли частоту клинических и инструментальных проявлений по шкале, включающей 10 симптомов: появление симптомов в возрасте до 12 мес, задержка физического развития, отсутствие симптома «барабанных палочек», отсутствие кашля и свистящих хрипов (вне эпизодов респираторных инфекций), аномалии грудной клетки, влажные хрипы, гипоксемия, тахипноэ, втяжение уступчивых мест грудной клетки.

Результаты. Установлено, что НЭГМ является редкой формой (0,53%) ХНЗЛ у детей. Клиническая шкала диагностики НЭГМ имеет практическое значение в ранней диагностике данного заболевания, её использование может сократить время до верификации диагноза НЭГМ, что ограничит использование препаратов, которые неэффективны при НЭГМ.

Ключевые слова: нейроэндокринная гиперплазия младенцев; хронические интерстициальные заболевания лёгких; персистирующее тахипноэ младенцев; дети

Для цитирования: Симонова О.И., Красюкова А.А., Овсянников Д.Ю., Смирнова Г.И., Мещеряков В.В., Кустова О.В., Бабаян А.Р., Симонов М.В. Нейроэндокринная гиперплазия младенцев: 10 лет наблюдений. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(3): 150–158. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-3-150-158>

Для корреспонденции: Симонова Ольга Игоревна, доктор. мед. наук, зав. пульмонологическим отд-нием ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, проф. каф. педиатрии и детской ревматологии ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), oisimonova@mail.ru

Участие авторов: Симонова О.И., Овсянников Д.Ю. — концепция и дизайн исследования; Красюкова А.А., Симонов М.В., Бабаян А.Р., Кустова О.В. — сбор и обработка материала; Красюкова А.А., Симонов М.В. — статистическая обработка материала; Симонова О.И., Смирнова Г.И. — написание текста; Симонова О.И., Мещеряков В.В. — редактирование. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.06.2022
Принята к печати 10.06.2022
Опубликована 14.07.2022

**Olga I. Simonova^{1,2}, Anastasiya A. Krasnyukova¹, Dmitry Yu. Ovsyannikov⁴, Galina I. Smirnova²,
Vitaly V. Meshcheryakov³, Olga V. Kustova¹, Anna R. Babayan¹, Maksim V. Simonov¹**

Neuroendocrine hyperplasia of infancy: 10-year observational study

¹National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 119991, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, 119991, Russian Federation;

³Surgut State University, Surgut, 628412, Russian Federation;

⁴Russian Peoples' Friendship University, Moscow, 117198, Russian Federation

The aim of the study is to establish the prevalence of neuroendocrine hyperplasia of infancy (NEHI) in the structure of chronic lung diseases (CLD) and congenital lung malformations (CLM), clinical and instrumental diagnostics of these diseases in patients hospitalized at the National Medical Research Center for Children's Health, Moscow over the period from 2012 to 2022.

Materials and methods. Longitudinal non comparative single-center study of fourteen NEHI patients, diagnosed on the basis of 3 out of 4 signs of childhood CHILD-syndrome and the presence of typical CT signs of diseases, CLD and CLM patients. In all

NEHI patients, the prevalence of clinical and instrumental signs was determined according to the scale, which includes 10 signs: onset of signs before the age of 12 months, delayed physical development, absence of drumstick symptom, absence of cough and wheezing (apart from episodes of respiratory infections), chest abnormalities, crackles, hypoxemia, tachypnea, retraction.

Results. NEHI is a rare (0.53%) CLD in infants. The clinical scale for the diagnosis of NEHI is of practical importance in the early diagnosis of diseases; its use can reduce the prescription of drugs that are not effective for NEHI.

Keywords: neuroendocrine hyperplasia of infancy; chronic lung diseases; persistent tachypnoe in infants; epidemiology; diagnosis; children

For citation: Simonova O.I., Krasnyukova A.A., Ovsyannikov D.Yu., Smirnova G.I., Meshcheryakov V.V., Kustova O.V., Babayan A.R., Simonov M.V. Neuroendocrine hyperplasia of infancy: 10-year observational study. *Rossiyskiy Pediatricheskii Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2022; 25(3): 150–158. (In Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-3-150-158>

For correspondence: Olga I. Simonova, MD, PhD, DSci., Head of the Pulmonary Department of National Medical Research Center for Children's Health, National Medical Research Center for Children's Health, 119991, Moscow, Russian Federation. Professor of the Department of Pediatric Rheumatology and Pediatrics of the Sechenov First Moscow State Medical University, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation, oisimonova@mail.ru

Contribution: Simonova O.I., Meshcheryakov V.V. — concept and design of the study; Krasnyukova A.A., Simonov M.V., Babayan A.R., Kustova O.V. — data collection and processing; Krasnyukova A.A., Simonov M.V. — statistical processing of the data; Simonova O.I., Smirnova G.I. — writing the text; Simonova O.I., Ovsyannikov D.Yu., Meshcheryakov V.V. — editing. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Simonova O.I., <https://orcid.org/0000-0002-2367-9920>
Krasnyukova A.A., <https://orcid.org/0000-0002-7495-5294>
Ovsyannikov D.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-4961-384X>
Smirnova G.I., <https://orcid.org/0000-0002-8165-6567>
Meshcheryakov V.V., <https://orcid.org/0000-0001-6875-7358>
Kustova O.V., <https://orcid.org/0000-0002-6668-0761>
Babayan A.R., <https://orcid.org/0000-0002-6668-0761>
Simonov M.V., <https://orcid.org/0000-0001-9004-3618>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

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

Received: June 03, 2022

Accepted: June 10, 2022

Published: July 14, 2022

Введение

Интерстициальные заболевания лёгких (ИЗЛ) охватывают гетерогенную группу редких форм бронхолёгочной патологии, затрагивающих паренхиму лёгких, проводящие дыхательные пути, альвеолярные пространства и лёгочный интерстиций у детей [1–3]. Ведущими симптомами ИЗЛ являются тахипноэ, гипоксемия, втяжение уступчивых мест грудной клетки (одышка), крепитация и задержка физического развития [4–6]. Уровень заболеваемости детскими ИЗЛ составляет 0,1–16 на 100 тыс. детей в год, а показатель распространённости составляет 1,3–3,6 на 1 млн детей [7]. Связано это с тем, что имеются существенные различия в формах, течении, гистологических особенностях, прогнозе ИЗЛ у детей и взрослых [8–10]. У детей чаще, чем у взрослых, встречаются ИЗЛ с известной этиологией, семейные формы заболеваний, и прогноз детских ИЗЛ в целом лучше, чем у взрослых. У детей имеются формы ИЗЛ, не встречающиеся у взрослых, такие как нейроэндокринная гиперплазия младенцев (НЭГМ) и лёгочный интерстициальный гликогеноз, диффузные нарушения развития и роста лёгкого, описанные в последние 10 лет [11–13]. Действующая классификация детских форм ИЗЛ включает четыре группы заболеваний: диффузные нарушения развития лёгких; аномалии альвеолярного роста; расстройства, связанные с дисфункцией сурфактантов; состояния неизвестной этиологии [14–16]. В последнюю подгруппу входит НЭГМ [17–19].

НЭГМ встречается у детей первых 2 лет жизни, характеризуется наличием синдрома персистирующе-

щего тахипноэ с нетяжёлой дыхательной недостаточностью и неспецифическими изменениями при биопсии лёгких в виде гиперплазии бомбезин-позитивных нейроэндокринных клеток (НЭК) периферических дыхательных путей [20–22]. НЭГМ является относительно новой формой патологии, которая впервые была описана в 2001 г. [23]. Этиология и патогенез НЭГМ остаются неясными. Известно, что эпителий дыхательных путей содержит высокоспециализированные лёгочные НЭК, которые продуцируют биологически активные соединения (бомбезин, серотонин, кальцитонин, хромогранин А, вазоактивный интестинальный пептид и др.), значимые для внутриутробного формирования респираторной системы [24–26]. Самыми распространёнными НЭК являются бомбезин-позитивные клетки, максимальное количество которых отмечается к середине беременности, они подвергаются апоптозу после рождения и лишь к году жизни ребенка достигают уровня, наблюдающего у взрослых [27]. Предполагается, что нарушение процессов апоптоза данных клеток лежит в основе патогенеза НЭГМ [28].

НЭГМ манифестирует в среднем на 4-м месяце жизни с появлением тахипноэ до 60–100 дыхательных движений в минуту, одышки смешанного характера (втяжений уступчивых мест грудной клетки), крепитации и гипоксемии. Средняя продолжительность периода между возрастом манифестации заболевания и установлением диагноза НЭГМ составляет 5,5–6,0 мес [29]. Характерными проявлениями НЭГМ у детей являются также задержка роста и низкая прибавка массы тела, белково-энергетическая недостаточность, которая связана не с синдромом мальабсорбции или

хроническими инфекциями, как при муковисцидозе, а с выраженным тахипноэ в покое в связи с избыточной работой дыхания. Некоторые дети с НЭГМ могут нуждаться в проведении длительной домашней кислородотерапии [29, 33].

Для диагностики НЭГМ у детей в 2020 г. была предложена инновационная клиническая шкала, чувствительность которой составляет 87% при сопоставлении с данными биопсии лёгких [34]. При рентгенографии органов грудной клетки у больных с НЭГМ обычно определяется гипервоздушность лёгких. При компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки были выделены патогномичные признаки НЭГМ: паттерн «мозаичной перфузии» — чередование участков обеднения лёгочного рисунка и затрагивающих как минимум 4 доли лёгких, уплотнения по типу «матового стекла», которые более заметны в средней доле правого лёгкого и язычковых сегментах левого лёгкого [35–37]. При использовании КТ в диагностике НЭГМ у детей чувствительность этого метода составляет 78–83%, а специфичность — 100% [38]. Описание патогномичных признаков НЭГМ при КТ органов грудной клетки позволило значительно уменьшить частоту проведения операционной биопсии лёгких у детей для верификации диагноза [39]. Предложенная клиническая шкала диагностики НЭГМ имеет чувствительность 87% и при сопоставлении с данными биопсии лёгких может уменьшить частоту проведения КТ органов грудной клетки, в особенности учитывая, что использование КТ у детей может почти утроить риск лейкемии, риск развития опухолей мозга [40]. Однако эти расчёты, опубликованные в 2012 г., в настоящее время считаются предвзятыми и завышенными. Эпидемиологические данные и совершенствование КТ-систем последних поколений позволили существенно уменьшить такие риски [41, 42]. Диагноз НЭГМ можно подтвердить с помощью иммуногистохимического исследования биопсийного материала, которое выявляет увеличение общего числа НЭК дыхательных путей и повышение числа НЭК по отношению к общему числу клеток дыхательных путей [43]. При соответствии состояния ребёнка клинической шкале НЭГМ, наличии специфических изменений при КТ органов грудной клетки для верификации диагноза НЭГМ проведение операционной биопсии лёгких у детей не является обязательным [44].

Цель работы — установить частоту НЭГМ в структуре хронических неспецифических заболеваний лёгких (ХНЗЛ) и определить особенности клинической и инструментальной диагностики данного заболевания у пациентов, госпитализированных в пульмонологическое отделение в 2012–2021 гг.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением в пульмонологическом отделении в течение последнего десятилетия находились 2628 детей с ХНЗЛ. Протокол исследования был одобрен независимым локальным этическим комитетом. От родителей пациентов получено информированное согласие.

Детский ИЗЛ-синдром включает респираторные симптомы (кашель, одышка в покое, тахипноэ, непереносимость физической нагрузки) и объективные проявления патологии, такие как крепитация, затруднение дыхания, втяжение уступчивых мест грудной клетки; гипоксемию; изменения на рентгенограмме [45]. Типичными КТ-признаками НЭГМ являются ограниченные участки затемнений по типу «матового стекла» в разных отделах лёгких с обязательной и преимущественной локализацией в средней доле и язычковых сегментах, а также парамедиастинально [35, 46].

Всем пациентам транскутанно определяли уровень насыщения крови кислородом (SpO_2) при физической нагрузке, во сне и в покое с помощью пульсоксиметра «PM-60» («Mindray»). КТ органов грудной клетки проводили на мультиспиральных томографах «Discovery™ CT750 HD» («General Electric Healthcare»).

Частоту клинических и инструментальных симптомов определяли по шкале, которая включала 10 симптомов:

- появление симптомов в возрасте до 12 мес;
- задержка физического развития (снижение индекса массы тела (ИМТ) или отношения массы к росту для возраста менее 25-го перцентиля);
- отсутствие симптома «барабанных палочек»;
- отсутствие кашля (вне эпизодов респираторных инфекций);
- отсутствие свистящих хрипов (вне эпизодов респираторных инфекций);
- аномалии грудной клетки;
- влажные хрипы;
- гипоксемия;
- тахипноэ;
- втяжение уступчивых мест грудной клетки.

При наличии 7 и более симптомов клинический диагноз НЭГМ являлся достоверным [34].

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакетов прикладных программ «SPSS Statistics v.23» («StatSoft Inc.») и «Excel» («Microsoft»). Для описания распределения количественных показателей рассчитывали средние значения, стандартное отклонение, медиану (Me) и [интерквартильный размах]. Для качественных показателей рассчитывали частоты встречаемости признака и составляли таблицы сопряжённости. Уровень статистической значимости p для всех методов был принят менее 0,05.

Результаты

За 2012–2021 гг. мы наблюдали 2628 больных с ХНЗЛ, из них 1526 пациентов с муковисцидозом — самым частым ХНЗЛ у детей. Среди госпитализированных пациентов было 14 больных с НЭГМ, что составило 0,53% количества детей с ХНЗЛ (табл. 1).

Для пациентов с НЭГМ характерно преобладание лиц мужского пола, что, возможно, связано с узостью бронхов и бронхиол у мальчиков до 12 лет по сравнению с девочками [22]. Из 14 детей с НЭГМ под нашим наблюдением было 11 (78%) детей мужского пола и 3 (32%) ребёнка женского пола, родившихся на сроке

36–40 нед (Me = 39 [37–39]), 2 (14%) ребёнка были недоношенными. Возраст манифестации заболевания составил 1–12 мес жизни (Me = 5 [3–6]), возраст постановки диагноза — 3–25 мес (Me = 10 [6–16]). С момента манифестации до установления диагноза НЭГМ у обследованных детей прошло 1–19 мес (Me = 6 [3,0–9,5]). Дети поступали с направлятельными диагнозами «острый бронхолит» или «обструктивный бронхит» (71%), «пневмония» (21%), «ИЗЛ неутончённое» (7%). Клинические симптомы включали тахипноэ (100%), влажные мелкопузырчатые хрипы (9%) или крепитацию (55%), одышку с втяжением уступчивых мест грудной клетки (57%), белково-энергетическую недостаточность (28%) (табл. 2).

Для всех пациентов с НЭГМ был проведен ретроспективный анализ по клинической шкале диагностики [34]. Все 10 симптомов удалось оценить лишь у 5 больных: 3 пациентов имело 8 из 10 баллов, 2 пациента — 7 из 10. Постоянными симптомами у всех детей являлись дебют заболевания на 1-м году жизни, отсутствие свистящих хрипов вне эпизодов респираторных инфекций и тахипноэ. Влажные хрипы и/или крепитация выслушивались у 9 (64%) из 14, симптом «барабанных палочек» отсутствовал у 8 (80%) из 10 пациентов, втяжение уступчивых мест грудной клетки наблюдалось у 8 (57%) из 14. Задержка физического развития была у 8 (57%) из 14 пациентов. Снижение SpO₂ менее 92% отмечалось у 5 (36%)

из 14 пациентов. Кашель отсутствовал вне эпизодов респираторных инфекций у 4 (33%) из 12 пациентов, аномалии грудной клетки были у 3 (30%) из 10 пациентов (табл. 3).

Всем пациентам была проведена КТ органов грудной клетки, по результатам которой определялись паттерн «мозаичной перфузии», затрагивающий как минимум 4 доли лёгких, симптом «матового стекла» в средней доле ($n = 6$), язычковых сегментах ($n = 2$), правой верхней доле ($n = 4$), левой верхней доле ($n = 5$), левой нижней доле ($n = 1$), диффузные и/или мозаичные «воздушные ловушки» ($n = 10$). Отмечалось также утолщение стенки бронхов ($n = 5$) и плевры ($n = 1$). Лишь у 1 больного с НЭГМ была диагностирована гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хотя у пациентов с НЭГМ достаточно часто наблюдали гастроэзофагеальный рефлюкс (у 50% из 98 детей) и аспирацию (у трети из 103 пациентов) [34]. Гастроэзофагеальный рефлюкс у пациентов с НЭГМ может быть обусловлен гипервоздушностью лёгких, что приводит к повышению отрицательного давления в плевральной полости, градиенту давления между желудком и пищеводом и, как следствие, усилению рефлюкса. Аспирация может быть обусловлена тахипноэ, затрудняющим глотание [47].

Несмотря на одышку и втяжения уступчивых мест грудной клетки в покое, в оксигенотерапии нуждалось только 5 (36%) детей при эпизоде респи-

Таблица 1 / Table 1

Структура ХНЗЛ у обследованных детей
The structure of chronic nonspecific lung diseases in the examined children

Форма патологии Form of pathology	Число больных Number of patients	
	абс. / abs.	%
Муковисцидоз Cystic fibrosis	1526	58
Хронический бронхит (бронхоэктазы) Chronic bronchitis (bronchiectasis)	327	12.4
Первичная цилиарная дискинезия, включая синдром Картагенера Primary ciliary dyskinesia, including Kartagener syndrome	322	12.3
Бронхиальная астма Bronchial asthma	289	11
Врождённые пороки развития бронхов Congenital malformations of the bronchi	55	2
Пороки развития лёгких Lung malformations	59	3
НЭГМ Neuroendocrine hyperplasia of infancy	14	0.53
Синдром Вильямса–Кэмпбелла Williams–Campbell syndrome	10	0.4
Поражения лёгких при первичных иммунодефицитных состояниях Lung lesions in primary immunodeficiency conditions	10	0.4
Аномалии сосудов лёгких Anomalies of the pulmonary vessels	7	0.17
Другие интерстициальные заболевания лёгких Other interstitial lung diseases	7	0.17
Саркоидоз лёгких Sarcoidosis of the lungs	2	0.07

Таблица 2 / Table 2

Особенности клинической картины и лечения наблюдавшихся больных с НЭГМ
Features of the clinical picture and treatment of observed patients with neuroendocrine hyperplasia of infants

№ N	Пол Gender	ГВ, нед Gestational age, week	ВМ, нед Age of manifestation, week	Клиническая картина / Clinical picture					Лечение / Treatment		
				тахипноэ tachypnea	втяжение уступчивых мест грудной клетки retraction of the compliant places of the chest	влажные хрипы и/или крепитация wet wheezing and/or crepitation	БЭН protein-energy malnutrition	SpO ₂	кислородотерапия oxygen therapy	системные ГКС system glucocorticosteroids	иГКС inhalation glucocorticosteroids
1	Девочка Girl	40	6	+	+	+	—	93	—	—	+
2	Мальчик Boy	38	4	+	—	—	+	93	+	—	+
3	Мальчик Boy	37	3,5	+	+	+	+	94	+	—	+
4	Мальчик Boy	39	3	+	+	+	—	85	+	—	+
5	Девочка Girl	38	1	+	+	+	—	94	—	—	+
6	Мальчик Boy	39	1	+	+	+	—	85	+	—	+
7	Мальчик Boy	36	6	+	—	—	—	85	—	—	+
8	Мальчик Boy	38	5	+	—	—	—	84	—	—	+
9	Мальчик Boy	39	6	+	+	—	—	93	—	—	+
10	Девочка Girl	38	12	+	—	+	+	92	—	—	+
11	Мальчик Boy	39	6	+	—	—	—	92	—	—	+
12	Мальчик Boy	38	5	+	—	+	—	85	—	—	—
13	Мальчик Boy	38	4	+	+	+	—	84	+	—	+
14	Мальчик Boy	39	3	+	+	+	+	95	—	—	+

Примечание. ГВ — гестационный возраст; ВМ — возраст манифестации; БЭН — белково-энергетическая недостаточность; ГКС — глюкокортикостероиды; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды.

Note. SpO₂ — oxygen saturation (saturation) of peripheral blood.

раторной инфекции. Учитывая направительные диагнозы, системные ГКС больные дети не получали, однако иГКС с момента манифестации заболевания до установления диагноза НЭГМ применялись в лечении 13 (93%) детей. Установлено, что применение иГКС и бронхолитиков может уменьшать проявления НЭГМ, однако отсутствие контрольной группы в данной работе не исключает естественного улучшения состояния детей с возрастом [48]. У наблюдаемых нами пациентов в анамнезе отмечалось постепенное улучшение состояния в виде снижения частоты дыхания, выраженности втяжений уступчивых мест грудной клетки, локальных физикальных симптомов. У 1 пациента была диагностирована бронхиальная астма. В связи с этим необходимо иметь клиническую настороженность и определять функцию внешнего дыхания детей с НЭГМ в динамике, учитывая возможную коморбидность бронхиальной астмы и НЭГМ у детей [45].

Обсуждение

Классификация различных форм хронической неспецифической патологии лёгких у детей позволяет персонализированно группировать клинические проявления заболеваний, риски передачи генетических или экологических факторов, а также определять адекватные методы их лечения у детей [49]. Регистры собирают конкретные редкие объекты и используют их для точного описания сложных фенотипов ИЗЛ. Ранее была представлена этиологическая классификация различных форм респираторной патологии по четырем основным категориям: нативные (паренхиматозные) формы патологии лёгких; системные заболевания, связанные с поражением лёгких; заболевания, связанные с молекулярно-генетическими или внешними воздействиями; сосудистые заболевания [16, 50]. Одобрённая этиологическая классификация объединяет заболевания лёгких у детей и взрослых в единую

систему и рассматривает геномику и другие методы в качестве основных шагов на пути к решению проблемы «идиопатических» заболеваний лёгких [51–53]. Объединение различных форм патологии лёгких у детей, на которые нацелены схожие диагностические или терапевтические принципы, является ключевым для клинической практики и работы с регистрами, как показывает опыт Европейского детского регистра ИЗЛ [54]. НЭГМ проявляется тахипноэ, втяжением уступчивых мест грудной клетки, гипоксемией и часто неспособностью развиваться. Рентгеновские и патофизиологические данные у больных НЭГМ были достаточно хорошо описаны с отчётливой картиной помутнения матового стекла при КТ грудной клетки и глубоким захватом воздуха при тестировании функции лёгких у младенцев [35, 51]. Следует учитывать, что, несмотря на постепенное улучшение течения болезни со временем, описаны острые обострения НЭГМ с усилением захвата воздуха у детей старшего возраста, у которых ранее наблюдалось значительное клиническое улучшение [55].

Достижения в понимании патогенеза ИЗЛ в дополнение к стандартизации терминологии и классификации детских ИЗЛ способствовали увеличению случаев своевременной диагностики этих болезней [45]. Однако ИЗЛ все ещё недостаточно известны отечественным педиатрам, следствием чего является гиподиагностика этих форм лёгочной патологии, особенно у детей первых 2 лет жизни. У многих пациентов данного возраста диагноз детского ИЗЛ скрывается под маской других болезней: бронхо-

лёгочной дисплазии, идиопатического фиброзирующего альвеолита, гиперсенситивного пневмонита (экзогенного аллергического альвеолита), пневмонии (врождённой, интерстициальной, затяжного течения) [10, 56, 57]. В России отсутствуют данные об эпидемиологии, клинической и рентгеновской семиотике ИЗЛ у детей первых 2 лет жизни, однако врачи любой специальности могут столкнуться с необходимостью дифференциальной диагностики этих форм патологии.

Недавно описаны гетерогенные фенотипы ИЗЛ у нескольких пациентов с патогенными вариантами в гене филамина А (*FLNA*) с изменчивыми проявлениями и прогнозом [58]. Проанализированы респираторные проявления и клинические особенности, генотип, ведение и исходы. У 6 пациентов были выявлены аномальные изображения грудной клетки, варьирующие от умеренной интерстициальной выпуклости до ателектаза, интерстициальной плотности паренхимы лёгких и гиперинфляции. У 3 пациентов с ИЗЛ, поступивших в период новорожденности или раннего младенчества с респираторным дистрессом или дыхательной недостаточностью, потребовалась дополнительная подача кислорода или вспомогательная вентиляция лёгких через трахеостому. У всех пациентов с помощью секвенирования идентифицированы мутации *FLNA*, определены аномальные эхокардиограммы, ни один из пациентов не подвергался биопсии лёгких или их трансплантации. Исходы были различными и такими же серьёзными, как хроническая дыхательная недостаточность.

Таблица 3 / Table 3

Частота встречаемости симптомов клинической шкалы диагностики НЭГМ у наблюдаемых детей ($n = 14$)

Prevalence of NEHI signs in the observed infants ($n = 14$)

№	Клинический признак Clinical sign	Частота встречаемости Prevalence	
		абс. / abs.	%
1	Появления симптомов в возрасте до 12 мес The appearance of symptoms before the age of 12 months	14	100
2	Задержка физического развития (снижение индекса массы тела или отношения массы к росту для возраста менее 25-го перцентиля) Delayed physical development (decreased BMI or weight-to-height ratio for age by less than 25 percentile)	8	57
3	Отсутствие «барабанных палочек» Absence of «drumsticks»	8	80
4	Отсутствие кашля (вне эпизодов респираторных инфекций) Absence of cough (outside episodes of respiratory infections)	4	33
5	Отсутствие свистящих хрипов (вне эпизодов респираторных инфекций) Absence of wheezing (outside episodes of respiratory infections)	14	100
6	Аномалии грудной клетки Chest abnormalities	3	30
7	Влажные хрипы Wet wheezing	9	64
8	Гипоксемия Hypoxemia	5	36
9	Тахипноэ Tachypnea	14	100
10	Втяжение уступчивых мест грудной клетки Retraction of the compliant places of the chest	8	57

Широкий спектр респираторных проявлений и аномальная визуализация грудной клетки подчёркивают значимость ИЗЛ у пациентов с патологическими вариантами *FLNA*. Очевидно, что секвенирование *FLNA* при подозрении на ИЗЛ позволит исключить необходимость в оперативной биопсии лёгких, инструментальном наблюдении за прогрессированием заболевания лёгких и оценке сопутствующих клинических признаков [58].

Ингаляционные бронходилататоры и иГКС могут оказывать положительное влияние на тяжесть симптомов и функциональный тест лёгких у детей с НЭГМ. Однако для подтверждения их эффективности необходимы рандомизированные контрольные исследования [48]. При эпизодах респираторных инфекций пациенты с НЭГМ могут нуждаться в проведении длительной домашней кислородотерапии. Причём кислородозависимость у таких больных может сохраняться длительное время: 50% детей с НЭГМ на длительной домашней кислородотерапии смогли уйти от дневного кислорода спустя 32 мес, а прекратить ночную кислородотерапию удалось после 80 мес [13, 20, 29]. Вместе с тем у детей не зарегистрировано ни одного случая декомпенсации дыхательной недостаточности или смертельного исхода, связанных с НЭГМ [34, 43].

Клиническое улучшение состояния пациентов с НЭГМ происходит постепенно с увеличением возраста детей, однако задержка физического развития и частые госпитализации требуют длительного наблюдения. Анализ данных катамнестического наблюдения за больными с НЭГМ показал, что в возрасте 5 лет 74% детей (23 из 31) не имели жалоб; у 13% пациентов сохранялись тахипноэ, крепитация, кашель с нормальной SpO_2 ; у 10% указанные симптомы сочетались с эпизодами десатурации (< 90%) во сне или при физической нагрузке; у 3% была лёгочная гипертензия. В возрасте 9 лет лишь у 1 пациента сохранялись тахипноэ, крепитация, кашель, но показатели SpO_2 были в пределах нормы. У пациентов, не имеющих клинических симптомов в возрасте 5 лет, за всё время наблюдения состояние не ухудшалось, хрипов и рецидивирующих инфекций нижних дыхательных путей не было [59].

Таким образом, наш опыт свидетельствует о том, что НЭГМ является редкой формой ХНЗЛ у детей. Для оценки эффективности лечения иГКС и бронхолитиками, определения отдалённых последствий НЭГМ и выявления возможной коморбидности необходимо продолжение катамнестического наблюдения за этими больными. Благодаря доступности генетического тестирования и улучшения качества КТ органов грудной клетки для постановки диагноза ИЗЛ у детей следует использовать менее инвазивные высокотехнологичные стратегии. Программа обследования детей с ИЗЛ должна включать эхокардиографию для оценки выраженности лёгочной гипертензии. Наш опыт клинического ведения больных первых 2 лет жизни с НЭГМ имеет практическое значение в ранней диагностике данного заболевания, его использование может уменьшить период до верификации диагноза и будет способствовать улучшению прогноза течения болезни у детей.

Литература

(п.п. 1–3; 5–9; 11–30; 32–44; 46–55; 58; 59 см. References)

- Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Бойцова Е.В., Ашерова И.К., Бронин Г.О., Волков С.Н. и др. Нозологическая структура и особенности интерстициальных заболеваний легких у детей первых 2 лет жизни: результаты многоцентрового исследования. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2018; 6(2): 93–104. <http://doi.org/10.24411/2308-2402-2018-00022>
- Смирнов И.Е., Тарасова О.В., Лукина О.Ф., Кустова О.В., Сорокина Т.Е., Симонова О.И. Структурно-функциональное состояние легких при муковисцидозе у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(2): 11–7.
- Васильева Е.М., Смирнов И.Е., Фисенко А.П., Баканов М.И., Богатырева А.О., Смирнова Г.И. и др. Протеолитические ферменты и цитокины при хронической бронхолегочной патологии у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2018; 21(6): 350–6. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-6-350-356>
- Овсянников Д.Ю., Бойцова Е.В., Беляшова М.А., Ашерова И.К. *Интерстициальные заболевания легких у младенцев*. М.; 2014.
- Смирнов И.Е., Кустова О.В., Сорокина Т.Е., Кучеренко А.Г. Маркеры фиброобразования при хронической бронхолегочной патологии у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2015; 18(1): 14–20.
- Васильева Е.М., Баканов М.И., Смирнов И.Е., Богатырёва А.О., Симонова О.И. Изменения содержания микроэлементов и параметров окислительного стресса у детей с хронической бронхолегочной патологией. *Российский педиатрический журнал*. 2017; 20(6): 339–45. <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-6-339-345>

References

- Das S., Langston C., Fan L.L. Interstitial lung disease in children. *Curr. Opin. Pediatr.* 2011; 23(3): 325–31. <http://doi.org/10.1097/mop.0b013e3283464a37>
- Länger F., Werlein C., Soudah B., Schwerk N., Jonigk D. Interstitial lung disease in infancy and early childhood. *Pathologie*. 2021; 42(1): 25–34. <http://doi.org/10.1007/s00292-020-00884-8>
- Carr L.L., Kern J.A., Deutsch G.H. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia and neuroendocrine hyperplasia of infancy. *Clin. Chest Med.* 2016; 37(3): 579–87. <http://doi.org/10.1016/j.ccm.2016.04.018>
- Ovsyannikov D.Yu., Belyashova M.A., Boytsova E.V., Asherova I.K., Bronin G.O., Volkov S.N., 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, mneniya, obuchenie*. 2018; 6(2): 93–104. <http://doi.org/10.24411/2308-2402-2018-00022> (in Russian)
- Bradley B., Branley H.M., Egan J.J., Greaves M.S., Hansell D.M., Harrison N.K., et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax*. 2008; 63(Suppl. 5): v1–58. <http://doi.org/10.1136/thx.2008.101691>
- Reyes L.J., Majó J., Perich D., Morell F. Neuroendocrine cell hyperplasia as an unusual form of interstitial lung disease. *Respir. Med.* 2007; 101(8): 1840–3. <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2005.10.024>
- Bush A., Gilbert C., Gregory J., Nicholson A.G., Semple T., Pabary R. Interstitial lung disease in infancy. *Early Hum. Dev.* 2020; 150: 105186. <http://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105186>
- Morgenthau A.S., Padilla M.L. Spectrum of fibrosing diffuse parenchymal lung disease. *Mt Sinai J. Med.* 2009; 76(1): 2–23. <http://doi.org/10.1002/msj.20087>
- Kerby G.S., Wagner B.D., Popler J., Hay T.C., Kopecky C., Wilcox S.L., et al. Abnormal infant pulmonary function in young children with neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Pediatr. Pulmonol.* 2013; 48(10): 1008–15. <http://doi.org/10.1002/ppul.22718>
- Smirnov I.E., Tarasova O.V., Lukina O.F., Kustova O.V., Sorokina T.E., Simonova O.I. Structural and functional state of the lungs in cystic fibrosis in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2015; 18(2): 11–7. (in Russian)
- Mastej E.J., DeBoer E.M., Humphries S.M., Cook M.C., Hunter K.S., Liptzin D.R., et al. Lung and airway shape in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Pediatr. Radiol.* 2018; 48(12): 1745–54. <http://doi.org/10.1007/s00247-018-4189-6>

12. Gomes V.C., Silva M.C., Maia Filho J.H., Daltro P., Ramos S.G., Brody A.S., et al. Diagnostic criteria and follow-up in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a case series. *J. Bras. Pneumol.* 2013; 39(5): 569–78. <http://doi.org/10.1590/S1806-37132013000500007>.
13. Guiot J., Henket M., Frix A.N., Gester F., Thys M., Giltay L., et al. Combined obstructive airflow limitation associated with interstitial lung diseases (O-ILD): the bad phenotype? *Respir. Res.* 2022; 23(1): 89. <http://doi.org/10.1186/s12931-022-02006-9>
14. Kurland G., Deterding R.R., Hagood J.S., Young L.R., Brody A.S., Castile R.G., et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 188(3): 376–94. <http://doi.org/10.1164/rccm.201305-0923ST>
15. Cinel G., Kiper N., Orhan D., Emiralioğlu N., Yalçın E., Doğu D., et al. Childhood diffuse parenchymal lung diseases: We need a new classification. *Clin. Respir. J.* 2020; 14(2): 102–8. <http://doi.org/10.1111/crj.13106>
16. Griese M. Etiologic classification of diffuse parenchymal (interstitial) lung diseases. *J. Clin. Med.* 2022; 11(6): 1747. <http://doi.org/10.3390/jcm11061747>
17. Deutsch G.H., Young L.R., Deterding R.R., Fan L.L., Dell S.D., Bean J.A., et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176(11): 1120–8. <http://doi.org/10.1164/rccm.200703-393OC>
18. Spielberg D., Moreno-McNeil D., Sockrider M. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (NEHI)/Hiperplasia de células neuroendocrina de la infancia (NEHI). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021; 204(9): 15–6. <http://doi.org/10.1164/rccm.2046P15>
19. Cutz E., Yeger H., Pan J. Pulmonary neuroendocrine cell system in pediatric lung disease-recent advances. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2007; 10(6): 419–35. <http://doi.org/10.2350/07-04-0267.1>
20. Caimmi S., Licari A., Caimmi D., Rispoli A., Baraldi E., Calabrese F., et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: an unusual cause of hypoxemia in children. *Ital. J. Pediatr.* 2016; 42(1): 84. <http://doi.org/10.1186/s13052-016-0295-y>
21. Rauch D., Wetzke M., Reu S., Wesselak W., Schams A., Hengst M., et al. Persistent tachypnea of infancy. Usual and aberrant. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 193(4): 438–47. <http://doi.org/10.1164/rccm.201508-1655OC>
22. Liu D., Tang Z., Qiu K., Bajinka O., Wang L., Qin L., et al. RSV Promotes epithelial neuroendocrine phenotype differentiation through NODAL signaling pathway. *Biomed Res. Int.* 2021; 2021: 9956078. <http://doi.org/10.1155/2021/9956078>
23. Deterding R.R., Fan L.L., Morton R., Hay T.C., Langston C. Persistent tachypnea of infancy (PTI)-a new entity. *Pediatr. Pulmonol.* 2001; (Suppl. 23): 72–3.
24. Sorokin S.P., Hoyt R.F. Jr., Shaffer M.J. Ontogeny of neuroepithelial bodies: correlations with mitogenesis and innervation. *Microsc. Res. Tech.* 1997; 37(1): 43–61. [http://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0029\(19970401\)37:1<43::aid-jemt5>3.0.co;2-x](http://doi.org/10.1002/(sici)1097-0029(19970401)37:1<43::aid-jemt5>3.0.co;2-x)
25. Cutz E. Hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells in infancy and childhood. *Semin. Diagn. Pathol.* 2015; 32(6): 420–37. <http://doi.org/10.1053/j.semdp.2015.08.001>
26. Brouns I., Verckist L., Pintelon I., Timmermans J.P., Adriaensen D. Functional exploration of the pulmonary NEB ME. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 2021; 233: 31–67. http://doi.org/10.1007/978-3-030-65817-5_4
27. Noguchi M., Furukawa K.T., Morimoto M. Pulmonary neuroendocrine cells: physiology, tissue homeostasis and disease. *Dis. Model Mech.* 2020; 13(12): dmm046920. <http://doi.org/10.1242/dmm.046920>
28. Nevel R.J., Garnett E.T., Worrell J.A., Morton R.L., Noguee L.M., Blackwell T.S., et al. Persistent lung disease in adults with NKX2.1 mutation and familial neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13(8): 1299–304. <http://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201603-155BC>
29. Nevel R.J., Garnett E.T., Schaudies D.A., Young L.R. Growth trajectories and oxygen use in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Pediatr. Pulmonol.* 2018; 53(5): 656–63. <http://doi.org/10.1002/ppul.23958>
30. Balinotti J.E., Maffey A., Colom A., Roldán O., Díaz W., Medin M., et al. Clinical, functional, and computed tomography findings in a cohort of patients with neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Pediatr. Pulmonol.* 2021; 56(6): 1681–6. <http://doi.org/10.1002/ppul.25319>
31. Vasil'eva E.M., Smirnov I.E., Fisenko A.P., Bakanov M.I., Bogatyreva A.O., Smirnova G.I., et al. Proteolytic enzymes and cytokines in chronic bronchopulmonary diseases in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2018; 21(6): 350–6. <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2018-21-6-350-356> (in Russian)
32. Laenger F.P., Schwerk N., Dingemann J., Welte T., Auber B., Verleden S., et al. Interstitial lung disease in infancy and early childhood: a clinicopathological primer. *Eur. Respir. Rev.* 2022; 31(163): 210251. <http://doi.org/10.1183/16000617.0251-2021>
33. Mouradian Jr G.C., Lakshminrusimha S., Konduri G.G. Perinatal hypoxemia and oxygen sensing. *Compr. Physiol.* 2021; 11(2): 1653–77. <http://doi.org/10.1002/cphy.c190046>
34. Liptzin D.R., Pickett K., Brinton J.T., Agarwal A., Fishman M.P., Casey A., et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. Clinical score and comorbidities. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2020; 17(6): 724–8. <http://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201908-617OC>
35. Spielberg D.R., Brody A.S., Baker M.L., Woods J.C., Towe C.T. Ground-glass burden as a biomarker in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Pediatr. Pulmonol.* 2019; 54(6): 822–7. <http://doi.org/10.1002/ppul.24301>
36. Yoo H., Hino T., Hwang J., Franks T.J., Han J., Im Y., et al. Connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) and interstitial lung abnormality (ILA): Evolving concept of CT findings, pathology and management. *Eur. J. Radiol. Open.* 2022; 9: 100419. <http://doi.org/10.1016/j.ejro.2022.100419>
37. El-Ali A.M., Strubel N.A., Lala S.V. Congenital lung lesions: a radiographic pattern approach. *Pediatr. Radiol.* 2022; 52(4): 622–36. <http://doi.org/10.1007/s00247-021-05210-9>
38. Brody A.S., Guillerman R.P., Hay T.C., Wagner B.D., Young L.R., Deutsch G.H., et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: diagnosis with high-resolution CT. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2010; 194(1): 238–44. <http://doi.org/10.2214/AJR.09.3385>
39. Murali Mohan B.V., Tousheed S.Z., Manjunath P.H., Ravichandra M.R., Ranganatha R., Annapandian V.M., et al. Multidisciplinary team obviates biopsy in most patients with diffuse parenchymal lung diseases – A retrospective study from India. *Clin. Respir. J.* 2021; 15(7): 761–9. <http://doi.org/10.1111/crj.13358>
40. Pearce M.S., Salotti J.A., Little M.P., McHugh K., Lee C., Kim K.P., et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2012; 380(9840): 499–505. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60815-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60815-0)
41. Hauptmann M., Daniels R.D., Cardis E., Cullings H.M., Kendall G., Laurier D., et al., Epidemiological studies of low-dose ionizing radiation and cancer: summary bias assessment and meta-analysis. *J. Natl Cancer Inst. Monogr.* 2020; 2020(56): 188–200. <http://doi.org/10.1093/jncimonographs/igaa010>
42. Berrington de Gonzalez A., Pasqual E., Veiga L. Epidemiological studies of CT scans and cancer risk: the state of the science. *Br. J. Radiol.* 2021; 94(1126): 20210471. <http://doi.org/10.1259/bjr.20210471>
43. Armes J.E., Mifsud W., Ashworth M. Diffuse lung disease of infancy: a pattern-based, algorithmic approach to histological diagnosis. *J. Clin. Pathol.* 2015; 68(2): 100–10. <http://doi.org/10.1136/jclinpath-2014-202685>
44. Chen X., Luo J., Yang L., Hou L., Jie B., Hu Y., et al. The diagnostic value of transbronchial lung cryobiopsy combined with rapid on-site evaluation in diffuse lung diseases: a prospective and self-controlled study. *BMC Pulm. Med.* 2022; 22(1): 124. <http://doi.org/10.1186/s12890-022-01898-z>
45. Ovsyannikov D.Yu., Boytsova E.V., Belyashova M.A., Asherova I.K. *Interstitial Lung Disease in Infants [Interstititsial'nye zabolevaniya legkikh u mladentsyev]*. Moscow; 2014. (in Russian)
46. Deterding R.R., DeBoer E.M., Cidon M.J., Robinson T.E., Warburton D., Deutsch G.H., et al. Approaching clinical trials in childhood interstitial lung disease and pediatric pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 200(10): 1219–27. <http://doi.org/10.1164/rccm.201903-0544CI>
47. Maret-Ouda J., Markar S.R., Lagergren J. Gastroesophageal reflux disease. *JAMA.* 2020; 324(24): 2565. <http://doi.org/10.1001/jama.2020.21573>
48. Marczak H., Peradzyńska J., Seidl E., Griese M., Urbankowski T., Lange J., et al. The improved clinical course of persistent tachypnea of infancy with inhaled bronchodilators and corticosteroids. *Pediatr. Pulmonol.* 2021; 56(12): 3952–9. <http://doi.org/10.1002/ppul.25674>
49. Ahmed S., Handa R. Management of connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Curr. Pulmonol. Rep.* 2022; 1–13. <http://doi.org/10.1007/s13665-022-00290-w>

50. Alharbi S.A. Sr. Childhood interstitial lung disease in an immuno-competent patient without exposure. *Cureus*. 2022; 14(2): e22266. <http://doi.org/10.7759/cureus.22266>
51. Lelii M., Patria M.F., Pinzani R., Tenconi R., Mori A., Bonelli N., et al. Role of high-resolution chest computed tomography in a child with persistent tachypnoea and intercostal retractions: a case report of neuroendocrine cell hyperplasia. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017; 14(10): 1113. <http://doi.org/10.3390/ijerph14101113>
52. Ferraro V.A., Zanconato S., Zamunaro A., Carraro S. Children's interstitial and diffuse lung diseases (ChILD) in 2020. *Children (Basel)*. 2020; 7(12): 280. <http://doi.org/10.3390/children7120280>
53. Vece T.J., Wambach J.A., Hagood J.S. Childhood rare lung disease in the 21st century: “-omics” technology advances accelerating discovery. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55(7): 1828–37. <http://doi.org/10.1002/ppul.24809>
54. Griesse M., Seidl E., Hengst M., Reu S., Rock H., Anthony G., et al. International management platform for children's interstitial lung disease (chILD-EU). *Thorax*. 2018; 73(3): 231–9. <http://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210519>
55. Houin P.R., Deterding R.R., Young L.R. Exacerbations in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy are characterized by increased air trapping. *Pediatr. Pulmonol.* 2016; 51(3): E9–12. <http://doi.org/10.1002/ppul.23347>
56. Smirnov I.E., Kustova O.V., Sorokina T.E., Kucherenko A.G. Markers of fibrosis in chronic bronchopulmonary diseases in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2015; 18(1): 14–20. (in Russian)
57. Vasil'eva E.M., Bakanov M.I., Smirnov I.E., Bogatyreva A.O., Simonova O.I. Changes in the content of microelements and oxidative stress indices in children with chronic bronchopulmonary pathology. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2017; 20(6): 339–45. <http://doi.org/10.18821/1560-9561-2017-20-6-339-345> (in Russian)
58. Shah A.S., Black E.D., Simon D.M., Gambello M.J., Garber K.B., Iannucci G.J., et al. Heterogeneous pulmonary phenotypes in Filamin A mutation-related lung disease. *Pediatr. Allergy Immunol. Pulmonol.* 2021; 34(1): 7–14. <http://doi.org/10.1089/ped.2020.1280>
59. Seidl E., Carlsen J., Schwert N., Wetzke M., Marczak H., Lange J., et al. Persistent tachypnea of infancy: Follow up at school age. *Pediatr. Pulmonol.* 2020; 55(11): 3119–25. <http://doi.org/10.1002/ppul.25004>

Сведения об авторах:

Красюкова Анастасия Александровна, врач-педиатр пульмонологического отд-ния ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, nastay198908@mail.ru; **Овсянников Дмитрий Юрьевич**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. педиатрии РУДН, mdovsyannikov@yahoo.com; **Смирнова Галина Ивановна**, доктор мед. наук, проф. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), gismirnova@yandex.ru; **Мецераков Виталий Витальевич**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. детских болезней медицинского института СурГУ, maryvitaly@yandex.ru; **Кустова Ольга Владимировна**, врач-рентгенолог отдела лучевой диагностики ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, o.v.kustova@gmail.com; **Бабаян Анна Робертовна**, врач-педиатр, зав. отд-нием неотложной педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, babayan@nczd.ru; **Симонов Максим Викторович**, врач-ординатор ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, drsimonov@vk.com