

УДК 616.24

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-87-99

Н. А. ИЛЬИНА<sup>1, 2</sup>, К. В. ПРУСАКОВА<sup>2</sup>, А. Л. АЛЕКСЕЕВА<sup>2</sup>

## Редкие интерстициальные заболевания легких у младенцев

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

<sup>2</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детский городской многопрофильный

клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия

198205, Санкт-Петербург, Авангардная ул., д. 14

E-mail: ksenya.rush@mail.ru

Статья поступила в редакцию 01.12.23 г.; принята к печати 27.12.23 г.

### Резюме

Диагностика интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) у младенцев вызывает значительные сложности ввиду того, что дифференциальный ряд охватывает более 200 вариантов нозологий с общей предполагаемой распространенностью 1,6–46 на 100 000, по данным ряда исследований. Таким образом, ИЗЛ младенцев встречаются в 10 раз реже, чем у взрослых. Спектр ИЗЛ младенцев существенно отличается от спектра заболеваний, наблюдаемого у детей старшего возраста и взрослых. Интерес к теме ИЗЛ младенцев возрос за последние 20 лет, о чем свидетельствуют опубликованные результаты многочисленных исследований и обзоров, созданы мультидисциплинарные группы и респираторные общества, такие как Американское торакальное общество (ATS), Европейское респираторное общество по сотрудничеству в области клинических исследований детей с ИЗЛ (ERS CRC chILD-EU), Французский справочный центр редких заболеваний легких (RespiRare) и т. д. В данной лекции обсуждаются последние достижения в изучении и диагностике ИЗЛ младенцев, особое внимание уделяется редким и ультраредким типам ИЗЛ. Кроме того, обсуждаются вопросы этапов диагностического поиска и возрастающая роль компьютерной томографии.

**Ключевые слова:** интерстициальные заболевания легких младенцев, диффузные заболевания легких, дефицит белков системы сурфактанта, врожденная альвеолярная дисплазия, компьютерная томография

**Для цитирования:** Ильина Н. А., Прусакова К. В., Алексеева А. Л. Редкие интерстициальные заболевания легких у младенцев. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(1):87–99. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-87-99.

UDC 616.24

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-87-99

N. A. ILYINA<sup>1, 2</sup>, K. V. PRUSAKOVA<sup>2</sup> A. L. ALEKSEEVA<sup>2</sup>

## Rare interstitial lung diseases in infants

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

47, Piskarevskii str., Saint Petersburg, Russia, 195067

<sup>2</sup> Saint Petersburg children's municipal multi-specialty clinical center of high medical technology, Saint Petersburg, Russia

14, Avangardnaya str., Saint Petersburg, Russia, 198205

E-mail: ksenya.rush@mail.ru

Received 01.12.23; accepted 27.12.23

### Summary

The diagnosis of interstitial lung disease in infants (chILD) is challenging due to the fact that the differential range encompasses more than 200 variants of nosologies with an overall estimated prevalence of 1.6–46 per 100,000 according to several studies. Thus, chILDs are 10 times less common than in adults. The chILD disease spectrum differs significantly from that seen in older children and adults. Interest in the topic of chILD has increased over the past 20 years, as evidenced by the published results of numerous studies and reviews. Also, multidisciplinary groups and respiratory societies have been established, such as the American Thoracic Society (ATS), the European Research Collaboration for Children's Interstitial Lung Disease (ERS CRC chILD-EU), the French National Reference Center for Rare Respiratory Diseases in Children (RESPIRARE), etc. This article discusses recent advances in the study and diagnosis of chILD, with a special focus on rare and ultra-rare types of chILD. In addition, the stages of the diagnostic search and the increasing role of computed tomography are discussed

**Keywords:** infant interstitial lung disease, diffuse lung disease, surfactant system protein deficiency, congenital alveolar dysplasia, computed tomography

**For citation:** Ilyina N. A., Prusakova K. V., Alekseeva A. L. Rare interstitial lung diseases in infants. Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(1):87–99. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-1-87-99.

**Введение**

Интерстициальные заболевания легких младенцев представляют собой гетерогенную группу редких заболеваний, включающую более 200 различных нозологий, характеризующихся большим разнообразием клинических проявлений, рентгенологических и патологических особенностей и исходов [1]. Несмотря на то, что эти заболевания называются «интерстициальными заболеваниями легких», большинство из них не демонстрируют поражения исключительно интерстиция, изменения также затрагивают альвеолярное пространство, например, при легочном альвеолярном протеинозе (ЛАП), или плевру и субплевральную паренхиму легких, как при плевропаренхиматозном фиброэластозе (ППФЭ), а также эндотелий сосудов [2], поэтому, во все большем количестве публикаций последнего времени используется термин диффузного заболевания легких (ДЗЛ) [3–5].

Интерстициальные заболевания легких младенцев относятся к редким и тяжелым заболеваниям. Общая предполагаемая распространенность ИЗЛ младенцев составляет 1,6–46 на 100 000, по данным ряда исследований [1, 3, 6–8]. Таким образом, они встречаются примерно в 10 раз реже, чем у взрослых, причем некоторые из них являются чрезвычайно тяжелыми. Распространенность и заболеваемость, вероятно, сильно недооценены из-за ошибочного диагноза, отсутствия кода МКБ и отсутствия общего регистра. Кроме того, статистика распространенности ИЗЛ младенцев может быть заниженной, в связи с отсутствием специфичности симптомов, четких рекомендаций по диагностике данных заболеваний, а также в связи с некоторыми сложностями в доступности генетических исследований. Общая смертность при ИЗЛ у детей составляет около 15 % [9, 10], однако при отдельных нозологиях, таких как врожденная альвеолярная дисплазия (ВАД), альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен (АКД) и некоторых генетически обусловленных дефицитов белков сурфактанта, смертность может достигать 100 % [11].

Поэтапный подход к этиологическому диагнозу включает специальные исследования, проводимые в экспертных центрах. Созданы мультидисциплинарные группы и респираторные общества, такие как Американское торакальное общество (ATS), Европейское респираторное общество по сотрудничеству в области клинических исследований детей с ИЗЛ (ERS CRC chILD-EU), Французский справочный центр редких заболеваний легких (RespiRare) [1, 2, 8, 12]. Изучение ИЗЛ младенцев ведется и в отечественных клиниках и лабораториях: НИИ пульмонологии в ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург; Российский университет дружбы народов, Москва; «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург и другие [5, 13, 14].

Этиологический диагноз у каждого пациента должен быть установлен без длительных задержек, поэтапно, начиная от истории болезни, симптомов, лабораторных данных и результатов лучевых методов исследований до расширенного генетического

анализа и специализированных процедур, включая бронхоальвеолярный лаваж и биопсию, при необходимости.

Несмотря на современные возможности, около 6–12 % ИЗЛ младенцев, по подсчетам разных авторов, остаются в категории ИЗЛ с неустановленной этиологией [7, 15].

**Классификация**

В 2004 г. Clement et al. [16] предложили первую классификацию ИЗЛ у детей, основанную на этиологии и физиопатологии, она была тесно связана с системой классификации ИЗЛ у взрослых. Данный подход не был уместен для применения к классификации ИЗЛ у детей: например, гистологическая картина обычной интерстициальной пневмонии у взрослых редко, если вообще когда-либо, наблюдается в младенчестве или в раннем детстве. Более того, морфологические закономерности, встречающиеся в обеих возрастных группах, часто имеют разные этиологические и прогностические значения. Таким образом, для детей необходимо было создать адаптированные к возрасту системы классификации, сначала основанные на гистологии, а затем с учетом мультидисциплинарной диагностики [17]. В дальнейшем классификация была расширена Deutsch et al. в 2007 г. [18] на основании биопсий легких, собранных у детей до 2 лет. Позже была введена дополнительная подклассификация, отделяющая ИЗЛ, специфичную для младенческого возраста, от ИЗЛ, встречающихся в других возрастных категориях, опять же на основе этиологических и патологических критериев [19]. В настоящее время используется классификация ИЗЛ у детей, предложенная Американским торакальным обществом в 2013 г. (рис. 1) [20], адаптированный перевод опубликован Е. В. Бойцовой, Д. Ю. Овсянниковым, М. А. Беляшовой [5]. В Европе в настоящее время также используется система категоризации пациентов с диффузными заболеваниями легких у детей, предложенная M. Griese, A. Irnstetter et al. в 2015 г. [2].

Laenger F., Schwerk и др. в своей недавней работе опубликовали классификацию детских ИЗЛ, предложенную сетью chILD-EU, которая была модифицирована на основе ранее имеющихся классификаций (табл. 1) [21].

**Клиническое представление о младенце с ИЗЛ**

Тяжесть проявлений ИЗЛ весьма вариабельна: от легких неспецифических симптомов, приводящих к поздней диагностике, до очень тяжелой клинической картины. Обычно чем раньше начало заболевания, тем тяжелее проявляются симптомы [4].

Диагноз ИЗЛ устанавливается при наличии как минимум трех из следующих критериев: 1) респираторные симптомы; 2) клинические признаки дыхательной недостаточности (ДН); 3) гипоксемия или низкая сатурация кислорода; 4) диффузные изменения в легких по данным компьютерной томографии (КТ) грудной клетки [22].

Наиболее выраженные клинические проявления наблюдаются в период новорожденности, когда

- I. Заболевания, наиболее распространенные в младенчестве:
- A. Диффузные нарушения развития легких:
1. Ацинарная дисплазия
  2. Врожденная альвеолярная дисплазия
  3. Альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен
- B. Нарушения роста легких:
1. Легочная гипоплазия
  2. Хроническое заболевание легких новорожденных:
    - Хроническое заболевание легких, ассоциированное с недоношенностью (бронхолегочная дисплазия)
    - Приобретенное хроническое заболевание легких у доношенных младенцев
  3. Структурные легочные изменения, ассоциированные с хромосомными нарушениями:
    - Трисомия хромосомы 21
    - Другие
  4. Заболевания, ассоциированные с врожденными пороками сердца у детей без хромосомных нарушений
- C. Специфические состояния неустановленной этиологии:
1. Легочный интерстициальный гликогеноз
  2. Нейроэндокринная гиперплазия младенцев
- D. Дисфункции системы сурфактанта:
1. Мутации гена SFTPB – легочный альвеолярный протеиноз (ЛАП) как вариант доминантного гистологического паттерна
  2. Мутации гена SFTPC – доминантный гистологический паттерн – хронический пневмонит младенцев, а также десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП) и неспецифическая интерстициальная пневмония (НСИП)
  3. Мутации гена ABCA3 – доминантный гистологический паттерн – ЛАП, а также ДИП и НСИП
  4. Гистологически согласующееся с расстройством белков сурфактанта, но еще неустановленное генетическое нарушение
- II. Заболевания, не специфичные для младенцев:
- A. Расстройства у лиц с нормальной иммунной системой:
1. Инфекционные и постинфекционные процессы
  2. Расстройства, связанные с агентами окружающей среды: гиперсенситивный пневмонит, ингаляции токсичных веществ
  3. Синдром аспирации
  4. Эозинофильная пневмония
- B. Расстройства, ассоциированные с системными заболеваниями:
1. Иммунные заболевания
  2. Болезни накопления
  3. Саркоидоз
  4. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса
  5. Злокачественные новообразования
- C. Заболевания у иммунокомпрометированных пациентов:
1. Оппортунистические инфекции
  2. Заболевания, ассоциированные с терапевтическими воздействиями
  3. Заболевания, ассоциированные с трансплантационным синдромом и реакцией отторжения трансплантата
  4. Диффузное альвеолярное повреждение неизвестной этиологии
- D. Заболевания, маскирующиеся под ИЗЛ:
1. Артериальная гипертоническая васкулопатия
  2. Застойные васкулопатии, включающие вено-окклюзионные заболевания
  3. Лимфатические расстройства
  4. Вторичный венозный застой на фоне заболеваний сердца
- III. Неклассифицируемые заболевания включают заболевания на терминальной стадии, недиагностируемые результаты биопсии и биопсии с недостаточным количеством материала

Рис. 1. Схема классификации интерстициальных заболеваний легких у детей, младше 2 лет, предложенная Американским торакальным обществом (ATS) в 2013 году [20]

Fig. 1. Classification scheme for interstitial lung disease in children under 2 years old proposed by the American Thoracic Society (ATS) in 2013 [20]

у доношенного ребенка наступает острая тяжелая респираторная недостаточность. Чаще всего ребенок рождается в срок, в первые часы состояние его расценивается как удовлетворительное, однако через несколько часов, без видимой причины, он нуждается в немедленной искусственной вентиляции легких.

Недоношенные дети также могут нуждаться в респираторной поддержке и находиться под наблюдением, при этом ДН у недоношенных детей чаще всего объясняется незрелостью паренхимы легких и неготовностью ее к газообмену, степень тяжести тесно взаимосвязана со степенью недоношенности

## Классификация интерстициальных заболеваний легких у детей (chILD-EU network) [21]

Table 1

## Classification of children's interstitial lung disease (chILD-EU network) [21]

<i>ИЗЛ: более распространенные в младенчестве</i>	
A1: диффузные нарушения развития легких	Ацинарная дисплазия
	Альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен.
	Врожденная альвеолярная дисплазия
A2: нарушения роста легких	Альвеолярное упрощение
	Хроническое заболевание легких новорожденных
	Структурные легочные изменения, ассоциированные с хромосомными нарушениями
A3: специфические состояния неустановленной этиологии	Легочный интерстициальный гликогеноз
	Нейроэндокринная гиперплазия младенцев
A4: Дисфункции системы сурфактанта и связанные с ними нарушения	Легочный альвеолярный протеиноз
	Хронический пневмонит младенцев
	Десквамативная интерстициальная пневмония
	Неспецифическая интерстициальная пневмония
Ax: респираторный дистресс-синдром у доношенного новорожденного неясной этиологии	
Ay: респираторный дистресс-синдром у недоношенного младенца (30–36 недель) неясной этиологии	
<i>ИЗЛ: не специфичные для младенчества и детства</i>	
B1: ИЗЛ, связанные с системными заболеваниями	Болезнь накопления
	Лангергансоклеточный гистиоцитоз
	Эндогенная липоидная пневмония
	Аутоиммунные заболевания
B2: ИЗЛ у детей с нормальным иммунитетом, вследствие воздействия извне	Гиперчувствительный пневмонит
	Инфекционное заболевание
	Аспирационная пневмония
	Эозинофильный бронхиолит
B3: ИЗЛ у детей с ослабленным иммунитетом	Инфекционное заболевание
	Облитерирующий бронхиолит/рестриктивный пост-трансплантационный синдром
B4: ИЗЛ со структурными сосудистыми изменениями	Легочная гипертензия
	Легочная веноокклюзионная болезнь
	Легочный капиллярный гемангиоматоз
	Васкулит
B5: ИЗЛ, связанные с реактивными лимфоидными поражениями	Фолликулярный бронхит
	Лимфоцитарная интерстициальная пневмония
Vx: респираторный дистресс-синдром неясной этиологии у детей старшего возраста	

младенца. Однако это не исключает возможности развития ИЗЛ у таких детей, что значительно осложняет диагностику в подобных случаях [20].

В течение первых двух лет жизни клинические проявления ИЗЛ у детей варьируются от отсутствия симптомов до тяжелого респираторного дистресс-синдрома, обычно вызываемого вирусными инфекциями. В большинстве случаев младенцы с ИЗЛ

имеют неспецифические респираторные признаки и симптомы, такие как одышка, тахипноэ, сухой кашель, свистящее дыхание, рецидивирующие респираторные инфекции и непереносимость физической нагрузки [9]. Другими клиническими признаками, которые могут указывать на ИЗЛ, являются кровохарканье, наличие легочной гипертензии, рецидивирующая лихорадка, поражения кожи, неврологиче-

ская симптоматика, задержка развития и др. [7, 23]. У новорожденных необъяснимая дыхательная недостаточность, особенно у доношенного ребенка, должна вызывать подозрение на ИЗЛ [22, 24].

В дальнейшем у младенцев и детей старшего возраста могут наблюдаться тахипноэ, гипоксия, деформация пальцев в виде барабанных палочек и/или цианоз при физической нагрузке или в состоянии покоя. Течение ИЗЛ младенцев либо хроническое и стабильное, либо с прогрессивным ухудшением; при этом ребенок нуждается в постоянной вентиляции легких с высоким уровнем содержания кислорода или в проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) [4].

### Диагностический подход

За последнее десятилетие рабочие группы США и Европейского Союза предложили некоторые диагностические подходы [22]. Первыми были Kurland et al. [19] в 2013 г. в рамках Американского торакального общества (American Thoracic Society), исследование основывалось на тщательном семейном скрининге ИЗЛ с последующим переходом к более специфическим исследованиям ИЗЛ, таким как компьютерная томография, генетические тесты и биопсия легких. В то время количество задействованных генов было ограничено генами, связанными с сурфактантом (*SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3* и *NKX2-1*), генами легочного альвеолярного протеиноза (*CSF2RA* и *CSF2RB*) и *FOXF1*. Эта первая публикация оказала большую помощь и позволила улучшить диагностику и классификацию ИЗЛ у детей. Два года спустя Bush et al. [22] от имени рабочей группы chILD-EU предложил другую блок-схему диагностики ИЗЛ младенцев, в первую очередь основанную на данных компьютерной томографии и проведении анализов крови, особенно генетического тестирования, перед более инвазивными тестами, такими как бронхоальвеолярный лаваж и биопсия легких. Генетическая эволюция отразила расширение и более широкую доступность новых молекулярных методов, позволяющих изучать панель генов (секвенирование нового поколения (NGS) и секвенирование всего экзона (WES)) вместо одного за другим (секвенирование по Сэнгеру). Это привело к открытию новых генетических мутаций, таких как *MARS* и других цитозольных аминоксил-тРНК-синтетаз (*ARS*), *OAS1* при легочном альвеолярном протеинозе [25], *COPA* и *STING1* при ИЗЛ, связанных с аутовоспалительными расстройствами [26] и многих других, еще более редких, например, мутации в генах *FLNA*, *TBX4*, *NHLRC2* или *ZNF1* [27, 28].

Семейный анамнез является важной частью в диагностике. По данным N. Nathan, M. Griese et al., до 20–30 % ИЗЛ у младенцев обусловлены моногенными заболеваниями, некоторые из них связаны с внелегочным поражением. Таким образом, сбор информации о родственниках, братьях и сестрах может быть весьма полезным: кислородная терапия, неонатальный респираторный дистресс или внезапная смерть, неврологические проявления, такие как гипотония, задержка развития (*NKX2-1*), церебральные аневризмы (*FARSA* и *FARSB*), гипотиреоз (*NKX2-1*).

Интерес могут представлять аутоиммунные заболевания или общие симптомы, такие как лихорадка, поражения кожи, боли в суставах (аутовоспалительные заболевания, заболевания соединительной ткани), возраст и причина смерти членов семьи старшего поколения [7].

Возраст начала ИЗЛ является важной информацией. ИЗЛ у детей могут возникать в любом возрасте, однако некоторые из них более типичны для новорожденных, младенцев или детей старшего возраста [4].

### Лучевые методы исследования

Рентгенограмма грудной клетки является стандартной частью начальной диагностической оценки любого младенца с респираторными симптомами, с точки зрения низкой дозы облучения, низкой стоимости, простоты выполнения и доступности. Однако выявляемые изменения на рентгенограммах грудной клетки, такие как неоднородное диффузное затемнение легочных полей с двух сторон, с участками вздутия, а также пневмоторакс, не являются специфическими [4, 22].

Ряд авторов, Nadia Nathan et al., входящих в исследовательскую группу Европейского респираторного общества ERS CRC chILD-EU, в своем недавно опубликованном обзоре определяют роль МСКТ как исследования первой линии, при подозрении на ИЗЛ. МСКТ легких является неинвазивным методом, позволяющим детально диагностировать структурные изменения паренхимы легких, их выраженность и распространенность, и считается более чувствительным методом диагностики различных ИЗЛ [7, 11].

Использование внутривенного контрастирования показано, если необходимо дифференцировать лимфоаденопатию, грубые структурные аномалии или сопутствующие аномалии сердца и сосудов.

При МСКТ обычно обнаруживаются разнообразные изменения: двусторонние диффузные участки уплотнения паренхимы легких по типу «матового стекла», ретикулярные изменения с утолщением междолькового и внутридолькового интерстиция с диффузным нарушением архитектоники и мелкосетчатой трансформацией, обеднение сосудистого рисунка, плевроппульмональные спайки и множественные участки вздутия.

Группа авторов Laenger F., Schwerk N. и др., в своей недавно опубликованной работе предлагают дифференцировать полученные результаты методом МСКТ на следующие группы: 1) наличие ИЗЛ, надежно классифицируемое; 2) наличие ИЗЛ, не поддающееся надежной классификации; 3) маловероятное ИЗЛ [21].

В некоторых случаях с помощью МСКТ можно предположить конкретный диагноз, например типичное поражение средней доли справа со снижением пневматизации по типу «матового стекла» при нейроэндокринной гиперплазии младенцев (НЭГМ); множественные кисты и мелкие очаговые изменения с преобладанием в верхних долях легких, что указывает на гистиоцитоз из клеток Лангерганса и типичный вид «crazy paving» при легочном альвеолярном протеинозе (ЛАП). В этих случаях биопсия

Диагностическая оценка интерстициальных заболеваний легких у детей по данным компьютерной томографии N. Nathan, M. Griese, K. Michel et al. [7]

Table 2

Diagnostic assessment of interstitial lung diseases in children based on computed tomography data (N. Nathan, M. Griese, K. Michel et al. [7])

КТ-паттерны	Распределение	Предполагаемые диагнозы
«Матовое стекло»	Компактно, диффузно	Дисфункции системы сурфактанта
«Матовое стекло», периферические тракционные кисты	Диффузно	Дисфункции системы сурфактанта
«Матовое стекло», периферические и/или паренхиматозные тракционные кисты, тракционные бронхоэктазы, ретикулярные изменения		Дисфункции системы сурфактанта; аутовоспалительные заболевания
Диффузные (иногда нечетко выраженные центрилобулярные) узелки, диффузные изменения по типу «матового стекла» ± консолидация	Неоднородное	Диффузное альвеолярное кровоизлияние
«Матовое стекло», кисты, ретикулярные изменения с сетчатой трансформацией	Периферические отделы	Заболевания соединительной ткани, системные и аутоиммунные заболевания
«Матовое стекло»	Парамедиастинальные отделы, средняя доля, язычковые сегменты (обычно); другие (редко)	Стойкое тахипноэ младенцев / нейроэндокринная гиперплазия младенцев
«Матовое стекло» и воздушные ловушки	Центрилобулярное распределение	Гиперчувствительный пневмонит
Обратный симптом гало		Организирующая пневмония
Ретикулярные изменения (crazy paving)	Преобладание изменения в нижних долях	Легочный альвеолярный протеиноз
Мелкие очаги, внутригрудная лимфаденопатия	Перилимфатическое распределение	Саркоидоз
Центрилобулярные узелки	Диффузно	Гиперчувствительный пневмонит

легких не требуется, однако необходимо провести дополнительные исследования, например бронхоскопию с микроскопией мазков при ЛАП [29]. Также данные МСКТ полезны в качестве определения зоны наиболее выраженных изменений, для выбора места биопсии в дальнейшем.

Исследовательская группа N. Nathan, M. Griese, K. Michel et al., в своем обзоре, подготовленном от имени Европейского респираторного общества (ERS CRC chILD-EU), опубликовали таблицу диагностической оценки интерстициальных заболеваний легких у детей по данным МСКТ (табл. 2) [7], в которой представили ряд КТ-паттернов и их сочетания, на основании которых можно предположить диагноз или дифференциальный ряд предполагаемых диагнозов.

Интерпретация данных МСКТ чаще всего затруднена за счет сочетания изменений, характерных для ИЗЛ младенцев и явлений гиповентиляции, дыхательных артефактов и воздушных ловушек, характерных для детей, находящихся в момент исследования на ИВЛ. В официальном руководстве по клинической практике Американского торакального общества, опубликованном в 2013 г. [19], предложен метод проведения МСКТ с контролируемой вентиляцией. МСКТ с контролируемой вентиляцией – это метод анестезиологического пособия с искусствен-

ной вентиляцией легких, который контролирует степень захвата воздуха и предотвращает маскировку патологических отклонений гиповентиляционными изменениями и устраняет артефакты движения, контролируя как движение, так и глубину вдоха.

### Бронхоальвеолярный лаваж

Если состояние пациента позволяет, следует проводить гибкую бронхоскопию с бронхоальвеолярным лаважом (БАЛ) [30]. Он позволяет проводить цитологический и микробиологический анализ (бактерии, вирусы и грибы) альвеолярной жидкости и собирать следующую информацию: объем и внешний вид жидкости, количество клеток. Окрашивание Май-Грюнвальд, Гимза и Папаниколау для клеточной морфологии, Перлз для обнаружения присутствия образцов железосодержащих клеток, окрашивание методом Шиффа (PAS) для обнаружения полисахаридов, таких как гликоген, гликопротеины, гликолипиды и муцины, и окрашивание Циль и Грокотт для обнаружения микобактерий и грибов соответственно. Образец БАЛ сохраняется для дополнительных исследований, в частности иммуногистохимии.

Профиль БАЛ может помочь в постановке диагноза, во-первых, по его макроскопическому аспекту, а во-вторых, по количеству клеток и специфическому

окрашиванию. Цитологическое исследование позволяет искать патогенные агенты, вирусные включения, макрофаги (например, макрофаги, нагруженные гемосидерином и пенистые макрофаги), инородные тела и аномальные популяции клеток [31].

Эти результаты, вместе с результатами КТ, позволяют точно диагностировать у детей некоторые состояния, включая гиперчувствительный пневмонит, легочный альвеолярный протеиноз, легочное кровоизлияние и некоторые инфекционные состояния [30].

### Генетические тесты

Наиболее стремительно развивающаяся и наиболее интенсивно изучаемая группа ИЗЛ младенцев – это заболевания, связанные с дисфункцией системы сурфактанта. Это связано с недавними достижениями в генетике, основанными на методах секвенирования нового поколения, что позволило создать более экономически эффективные группы генетического тестирования известных заболеваний и выявлять новые расстройства с использованием полноэкзомного или полногеномного секвенирования. Таким образом, подход к диагностике ИЗЛ и пониманию конкретных заболеваний, вероятно, будет продолжать быстро развиваться.

Генетическая причина в настоящее время выявляется примерно у 20 % пациентов с ИЗЛ [9]. Согласно недавнему анализу регистра chILD-EU, в 46 % случаев проводилось генетическое тестирование, причем в 13 % из них можно было поставить окончательный генетический диагноз. Генетическое тестирование выявляет специфические генетические изменения в 90 % случаев альвеолярно-капиллярной дисплазии с аномальным расположением легочных вен (АКД) и в 65 % случаев ацинарной дисплазии и врожденной альвеолярной дисплазии (ВАД) [21]. Генетический анализ рекомендуется всем педиатрическим пациентам с хроническими ИЗЛ, как спорадическими, так и семейными, без установленной причины [32].

У большинства пациентов, у которых выявлена генетическая аномалия, связанная с ИЗЛ, имеется мутация в генах, кодирующих белки метаболизма сурфактанта [33, 34]. Чаще всего определяются мутации в генах *SFTPB* и *FTPC*, кодирующих белки поверхностно-активного вещества SP-B и SP-C, транспортер поверхностно-активного вещества ABCA3 и фактор транскрипции NKX2-1 (или TTF1) [35, 36]. Мутации *SFTPA1* и *SFTPA2* (SP-A1 и SP-A2) и *FLNA* (филамин А) очень редко участвуют в развитии ИЗЛ младенцев, чаще при ИЗЛ у взрослых [37, 38]. При подозрении на альвеолярный протеиноз исследуют гены *MARS*, а также *CSF2RA* и *CSF2RB* (субъединицы  $\alpha$  и  $\beta$  рецептора) [39].

Генетические аномалии, ответственные за аутовоспалительные заболевания, также были описаны у младенцев с ИЗЛ, такие как синдром SAVI (STING-ассоциированный васкулит младенчества), связанный с мутациями в *TMEM173*, и синдром COPA, обусловленный мутациями *COPA* (субъединицы коаномерного белкового комплекса) [40, 41].

Рекомендации исследовательской сети chILD говорят о том, что необходимо проведение генети-

ческого исследования всем младенцам с подозрением на ИЗЛ [1, 7, 29], однако есть некоторые ограничения, связанные с длительностью исследования и их стоимостью. В таком случае остальные данные (анамнез пациента, клинические данные и результаты, полученные лучевыми методами исследования) позволяют оценить показания для проведения генетического исследования и определить набор генов интереса.

### Биопсия легких

С развитием генетической диагностики показания к биопсии легких в настоящее время уменьшаются. Ранее считавшаяся «золотым стандартом» диагностики ИЗЛ, в настоящее время биопсия легких своргается с трона фантастическим прогрессом молекулярной диагностики [19, 22]. Биопсия легкого обычно выполняется хирургическим торакоскопическим или открытым способом, в зависимости от опыта центра и возраста ребенка. Трансбронхиальная и трансторакальная биопсия не рекомендуется для диагностики ИЗЛ, поскольку полученные образцы могут быть слишком маленькими. Трансбронхиальная биопсия также ограничена размером фиброскопа. Один образец предназначен для гистологии, другой фиксируется в глутаральдегидном буфере для электронной микроскопии, а замороженный образец может быть использован для дальнейшего соматического генетического анализа. Микроскопическое исследование проводят на стандартных красителях (гематоксилин/эозин), специальных красителях (Перлз, ПАСК, Грокотт, ретикулин и трихром Массона) и иммуноокрашивании (ТТФ-1, бомбезин, поверхностно-активные белки и сосудистые маркеры). Топографию поражений оценивают при малом увеличении и систематически анализируют элементарные поражения. Профиль поражения должен коррелировать с данными визуализации. Этот морфологический анализ может идентифицировать конкретные гистологические профили [7].

### Диффузные нарушения развития легких

Изменения, которые прерывают развитие легких, приводят к диффузному заболеванию легких у доношенных новорожденных, клинически характеризующемуся дыхательной недостаточностью, резистентной к медикаментозной терапии. Эти состояния включают ацинарную дисплазию, врожденную альвеолярную дисплазию и альвеолярно-капиллярную дисплазию со смещением легочных вен (АКД) [42].

MacMahon впервые упомянул о «врожденной альвеолярной дисплазии легких» в 1947 году, когда описал состояние, «диффузно поражающее оба легких или только часть одной доли», связанное с аномалиями в других органах [43]. Основополагающий случай, представленный Janney и коллегами в 1981 г. [44], описывает доношенного новорожденного, у которого развился тяжелый респираторный дистресс-синдром (РДС) через 12 часов после рождения. Более 90 % больных детей рождаются в срок [45], и более чем в 60 % случаев цианоз и ДН появляются в течение 48 часов после рождения [46].

Основные гены и белки, в настоящее время участвующие в группах интерстициальных заболеваний легких у младенцев, пути их передачи и связанные с ними фенотипы (Nadia Nathan, Matthias Griese et al.) [7]

Table 3

Main genes and proteins currently implicated in the infant interstitial lung disease (chILD) groups, their modes of transmission and the associated phenotypes (Nadia Nathan, Matthias Griese et al.) [7]

Ген (белок)	Тип наследования	Фенотипы
<i>Наследственные нарушения белков сурфактанта</i>		
SFTPA1, SFTPA2	AD	Очень редко ИЗЛ младенцев, ИЗЛ у взрослых и аденокарцинома легкого
SFTPB	AR	Неонатальный респираторный дистресс и/или легочная гипертензия
SFTPC	AD	Неонатальный респираторный дистресс; ИЗЛ у подростков и взрослых
ABCA3	AR	Неонатальный респираторный дистресс; ИЗЛ у подростков и взрослых
NKX2-1	AD	Синдром мозг – легкие – щитовидная железа
<i>Легочный альвеолярный протеиноз</i>		
MARS	AR	ЛАП; гепатомегалия с холестаазом, анемией, неврологическими нарушениями
CSF2RA, CSF2RB	GR and AR	ЛАП (младенцы, дети, взрослые)
GATA2	AR	Вторичный ЛАП; иммунодефицит с миелодисплазией
<i>Аутовоспалительные заболевания</i>		
TMEM173	AD	Младенцы с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями
COPA	AD	ИЗЛ младенцев или ДАГ с аутоиммунными и воспалительными заболеваниями и/или поражение суставов и почек
ZNFX1		ИЗЛ младенцев с тяжелыми вирусными инфекциями, неврологической симптоматикой, тромботической микроангиопатией
OAS1	AD	ЛАП при иммунодефиците и аутовоспалении
<i>Другие ИЗЛ младенцев</i>		
FLNA	GA and GD	ИЗЛ младенцев с эмфиземой; аномалии сердца, неврологические нарушения; девочки > мальчики
NHLRC2	AR	фиброз, нейродегенерация и церебральный ангиоматоз
<i>Диффузные аномалии развития легких</i>		
FOXF1	AD	ИЗЛ младенцев с ЛГ; альвеолярно-капиллярная дисплазия ± смещение легочных вен
TBX4, FGFR2	AD and AR	ИЗЛ младенцев с ЛГ; ацинарная дисплазия
EIF2AK4	AR	ИЗЛ младенцев с ЛГ; легочный гемангиоматоз; веноокклюзионная болезнь

Примечание: AR – аутосомно-рецессивный; AD – аутосомно-доминантный; GR – гоносомно-рецессивный; GD – гоносомно-доминантный; ЛГ – легочная гипертензия; ЛАП – легочный альвеолярный протеиноз; ДАГ – диффузное альвеолярное кровоизлияние.

При ацинарной дисплазии патология соответствует остановке созревания легких на псевдожелезистой и каналкулярной фазе развития легких, с отсутствием или небольшим количеством ацинарных структур и отсутствием альвеол. Этих новорожденных трудно поддерживать даже при максимальной медикаментозной терапии, и диагноз обычно ставится на аутопсии. При врожденной альвеолярной дисплазии остановка развития легких происходит несколько позже, на поздней каналкулярно-саккулярной фазе развития легких [47]. Легкие таких новорожденных не способны в полной мере осуществлять газообмен, даже в условиях искусственной вентиляции легких и высокой концентрации кислорода. Продолжительность жизни таких новорожденных чуть дольше, чем у новорожденных с ацинарной дисплазией, однако она все равно обычно не превышает одного

или нескольких месяцев. Существует мало опубликованных исследований врожденной альвеолярной дисплазии, частота нарушений развития неизвестна.

Имеются многочисленные сообщения о семейных случаях ацинарной дисплазии, убедительно указывающих на лежащие в ее основе генетические механизмы. Отдельные случаи в сочетании с другими фенотипическими данными были связаны с мутациями в *FGFR2* и *TBX4* [48, 49].

Аномальное расположение легочных вен сочетается с уменьшением количества легочных артерий, умеренной гипертрофией стенок легочных артерий и артериол, а также уменьшением плотности капиллярной сети и плохим их присоединением к альвеолярному эпителию в сочетании с нарушением развития долек. Такая гистологическая картина считается диагностическим критерием для альвеолярно-капил-



Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки, девочка 4 месяцев с мутацией *SFTPC*: диффузное снижение пневматизации по типу «матового стекла» (а); МСКТ органов грудной полости в корональной проекции, девочка 4 месяцев с мутацией *SFTPC*: диффузное снижение пневматизации легких по типу «матового стекла», ретикулярные изменения в виде утолщения междолькового интерстиция (б); микрофотография (окрас гематоксилин, эозин,  $\times 400$ ): обширная гиперплазия пневмоцитов 2-го типа, увеличение количества внутриальвеолярных макрофагов, что представляет собой десквамативную интерстициальную пневмонию (в) [3]

Fig. 2. Chest X-ray, 4-month-old girl with SFTPC mutation. Frontal chest radiograph shows diffuse decrease in pneumatization according to the ground-glass pattern in both lungs [3] (a); coronal MSCT of the thoracic cavity organs, 4-month-old girl with SFTPC mutation: diffuse decrease in pneumatization according to the ground-glass pattern in both lungs and reticular changes in the form of peripheral interstitial thickening, but no cysts, in keeping with surfactant deficiency [3] (b); microphotograph (H and E,  $\times 400$ ) of biopsy specimen obtained at age 4 months shows extensive type 2 pneumocyte hyperplasia and markedly increased number of intra-alveolar and airway luminal macrophages, constituting desquamative interstitial pneumonia-like pattern [3] (c) [3]

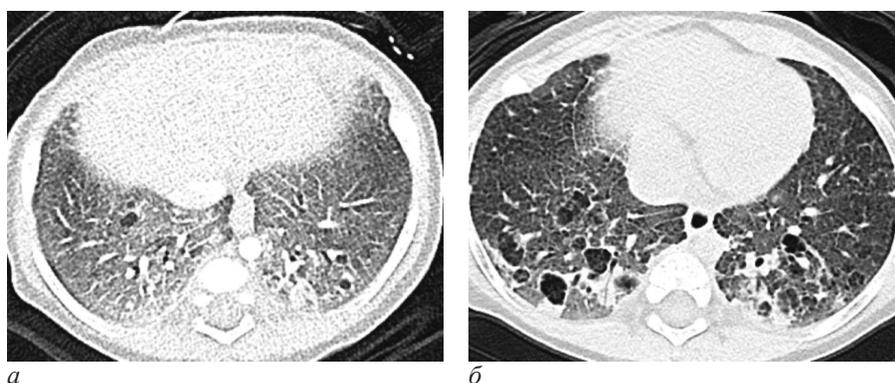


Рис. 3. МСКТ органов грудной полости, аксиальная проекция: двустороннее диффузное снижение пневматизации по типу «матового стекла», ретикулярные изменения в виде утолщения междольковых перегородок, несколько небольших кист в базальных отделах легких, что соответствует анамнезу пациента с врожденным дефицитом белков системы сурфактанта, мутация *ABCA3* (а); контрольная МСКТ органов грудной полости, аксиальная проекция: ожидаемое прогрессирование хронических изменений, связанных с мутацией *ABCA3*, о чем свидетельствует увеличение ретикулярных изменений, стойкое снижение пневматизации по типу «матового стекла», а также увеличение размера и количества кист (б) [3]

Fig. 3. Axial MSCT of thoracic cavity organs, at the age of 11 weeks shows bilateral diffuse decrease in pneumatization according to the ground-glass pattern in lungs, reticular changes in the form of septal thickening, and several small cysts in the basal parts of the lungs, consistent with patient's history of congenital surfactant deficiency syndrome, *ABCA3* mutation [3] (a); follow-up axial MSCT of thoracic cavity organs, obtained at the age of 13 months, shows expected progression of chronic changes related to *ABCA3* mutation, as evidenced by increased reticular changes, persistent decrease in pneumatization according to the ground-glass pattern as well as increased size and number of cysts [3] (b) [3]

лярной дисплазии с аномальным расположением легочных вен. Мутация в гене *FOXF1* может быть обнаружена у 40–72 % детей с АКД [50].

В связи с тяжестью состояния младенцев с ВАД и АКД, лучевые методы исследования при данной патологии представлены в основном рентгенологическим исследованием. Патогномоничных изменений на рентгенограммах при этих патологиях в настоящий момент не описано, а в ряде случаев рентгенограммы и вовсе могут не выявлять никаких патологических изменений [3, 42].

В клинической практике предпринимаются попытки стабилизации и лечения пациентов с АКД с помощью экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), ингаляционной терапией оксидом азота и экзогенным сурфактантом и с помощью пересадки легких, однако кратковременное улучшение после ингаляционной поддержки оксидом азота, а также

процедура ЭКМО не приводят к долговременной выживаемости при АКД. Несмотря на современные возможности выхаживания в отделениях реанимации новорожденных, эти младенцы умирают. Однако опубликованы клинические примеры об атипичных и отсроченных клинических проявлениях АКД и/или более длительном выживании младенцев, перенесших трансплантацию легких в возрасте 4–20 месяцев [51]. Исследования в направлении трансплантации легких у детей с АКД еще ведутся и пока имеют неоднозначные результаты.

#### Дисфункция системы белков сурфактанта

Мутации в генах, кодирующих белки, необходимые для продукции, функционирования и метаболизма липидов и белков легочного сурфактанта, составляют около 20 % ИЗЛ младенцев. Чаще всего это доношенные новорожденные с ИЗЛ, у которых есть



Рис. 4. МСКТ органов грудной полости, аксиальная проекция. Мальчик 9 месяцев с тахипноэ и десатурацией. Картина легочного альвеолярного протеиноза: диффузное снижение пневматизации по типу «матового стекла», утолщение междольковых перегородок (crazy paving). При биопсии в возрасте 9 месяцев гистология показала легочный альвеолярный протеиноз.

Позже у мальчика обнаружили мутацию гена *NPC2* [56]

Fig. 4. Axial MSCT of thoracic cavity organs. A 9-month-old boy with tachypnoea and desaturation. Scan shows pulmonary alveolar proteinosis: diffuse decrease in pneumatization according to the ground-glass pattern and interlobular septal thickening, which when occurring together are known as crazy paving. In biopsy at the age of 9 months, histology showed pulmonary alveolar proteinosis.

Later, the boy was found to have an *NPC2* gene mutation [56]

клинические и рентгенологические проявления респираторного дистресс-синдрома. Заболевание также встречается у детей старшего возраста и детей, не имеющих в анамнезе неонатальных заболеваний легких [33–35, 37]. На сегодняшний день идентифицированы несколько генов, мутации которых приводят к заболеванию легких (табл. 3).

Аномалии *SFTPB*, *SFTPC* и *ABCA3* связаны с 25 % клинически и морфологически варьируемых, в основном тяжелых форм ИЗЛ. Мутации *SFTPC* являются наиболее частыми генетическими аномалиями, которые наблюдаются у 10,7 % всех пациентов с ИЗЛ. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет 6 месяцев [1, 8, 11]. Белки сурфактанта, особенно SP-B и SP-C, предотвращают альвеолярный коллапс в конце выдоха за счет снижения поверхностного натяжения на границе раздела воздух–вода в альвеолах легких [11]. Процесс синтеза, секреции и деградации этих белков строго регулируется: транскрипция гена сурфактанта зависит от фактора транскрипции щитовидной железы (*NKX2-1*), а последующее внутриклеточное хранение и транспорт регулируется белком *ABCA3*, тогда как обработка и деградация сурфактанта макрофагами осуществляется под действием гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Таким образом, изменения любого из этих генов могут способствовать дисфункции сурфактанта [11].

Мутации *SFTPB* и *ABCA3* наследуются по ауто-сомно-рецессивному типу, и у большинства больных детей развивается дыхательная недостаточность в неонатальном периоде с быстрым прогрессированием заболевания и смертью в возрасте 3–6 месяцев [9, 34].

У этих детей трансплантация легких является единственным вариантом лечения. При МСКТ определяется диффузное снижение пневматизации по типу «матового стекла» и/или ретикулярные изменения по типу *crazy paving* (рис. 2, 3) [3, 13].

По данным, опубликованным Carolin Kroner et al., в случаях частичной экспрессии *SFTPB* или определенного набора мутаций *ABCA3* наблюдались более легкие течения [52]. Тип наследования мутаций *SFTPC* является ауто-сомно-доминантным, примерно половина мутаций возникает *de novo*. Они имеют различную пенетрантность и тяжесть, с проявлениями от тяжелого респираторного дистресса у младенцев до идиопатического легочного фиброза у детей старшего возраста и взрослых.

### Легочный альвеолярный протеиноз

ЛАП определяется внутриальвеолярным накоплением сурфактанта, вызванным нарушением гомеостаза сурфактанта с повышенной экспрессией белка, снижением деградации белка или тем и другим [53]. Морфологически типично внутриальвеолярное отложение эозинофильного, скорее бесклеточного мелкозернистого материала, кроме того, может обнаруживаться гиперплазия пневмоцитов 2-го типа, ксантоматозных макрофагов и нейтрофилов, что часто коррелирует с длительностью заболевания. Интерстиций обычно без особенностей; иногда можно увидеть небольшой воспалительный инфильтрат [21].

Если ЛАП возникает в перинатальном периоде, преобладают генетические изменения *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3* или *TTF1* [53, 54]. Напротив, ЛАП, манифестирующий у детей старшего возраста, вызван мутациями *CSF2RA*, *CSF2RB* или *OAS1*, метаболическими нарушениями, инфекциями (цитомегаловирус, респираторно-синцитиальный вирус), ауто-антителами к GM-CSF (как в большинстве взрослых форм) [54, 55].

МСКТ органов грудной клетки является основным методом диагностики ЛАП. МСКТ-картина не является патогномоничной, однако в сочетании с остальными данными можно предположить наличие ЛАП. При МСКТ определяются диффузные уплотнения по типу «матового стекла», симптом «лоскутного одеяла» (*crazy paving*) с географическим распределением (рис. 4) [54]. Распределение по зонам обычно не является специфичным, однако в 22 % случаев преобладает вовлечение нижней доли [1, 8, 52, 53].

### Заключение

ИЗЛ младенцев представляют собой редкие заболевания с различной этиологией и большим количеством нозологий. Диагностика таких заболеваний до настоящего времени представляет собой значительные сложности ввиду отсутствия специфических симптомов. Однако в связи с растущим интересом к данным заболеваниям, увеличением количества генетических исследований и доступности лучевых методов, в настоящее время считается, что распространенность и заболеваемость ИЗЛ младенцев, вероятно, сильно недооценены.

Биопсия легких, ранее считавшаяся «золотым стандартом» диагностики ИЗЛ, в настоящее время свертается с трона фантастическим прогрессом в области генетических исследований, а также в связи с возрастающей ролью компьютерной томографии.

МСКТ легких в настоящее время определяется как исследование первой линии и позволяет детально диагностировать структурные изменения паренхимы легких, их выраженность и распространенность.

Биопсия легких обычно используется для постановки конкретного диагноза ИЗЛ младенцев, когда результаты предыдущих исследований неясны, или для уточнения быстро прогрессирующих легочных симптомов.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Литература / References

1. Buschulte K, Cottin V, Wijsenbeek M, Kreuter M, Diesler R. The world of rare interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2023;32(167):220161. Doi: 10.1183/16000617.0161-2022.

2. Griese M, Irnstetter A, Hengst M et al. Categorizing diffuse parenchymal lung disease in children. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:122. Doi: 10.1186/s13023-015-0339-1.

3. Liang T, Vargas S, Lee E. Childhood Interstitial (Diffuse) Lung Disease: Pattern Recognition Approach to Diagnosis in Infants. *Am J Roentgenol.* 2019;212(5):958-967. Doi: 10.2214/AJR.18.20696.

4. Ferraro VA, Zanconato S, Zamunaro A, Carraro S. Children's Interstitial and Diffuse Lung Diseases (chILD) in 2020. *Children.* 2020;7(12):280. Doi: 10.3390/children7120280.

5. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А. Педиатрические интерстициальные заболевания легких: дети – не маленькие взрослые // Педиатрия. – 2015. – Т. 94, № 4. – С. 171–176. [Boytsova EV, Ovsyannikov DYU, Belyashova MA. *Pediatricheskiye interstitsial'nyye zabolovaniya legkikh: deti — ne malen'kiye vzroslyye.* *Pediatrics.* 2015;94(4):171-176. (In Russ.)].

6. Nathan N. Childhood Interstitial Lung Diseases (chILD) Recognition: When Epidemiology Increases a Rare Disease Incidence. *Arch Bronconeumol.* 2022;58(3):217-218. Doi: 10.1016/j.arbres.2022.01.009.

7. Nathan N, Griese M, Michel K, Carlens J, Gilbert C, Emiralioğlu N, Torrent-Vernetta A, Marczak H, Willemse B, Delestrain C, Epaud R; ERS CRC chILD-EU group. Diagnostic workup of childhood interstitial lung disease. *Eur Respir Rev.* 2023;32(167):220188. Doi: 10.1183/16000617.0188-2022.

8. Nathan N, Taam R, Epaud R et al. A national internet-linked based database for pediatric interstitial lung diseases: the French network. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:40. Doi: 10.1186/1750-1172-7-40.

9. Griese M, Seidl E, Hengst M, Reu S, Rock H, Anthony G, Kiper N, Emiralioğlu N, Snijders D, Goldbeck L, Leidl R, Ley-Zaporozhan J, Krüger-Stollfuss I, Kammer B, Wesselak T, Eismann C, Schams A, Neuner D, MacLean M, Nicholson AG, Lauren M, Clement A, Epaud R, de Blic J, Ashworth M, Aurora P, Calder A, Wetzke M, Kappler M, Cunningham S, Schwerk N, Bush A; the other chILD-EU collaborators. International management platform for children's interstitial lung disease (chILD-EU). *Thorax.* 2018;73(3):231-239. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2017-210519.

10. Griese M, Haug M, Brasch F et al. Incidence and classification of pediatric diffuse parenchymal lung diseases in

Germany. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:26. Doi: 10.1186/1750-1172-4-26.

11. Semple TR, Ashworth MT, Owens CM. Interstitial Lung Disease in Children Made Easier... Well, Almost. *Radiographics.* 2017;37(6):1679-1703. Doi: 10.1148/rg.2017170006.

12. Soares JJ, Deutsch GH, Moore PE et al. Childhood interstitial lung diseases: an 18-year retrospective analysis. *Pediatrics.* 2013;132(4):684-691. Doi: 10.1542/peds.2013-1780.

13. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Крушельницкий А.А. Врожденный дефицит белков сурфактанта // Неонатология. – 2014. – Т. 1, № 3. – С. 80–90. [Ovsyannikov DYU, Belyashova MA, Krushelnitskiy AA. *Congenital deficiency of surfactant proteins.* *Neonatology.* 2014;1(3):80-90. (in Russ.)].

14. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Бойцова Е.В. и др. Нозологическая структура и особенности интерстициальных заболеваний легких у детей первых 2 лет жизни: результаты многоцентрового исследования // Неонатология. – 2018. – Т. 6, № 2. – С. 93–104. [Ovsyannikov DYU, Belyashova MA, Boytsova EV, Asherova IK, Bronin GO, Volkov SN, Gitinov ShA, Daniel-Abu M, Degtyareva EA, Zhakota DA, Zaytseva SV, Zakirov II, Zapevalova EYu, Zenina OM, Koltunov IE, Kondratchik KL, Korsunsky AA, Petrova SI, Postnikova EV, Razumovsky AYU, Starevskaya SV, Turina IE, Fedorov IA. *The nosological structure and features of interstitial lung diseases in children during the first 2 years of life: results of a multicenter study.* *Neonatology.* 2018;6(2):93-104. (in Russ.)].

15. Hime NJ, Zurynski Y, Fitzgerald D, Selvadurai H, Phu A, Deverell M et al. Childhood interstitial lung disease: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50:1383-1392.

16. Clement A; ERS Task Force. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. *Eur Respir J.* 2004;24(4):686-697. Doi: 10.1183/09031936.04.00089803.

17. Länger F, Werlein C, Soudah B et al. Interstitial lung disease in infancy and early childhood. *Pathologe.* 2021;42(1):25-34. Doi: 10.1007/s00292-020-00884-8.

18. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, Brody AS, Nogee LM, Trapnell BC, Langston C et al. Diffuse lung disease in young children: Application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:1120-1128. Doi: 10.1164/rccm.200703-393OC.

19. Rice A, Tran-Dang M-A, Bush A, Nicholson AG. Diffuse lung disease in infancy and childhood: Expanding the chILD classification. *Histopathology.* 2013;63:743-755. Doi: 10.1111/his.12185.

20. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, Dell S, Fan LL, Hamvas A, Hilman BC, Langston C, Nogee LM, Redding GJ; American Thoracic Society Committee on Childhood Interstitial Lung Disease (chILD) and the chILD Research Network. 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):376-394. Doi: 10.1164/rccm.201305-0923ST.

21. Laenger F, Schwerk N, Dingemann J, Welte T, Auber B, Verleden S, Ackermann M, Mentzer S, Griese M, Jonigk D. Interstitial lung disease in infancy and early childhood: a clinicopathological primer. *Eur Respir Rev.* 2022;31(163):210251. Doi: 10.1183/16000617.0251-2021.

22. Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, Hengst M, Kiper N, Nicholson AG, Wetzke M, Snijders D, Schwerk N, Griese M; chILD-EU Collaboration. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax.* 2015;70(11):1078-1084. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207349.

23. Nogee LM. Interstitial lung disease in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(4):227-233. Doi: 10.1016/j.siny.2017.03.003.

24. Bush A, Griese M, Seidl E, Kerem E, Reu S, Nicholson AG. Early onset children's interstitial lung diseases: Discrete entities or manifestations of pulmonary dysmaturity? *Paediatr Respir Rev*. 2019;30:65-71. Doi: 10.1016/j.prrv.2018.09.004.
25. Seidl E, Schramm D, Schön C et al. Pulmonary alveolar proteinosis due to heterozygous mutation in OAS1: whole lung lavages for long-term bridging to hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(1):273-277. Doi: 10.1002/ppul.25728.
26. Liu Y, Jesus AA, Marrero B et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371:507-518. Doi: 10.1056/NEJMoa1312625.
27. Galambos C, Mullen MP, Shieh JT et al. Phenotype characterisation of TBX4 mutation and deletion carriers with neonatal and paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;54:1801965. Doi: 10.1183/13993003.01965-2018.
28. Nathan N, Borensztajn K, Clement A. Genetic causes and clinical management of pediatric interstitial lung diseases. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(3):253-259. Doi: 10.1097/MCP.0000000000000471.
29. Bush A, Gilbert C, Gregory J, Gordon A, Semple T, Zampoli M, Pabary R. Pediatric interstitial lung disease. *J Pan Afr Thorac Soc*. 2021;2(1):18-32. Doi: 10.25259/JPATS\_33\_2020.
30. Wuyts W, Dooms C, Verleden G. The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):777. Doi: 10.1164/ajrccm.187.7.777.
31. Nathan N, Berdah L, Borensztajn K, Clement A. Chronic interstitial lung diseases in children: diagnosis approaches. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(12):1051-1060. Doi: 10.1080/17476348.2018.1538795.
32. Borie R, Kannengiesser C, Amselem S et al. Multidisciplinary team dedicated to suspected heritable pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2018;52(62):PA2233. Doi: 10.1183/13993003.congress-2018.PA2233.
33. Hayasaka I, Cho K, Akimoto T, Ikeda M, Uzuki Y, Yamada M, Nakata K, Furuta I, Ariga T, Minakami H. Genetic basis for childhood interstitial lung disease among Japanese infants and children. *Pediatr Res*. 2018;83(2):477-483. Doi: 10.1038/pr.2017.217.
34. Gupta A, Zheng SL. Genetic disorders of surfactant protein dysfunction: when to consider and how to investigate. *Arch Dis Child*. 2017;102(1):84-90. Doi: 10.1136/archdischild-2012-303143.
35. Shulenin S, Nogee LM, Annilo T, Wert SE, Whitsett JA, Dean M. ABCA3 gene mutations in newborns with fatal surfactant deficiency. *N Engl J Med*. 2004;350(13):1296-303. Doi: 10.1056/NEJMoa032178.
36. Nogee LM, Dunbar AE 3rd, Wert SE, Askin F, Hamvas A, Whitsett JA. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. *N Engl J Med*. 2001;344(8):573-579. Doi: 10.1056/NEJM200102223440805.
37. Legendre M, Butt A, Borie R, Debray MP, Bouvry D, Filhol-Blin E, Desrozières T, Nau V, Copin B, Dastot-Le Moal F, Héry M, Duquesnoy P, Allou N, Bergeron A, Bermudez J, Cazes A, Chene AL, Cottin V, Crestani B, Dalphin JC, Dombret C, Doray B, Dupin C, Giraud V, Gondouin A, Gouya L, Israël-Biet D, Kannengiesser C, Le Borgne A, Leroy S, Longchamp E, Lorillon G, Nunes H, Picard C, Reynaud-Gaubert M, Traclet J, de Vuyst P, Coulomb L'Hermine A, Clement A, Amselem S, Nathan N. Functional assessment and phenotypic heterogeneity of SFTPA1 and SFTPA2 mutations in interstitial lung diseases and lung cancer. *Eur Respir J*. 2020;56(6):2002806. Doi: 10.1183/13993003.02806-2020.
38. Shelmerdine S, Semple T, Wallis C, Aurora P, Moledina S, Ashworth MT, Owens CM. Filamin A (FLNA) mutation—a newcomer to the childhood interstitial lung disease (ChILD) classification. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(10):1306-1315. Doi: 10.1002/ppul.23695.
39. Schuch LA, Forstner M, Rapp CK, Li Y, Smith DEC, Mendes MI, Delhommel F, Sattler M, Emiralioğlu N, Taskiran EZ, Orhan D, Kiper N, Rohlf M, Jeske T, Hastreiter M, Gerstlauer M, Torrent-Vernetta A, Moreno-Galdó A, Kammer B, Brasch F, Reu-Hofer S, Griese M. FARS1-related disorders caused by bi-allelic mutations in cytosolic phenylalanyl-tRNA synthetase genes: Look beyond the lungs! *Clin Genet*. 2021;99(6):789-801. Doi: 10.1111/cge.13943.
40. Frémond ML, Legendre M, Fayon M, Clement A, Filhol-Blin E, Richard N, Berdah L, Roulland S, Rice GI, Bondet V, Duffy D, Sileo C, Ducou le Pointe H, Begueret H, Coulomb A, Neven B, Amselem S, Crow Y, Nathan N. Use of ruxolitinib in COPA syndrome manifesting as life-threatening alveolar haemorrhage. *Thorax*. 2020;75(1):92-95. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-213892.
41. Lepelley A, Martin-Niclós MJ, Le Bihan M, Marsh JA, Ugenti C, Rice GI, Bondet V, Duffy D, Hertzog J, Rehwinkel J, Amselem S, Boulisfane-El Khalifi S, Brennan M, Carter E, Chatenoud L, Chhun S, Coulomb l'Hermine A, Depp M, Legendre M, Mackenzie KJ, Marey J, McDougall C, McKenzie KJ, Molina TJ, Neven B, Seabra L, Thumerelle C, Wislez M, Nathan N, Manel N, Crow YJ, Frémond ML. Mutations in COPA lead to abnormal trafficking of STING to the Golgi and interferon signaling. *J Exp Med*. 2020;217(11):e20200600. Doi: 10.1084/jem.20200600.
42. Nogee LM. Interstitial lung disease in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017;22(4):227-233. Doi: 10.1016/j.siny.2017.03.003.
43. MacMahon HE. Congenital alveolar dysplasia of the lungs. *Am J Pathol*. 1948;24(4):919-931.
44. Janney CG, Askin FB, Kuhn C. Congenital alveolar capillary dysplasia an unusual cause of respiratory distress in the newborn. *Am J Clin Pathol*. 1981;76(5):722-727. Doi: 10.1093/ajcp/76.5.722.
45. Kozłowska Z, Owsiańska Z, Wroblewska JP, Kałużna A, Marszałek A, Singh Y, Mroziński B, Liu Q, Karolak JA, Stankiewicz P, Deutsch G, Szymankiewicz-Bręborowicz M, Szczapa T. Genotype-phenotype correlation in two Polish neonates with alveolar capillary dysplasia. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):320. Doi: 10.1186/s12887-020-02200-y.
46. Kitano A, Nakaguro M, Tomotaki S, Hanaoka S, Kawai M, Saito A, Hayakawa M, Takahashi Y, Kawasaki H, Yamada T, Ikeda M, Onda T, Cho K, Haga H, Nakazawa A, Minamiguchi S. A familial case of alveolar capillary dysplasia with misalignment of the pulmonary veins: the clinicopathological features and unusual glomeruloid endothelial proliferation. *Diagn Pathol*. 2020;15(1):48. Doi: 10.1186/s13000-020-00972-6.
47. Langston C, Dishop MK. Diffuse lung disease in infancy: a proposed classification applied to 259 diagnostic biopsies. *Pediatr Dev Pathol*. 2009;12(6):421-437. Doi: 10.2350/08-11-0559.1.
48. Barnett CP, Nataren NJ, Klingler-Hoffmann M, Schwarz Q, Chong CE, Lee YK, Bruno DL, Lipsitt J, McPhee AJ, Schreiber AW, Feng J, Hahn CN, Scott HS. Ectrodactyly and Lethal Pulmonary Acinar Dysplasia Associated with Homozygous FGFR2 Mutations Identified by Exome Sequencing. *Hum Mutat*. 2016;37(9):955-963. Doi: 10.1002/humu.23032.
49. Szafranski P, Coban-Akdemir ZH, Rupps R, Graziosi S, Wensley D, Jhangiani SN, Popek E, Lee AF, Lupski JR, Boerkoel CF, Stankiewicz P. Phenotypic expansion of TBX4 mutations to include acinar dysplasia of the lungs. *Am J Med Genet A*. 2016;170(9):2440-2444. Doi: 10.1002/ajmg.a.37822.
50. Jourdan-Voyen L, Touraine R, Masutti J et al. Phenotypic and genetic spectrum of alveolar capillary dys-

plasia: a retrospective cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105(4):387-392. Doi: 10.1136/archdis-child-2019-317121.

51. Alturkustani M, Li D, Byers JT, Szymanski L, Parham DM, Shi W, Wang LL. Histopathologic features of alveolar capillary dysplasia with misalignment of pulmonary veins with atypical clinical presentation. *Cardiovasc Pathol.* 2021; 50:107289. Doi: 10.1016/j.carpath.2020.107289.

52. Kröner C, Wittmann T, Reu S et al. Lung disease caused by ABCA3 mutations. *Thorax.* 2017;72(3):213-220. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-208649.

53. Cunningham S, Jaffe A, Young LR. Children's interstitial and diffuse lung disease. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019;3(8):568-577. Doi: 10.1016/S2352-4642(19)30117-8.

54. Griese M. Pulmonary alveolar proteinosis: a comprehensive clinical perspective. *Pediatrics.* 2017;140(2):e20170610. Doi: 10.1542/peds.2017-0610.

55. McCarthy C, Kokosi M, Bonella F. Shaping the future of an ultra-rare disease: unmet needs in the diagnosis and treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2019;25(5):450-458. Doi: 10.1097/MCP.0000000000000601.

56. Kirjavainen T, Souminen J, Lohi J, Marteoius L. Childrens interstitial lung disease: Multidetector computed tomography patterns and correlation between imaging and histopatology. *Eur J Radiol.* 2023;165:110886. Doi: 10.1016/j.ejrad.2023.110886.

### Информация об авторах

**Ильина Наталья Александровна** – д-р мед. наук, профессор кафедры лучевой диагностики, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет

им. И. И. Мечникова» МЗ РФ; врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0003-2657-8778, e-mail: ilyina-natal@mail.ru.

**Прусакова Ксения Владимировна** – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-3934-6290, e-mail: ksenya.rush@mail.ru.

**Алексеева Анна Леонидовна** – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0003-2657-8778, e-mail: anhen81@mail.ru.

### Authors information

**Ilyina Natalia A.** – MD, Professor, Radiology Diagnostics Department, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov; Radiologist, Department of Diagnostic Radiology, Saint Petersburg children's municipal multi-specialty clinical center of high medical technology, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0003-2657-8778, e-mail: ilyina-natal@mail.ru.

**Prusakova Ksenya V.** – Radiologist of the Department of Diagnostic Radiology, Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-3934-6290, e-mail: ksenya.rush@mail.ru.

**Alekseeva Anna L.** – Pathologist, Pathological Anatomy Department, Children's City Multidisciplinary Clinical Specialized Center of High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0003-2657-8778, e-mail: anhen81@mail.ru.