

УДК:6/6.24-002.16/.17-007.15-039.42-053.2(048.8)

Е.Н. Охотникова, Т.Н. Ткачева, О.И. Горбатюк

Интерстициальные заболевания легких у детей (обзор иностранной литературы)

Часть 2. Интерстициальные заболевания легких у детей старше двух лет и их дифференциальная диагностика

Национальна академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.3(75):19-25; doi10.15574/SP.2016.75.19

Обзор посвящен достижениям детской пульмонологии за последние 10 лет. Приводится информация о классификации интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) у детей, о подходах к диагностике, клинической картине и тактике лечения некоторых нозологических единиц. Особое внимание уделяется новым клиническим формам, характерным для детей младше двух лет. Статья состоит из трёх частей. В 1-й ее части даются классификационные подходы и описываются отдельные нозологические единицы ИЗЛ, которые встречаются преимущественно у младенцев; 2-я часть посвящена заболеваниям детей старшего возраста (от 2-х до 18 лет), в клинике которых имеется хронический легочной паренхиматозный процесс; в 3-й части приводится информация о методах и подходах к диагностике, а также стратегия лечения.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, дети, классификация, диагностика, лечение.

Все интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) у детей старше двух лет можно разделить на три большие группы [5].

В 2008 году рабочей группой ERS был проведен анализ [7] 131 случая ИЗЛ детей всех возрастных категорий. При диагностике исключительно на биопсию не полагались. Из этой когорты были исключены иммунодефициты. Идиопатическая интерстициальная пневмония (ИИП) была диагностирована в 46 (35%) случаях, хроническая инфекция – в 19 (14,5%) и ИЗЛ известной этиологии – в 51 (39%), среди которых наиболее часто встречались гиперсенситивный пневмонит и аспирационный синдром. В 2007 году G.H. Deutsch et al. [9] в США опубликовали результаты 101 биопсии легких детей с ИЗЛ в возрасте 2–18 лет. Средний уровень иммунитета наблюдался у 34%; инфекции и постинфекционные состояния были диагностированы у 16% и только у 8% были обнару-

жены младенческие формы заболеваний, включая поздно проявляющиеся нарушения системы сурфактанта.

Как видно из таблицы 1, большое количество патологических причин может привести к прогрессирующему паренхиматозному повреждению легких. Следовательно, диагностический поиск должен быть проведен согласно частоте встречаемости этих заболеваний, т.е. 1) нужно исключить воздействия внешней среды, приводящие к ИЗЛ (инфекционные, токсические, аллергические, лекарственно индуцированные и радиационные нарушения); 2) исключить системные заболевания, ассоциированные с ИЗЛ; 3) рассмотреть возможность первичных нарушений альвеолярной структуры, ассоциированных с ИЗЛ; 4) учесть возможность ИЗЛ, которые могут иметь пролонгированное течение (от периода младенчества и до более старшего возраста, включая подростковый).

Таблица 1

Группы ИЗЛ, встречающиеся у детей старше двух лет

Категория chILD	Пример
chILD известной этиологии	<ul style="list-style-type: none"> - Инфекционные или постинфекционные нарушения - Токсические или аллергические ингаляции - Лекарственно индуцированные нарушения - Радиационные нарушения - Онкологические и лимфопролиферативные заболевания - Генетические нарушения - Дегенеративные заболевания
chILD, связанные с другими состояниями	<ul style="list-style-type: none"> - Диффузные заболевания соединительной ткани - Воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунный гепатит - Гистиоцитоз - Органная недостаточность (почечная, сердечная) - Саркоидоз - Болезнь «Трансплантат против хозяина» - Веноокклюзивная болезнь легких - Врожденные ошибки метаболизма; заболевание накопления липидов - Иммунодефициты
Первичные легочные нарушения неизвестной этиологии	<ul style="list-style-type: none"> - Десквамативная интерстициальная пневмония - Лимфоцитарная интерстициальная пневмония - Неспецифическая интерстициальная пневмония - Облитерирующий бронхиолит с организующей пневмонией - Альвеолярный геморрагический синдром - Легочной альвеолярный протеиноз - Легочные инфильтраты с эозинофилией - Пульмонологические лимфатические нарушения - Легочной микролитиаз

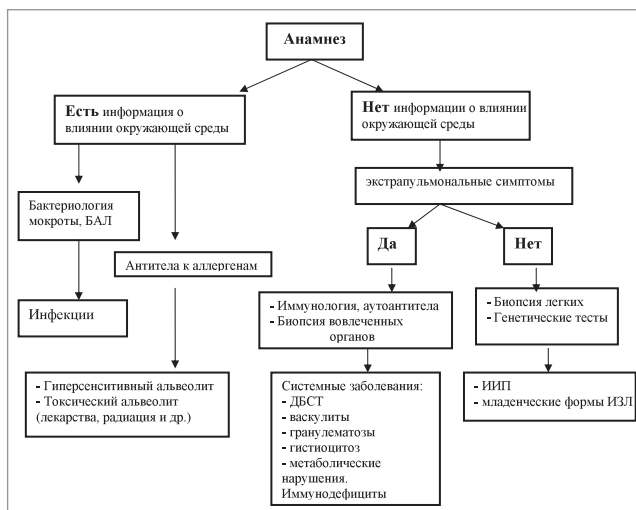


Схема 1. Пошаговый подход к определению клинической формы диффузного паренхиматозного заболевания легких у детей [7]

Пошаговый диагностический подход приведен на схеме 1. После того, как диагноз ИЗЛ установлен на основании клинических, радиологических и функциональных тестов, необходимо проанализировать анамнез с учетом возможного влияния факторов окружающей среды с целью исключения аллергических и токсических альвеолитов, хронических инфекций. Следующий шаг фокусируется на поиске системного заболевания, в клинике которого имеется ИЗЛ, ориентируясь на наличие клинико-инструментальных экстрапульмональных проявлений. В таких ситуациях дополнительные исследования должны включать определение конкретных сывороточных антител и, возможно, проведение биопсии тканей других органов, вовлеченных в патологический процесс. На этом этапе исключают врожденные и приобретенные иммунодефициты. Наконец, после исключения этих двух групп причин, в случае ограничения заболевания только патологией легких, можно обсуждать проведение биопсии легких или генетического тестирования.

Диффузные паренхиматозные заболевания легких, связанные с воздействием окружающей среды

Важно отметить, что заболевания, связанные с экспозицией факторов внешней среды, недооцениваются в детском возрасте. Одной из причин гиподиагностики является более низкий уровень знаний и опыта выявления этой патологии у педиатров.

1. Гиперсенситивный пневмонит (НР) [5,7,9]

Гиперсенситивный пневмонит является иммунной реакцией клеток к ингаляционным антигенам (аллергенам) у восприимчивых лиц. У детей НР часто связан с воздействием домашних антигенов, а также с некоторыми хобби. Наиболее часто НР встречается среди любителей птиц, у людей, живущих в сырых помещениях или подвергающихся влиянию химических испарений. Заболевания легких заводчиков птиц вызываются воздействием гликопротеинов, находящихся в птичьих экскрементах и на перьях. Заболевания легких, связанные с повышенной влажностью (ассоциированные с работой кондиционера, фонтана, в условиях подвальных помещений), вызваны, главным образом, свободно живущими амебами и нематодами, а также бактериями и грибами. Химические ингаляции могут возникать в результате испарения красок и пластиков. Вещества с низкой молекулярной массой вступают в реакцию с белками в дыхательных путях, формируя полные антигены.

Если имеется положительный анамнез экспозиции, необходимо провести тесты, позволяющие измерить уровень загрязнения окружающей среды и интерпретировать результаты экспертами экологической медицины.

Так как НР считается болезнью взрослых, то у детей это состояние часто диагностируется поздно — на хронической стадии заболевания в результате длительной экспозиции низких уровней ингаляционных антигенов. У детей могут развиваться скрытые воспалительные реакции в интерстиции легких без заметных симптомов в течение нескольких месяцев.

Клиническая картина в классической форме представлена непродуктивным кашлем, одышкой, недомоганием, астенией, иногда цианозом. Нарушения функции легких не являются специфическими и представлены рестриктивными нарушениями, характерными для всей группы ИЗЛ. КТВР-признаки варьируют от картины «матового стекла», преимущественно в средних и верхних долях, до помутнений с признаками «воздушных ловушек». Лабораторные тесты должны быть сосредоточены, главным образом, на поиске сывороточных преципитирующих IgG-антител против повреждающего антигена. Однако эти антитела не считаются значимыми для диагностики, так как они наблюдаются только в 50% образцов сыворотки крови у бессимптомных пациентов, подверженных воздействию фактора. Исследование клеточного состава БАЛ показывает увеличение лимфоцитов, часто более 50%, с уменьшением соотношения CD4/CD8, но у детей, в отличие от взрослых, это соотношение может быть в пределах нормы. Гистологическая оценка легочной ткани, как правило, не является необходимой для диагностики НР.

В настоящее время нет диагностического теста, который является патогномичным для НР. Наиболее значим в диагностике подробный анамнез возможного воздействия окружающей среды. Другими диагностическими критериями являются: положительные преципитирующие антитела к причинному антигену (IgG); повторные эпизоды симптомов, возникающие через 4–8 часов после воздействия антигена; появление диффузных инфильтратов в паренхиме легких по данным КТВР; в БАЛ — клеточная картина лимфоцитарного альвеолита и увеличение CD8+ Т-клеток.

2. Воздействия лекарственных средств и излучения [7]

Препараты, используемые при воспалительных или онкологических заболеваниях у детей, могут привести к ИЗЛ. Они включают в себя противовоспалительные средства (например, аспирин, Eтанерсепт), иммуносупрессивные и химиотерапевтические агенты (например, азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид), антибиотики, сердечно-сосудистые средства и для подростков — наркотики. Нет четких клинических, рентгенологических или патологических характеристик этих воздействий, и диагноз, как правило, устанавливается на основании информации о приеме пациентом конкретного лекарственного средства, по времени экспозиции соответствующей возможности развития болезни и исключению других причин ИЗЛ. Лечение основывается на отмене этого лекарственного средства и назначении кортикостероидов.

Радиологические методы лечения в детской онкологии также могут приводить к ИЗЛ. Пациенты, подвергающиеся терапии в течение шести месяцев, как правило, имеют рентгенографические нарушения в виде «матового стекла» как радиационно-облученных, так и не облученных тканей.

Таблица 2

Клинические и серологические особенности отдельных ЗСТ

Клиническая форма ЗСТ	Клинические признаки	Серологические признаки	HLA-принадлежность
Ревматоидный артрит	Артралгии Артриты	RF IgM, IgA Anti-CCP, anti-keratin	HLA-DK SE
Системный склероз	Склеродермия	ANA-SSc, SCL-70 Anti-centromere Anti-topoisomerase 1 Anti-RNA polymerase	HLA-DK3 HLA-DPB1
СКВ	Кожные сыпи Артрит Гломерулонефрит	ANA, SSA, SSB, Anti-native DNA Anti-nucleosome Anti-Sm, anti-RNP Anti-ribosome, CIC	
Шегрен-синдром	Ксеростомия Ксерофтальмия	ANA, SSA, SSB, RF Anti-RNP	
Дерматомиозит	Мышечная слабость Кожные высыпания	ANA, Anti-Jo-1 Anti-MI-2, anti-SRP C-ADM-140	
Анкилозирующий спондилит	Костные анкилозы		HLA-B27
Смешанное ЗСТ		Anti-U1-RNP	
Системные васкулиты			
Гранулематоз Вегенера	Синусит Гломерулонефрит	c-ANCA PR3	
Чарджа–Стросса синдром	Астма	p-ANCA	
Микроскопический полиангиит	Гломерулонефрит Синусит Кожные проявления	p-ANCA	
Синдром Гудпасчера	Гломерулонефрит	Anti-GMB	HLA-DRB1*1501
Синдром Шенлейн–Геноха	Гломерулонефрит Пурпура	IgA deposition	HLA-DRB1
Криоглобулин-васкулит	Кожные проявления Гепатит Гломерулонефрит	cryoglobulin	

3. Связь между употреблением табака и ИЗЛ плохо изучена у детей, как и пассивное курение, в отличие от хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Системные заболевания, связанные с ИЗЛ [5,6,7,14]

Заболевания соединительной ткани (ЗСТ) представляют собой гетерогенную группу иммунологически опосредованных воспалительных заболеваний. Их происхождение многофакторное с генетическими, конституционными и экологическими элементами.

Соединительная ткань состоит из двух основных структурных белков — эластина и коллагена. Для каждого вида тканей характерны различные типы белков коллагена. Многие ЗСТ являются следствием извращенной деятельности иммунной системы. Легочные повреждения при ЗСТ могут включать в себя как сосудистый, так и интерстициальный компоненты. Важно отметить, что ИЗЛ может быть первым проявлением ЗСТ, иногда в течение многих месяцев или лет.

Наиболее частыми заболеваниями детского возраста из группы ЗСТ являются: ревматоидный артрит, системный склероз и системная красная волчанка. Среди прочих форм встречаются: синдром Шегрена, дерматомиозит и полимиозит, анкилозирующий спондилит, смешанное заболевание соединительной ткани. Таблица 2 содержит информацию о клинических и серологических особенностях отдельных форм ЗСТ.

Пулмонологические проявления детских ревматологических заболеваний:

СКВ — заболевания плевры, диффузное альвеолярное повреждение.

Дерматомиозит — облитерирующий альвеолит, легочной фиброз, диафрагмальная слабость.

Склеродермия — легочной фиброз, типичный паттерн неспецифической интерстициальной пневмонии, легочная гипертензия, внелегочная рестрикция из-за утолще-

ния грудной клетки, аспирация из-за нарушения моторики пищевода.

ЮХА — диффузные легочные повреждения, легочной фиброз.

Легочные васкулиты

Легочные васкулиты являются васкулопатиями преимущественно мелких сосудов (артериолы, венулы и капилляры). Васкулопатии больших и средних сосудов (например, болезнь Кавасаки, узелковый полиартериит) лишь изредка формируют патологию легких.

Гранулематоз Вегенера (ГВ) является редким заболеванием неизвестной этиологии. Встречается чаще у взрослых с распространенностью около 2,75 случаев/млн/год. Как детская патология встречается, в основном, у подростков со средним возрастом 14,2 года (4–17 лет). Заболевание характеризуется воспалением в различных тканях за счет васкулита мелких сосудов. У детей проявляется комбинацией гломерулонефрита и заболеванием верхних и нижних дыхательных путей. Большинство пациентов имеют сANCA антитела и повышение СОЭ. Нарушения верхних дыхательных путей (синуситы и носовые кровотечения) наблюдаются у трети пациентов и были наиболее частым презентующим симптомом. Более половины детей имели легкие проявления, и только некоторые нуждались в вентиляционной поддержке с положительным давлением на вдохе. Диагноз основан на сочетании симптомов и биопсии пораженной ткани, для которой характерны некротический гранулематозный васкулит и отсутствие признаков инфекционной этиологии. Диагноз подтверждается выявлением антител ANCA, PR3.

Синдром Чарджа–Стросса является гранулематозным аллергическим васкулитом мелких сосудов. Причина этого заболевания неизвестна, но аутоиммунная реакция очевидна, так как для этого состояния характерна гипергаммаглобулинемия, повышенный уровень IgE

и р-ANCA. Диагноз базируется на доказательствах васкулита по данным биопсии легких (экстравазкулярная эозинофилия) и следующих критериев: от умеренной до тяжелой астмы, эозинофилии крови (не менее 10%) и летучих легочных инфильтратов на КТ. В литературе описано 29 педиатрических случаев с вовлечением легких в 72%.

Синдром Гудпасчера представляет собой редкий васкулит неизвестной этиологии, который относится к группе некротизирующих гранулематозов. Для него характерны быстро прогрессирующая почечная недостаточность за счет отложения антигломерулярных антител (АГА) на базальных мембранах и хронический легочной геморрагический синдром. В клинике наблюдается анемия, кровохарканье, гломерулонефрит с нефритическим синдромом. Существуют доказательства, что генетика играет в этой патологии важную роль. У пациентов с болезнью Гудпасчера чаще, чем в остальной популяции, встречается HLA-DRB1 принадлежность.

Гранулематозные болезни [7]

Гранулематозные расстройства характеризуются наличием гранул, в которых преобладают мононуклеарные клетки. Гранулемы формируются в результате повреждения тканей широким спектром веществ, включая микроорганизмы, антигены, химические и лекарственных средства. В других ситуациях, включая саркоидоз, этиологические факторы остаются не выясненными.

Саркоидоз представляет собой хроническое воспалительное заболевание, при котором гранулематозное воспаление может развиваться во многих органах, главным образом в легких. Его причина остается неясной и, скорее всего, включает в себя экологические и эндогенные факторы организма пациента. Настоящая патогенетическая концепция заключается в том, что до сих пор не известные стимулы активируют находящиеся в покое Т-клетки и макрофаги, что приводит к рекрутингу и активации мононуклеарных клеток и, как следствие, образованию гранул в тканях ТБД и легочной паренхимы (альвеолиту, а в некоторых случаях — интерстициальному фиброзу легких). Саркоидоз сравнительно редко встречается у детей. Его диагноз основывается на сочетании клинических и рентгенологических особенностей с гистологическими находками неказеозных гранул при отсутствии других известных причин их формирования.

Заболеемость и распространенность саркоидоза зависит от возраста, расы и географического локализации. Хотя имелись редкие сообщения о маленьких пациентах, среди которых были и младенцы, все же большинство случаев — это дети предподросткового и подросткового возраста. Данные национального реестра Дании [11] за период 1979–1994 г. свидетельствуют о 81 пациенте с саркоидозом в возрасте ≤ 16 лет. Расчетная заболеваемость составила 0,29 на 100.000 в год. У детей ≤ 4 лет заболеваемость составляла 0,06 и постепенно увеличивается до 1,02 среди детей в возрасте 14–15 лет. В литературе сообщается о выраженном расовом различии в заболеваемости и распространенности саркоидоза, в частности эта патология более распространена среди афроамериканцев. Также число вовлеченных в патологический процесс органов было выше у афроамериканцев, нежели у детей белой расы.

Клиническая картина зависит от количества вовлеченных в патологический процесс органов и систем, неспецифична и часто менее очевидна, чем у взрослых. В докладе ученых из Дании самыми распространенными симптомами названы астения, потеря веса и лихорадка.

Среди клинических симптомов преимущественно встречались: дыхательная недостаточность, увеличение лимфатических узлов, кожные проявления, офтальмологические симптомы и нарушения центральной нервной системы. Прогноз также отличался: он был менее благоприятным. У младших детей наблюдалось более тяжелое течение и более распространенные полиорганные нарушения.

В 10% случаев рентгенограммы ОГК были нормальными, в 71% наблюдалась билатеральная внутригрудная лимфаденопатия, 8% детей имели паренхиматозные поражения и только один пациент имел III стадию заболевания. Необратимого фиброза легких в этой серии исследований не было. Нарушения функции легких происходило по рестриктивному типу и сопровождалось снижением диффузионной способности. БАЛ документировал лимфоцитарный альвеолит с увеличенным отношением CD4/CD8, в крови фиксировали повышение уровня ангиотензин-превращающего фермента.

Другие гранулематозные болезни у детей [7]

Рецидивирующие бактериальные и грибковые инфекции являются основными проявлениями **хронической гранулематозной болезни (ХГБ)**, которая относится к группе неказеозных гранулематозов и связана с нарушением функции нейтрофилов. Наиболее частыми причинами локальных гнойно-воспалительных процессов были: патогенный золотистый стафилококк, *Aspergillus*, *Burkholderia cepacia* и кишечные грамотрицательные бактерии. Легочные поражения включают обширную инфильтрацию легочной паренхимы и грудную лимфаденопатию. Необходимо проводить дифференциальный диагноз с саркоидозом и туберкулезом, так как в некоторых ситуациях равномерное распределение гранулематозных поражений легких на рентгенограммах может быть схожим с проявлениями миллиарного туберкулеза.

Гистиоцитоз Лангерганса. Клетки Лангерганса являются дифференцированными клетками моноцитарно-макрофагальной линии, которые функционируют как антиген-презентирующие клетки. Причины экспансии популяцией клеток Лангерганса неизвестны; у взрослых ее связывают с курением сигарет. В большинстве случаев гистиоцитоз Лангерганса наблюдается у детей в возрасте 1 и 15 лет, обычно с поражением плоских костей (80%), включая череп. Инфильтрация плоских костей производит «синдром пробойника» на рентген-исследовании, что может привести к разрушению их без видимых причин травматизма. При гистиоцитозе Лангерганса в патологический процесс вовлекаются различные органы — костный мозг, печень, селезенка, лимфатические узлы, тимус, кожа, кости, ЖКТ и легкие. Тем не менее, заболевание легких может быть изолированной проблемой. Это наблюдается, главным образом, у маленьких пациентов. Оно может быть причиной спонтанного пневмоторакса.

Дети с легочными проявлениями гистиоцитоза отличаются вариабельностью клинической картины. Она может быть бессимптомной или проявляться неспецифическими симптомами, такими как непродуктивный кашель и одышка. КТВР грудной клетки является достаточно чувствительным инструментом для диагностики. Сочетание диффузных неправильной формы кистозных пространств с небольшими перибронхиальными узелковыми затемнениями, преимущественно в средних и верхних долях, должно наводить на мысль о легочном гистиоцитозе Лангерганса. Другие нарушения представлены помутнениями по типу «матового стекла». Наличие уве-

Таблица 3

Классификация ИИП [13]

Основные	Редкие
Идиопатический легочной фиброз	Лимфоцитарная интерстициальная пневмония
Неспецифическая интерстициальная пневмония	Плевропаренхиматозный фиброэластоз
Криптогенная организующая пневмония	
Острая интерстициальная пневмония	
Респираторный бронхиолит с интерстициальной болезнью легких	
Десквамативная интерстициальная пневмония	

личенного числа клеток Лангерганса в БАЛ (определяются путем окрашивания с антителами против CD1a) более чем 5% также указывает на легочной гистиоцитоз. Гистологическая картина соответствует клеточному повреждению по типу узелков, которые имеют смешанный клеточный состав с преобладанием клеток Лангерганса, среди эозинофилов, лимфоцитов, плазматических клеток, фибробластов и пигментных альвеолярных макрофагов.

Диффузное паренхиматозное повреждение неизвестной этиологии [5,13]

В 2013 году эксперты ATS и ERS из числа пульмонологов, радиологов и патологов сформулировали Международный Консенсус, который установил новые стандарты классификации ИИП у взрослых. Эта классификация основана на гистологических, клинко-радиологических паттернах (табл. 3).

Респираторный бронхиолит описан у курящих взрослых, остальные интерстициальные пневмонии встречаются и у детей.

Патологоанатомические диагностические критерии десквамативной ИП и *неспецифической ИП (НИП)* являются общими для детей и взрослых. Эти гистологические находки у детей должны побуждать к генетическому исследованию на аномальные белки сурфактанта. Неспецифическая ИП наиболее часто встречается среди всех клинических случаев ИЗЛ с различными факторами воздействия, хотя зачастую имеет неизвестную этиологию. У взрослых НИП имеет лучший прогноз, чем острая ИП. Гистологическая картина НИП представляет собой смесь воспаления и фиброза, поэтому подразделяется на клеточный и фиброзирующий варианты. У пациентов, имеющих клеточный гистологический паттерн, ответ на стероидную терапию лучше, и она разрешается полностью, в отличие от тех, которые имеют фиброз, прогрессирующий до конечной стадии болезни.

Криптогенная организующая пневмония (первично названная облитерирующий бронхиолит с организующей пневмонией) была описана у детей как изолированный феномен или в связи с астмой, инфекцией или реакцией на лекарство, химиотерапию, трансплантацию костного мозга, с аутоиммунными нарушениями и даже при муковисцидозе. Прогноз обычно хороший на фоне ГКС-терапии.

Острая интерстициальная пневмония — редкая форма у детей. Некоторые случаи в последствии оказались мутациями генов сурфактантных протеинов. Современное патологоанатомическое исследование 25 случаев *chILD* в Королевском госпитале Лондона не обнаружило ни одного случая с гистологическими признаками ОИП. Прогноз у взрослых с ОИП плохой, и большинство пациентов не пережили 5-летний период. Дети чаще живут значительно дольше и имеют непрогрессирующее течение,

поэтому предполагается, что они не имели ОИП. Эти находки ставят под сомнение существование ОИП у детей.

Положение международного консенсуса (2013 года) утверждает, что обычная ИП была характерной для пациентов с клиническим диагнозом «*Идиопатический легочной фиброз*» (ИЛФ), поэтому была убрана из классификации. В литературе есть сведения о свыше 100 случаях легочного фиброза у детей, однако очаги фибробластов в биоптатах легких не были обнаружены.

Десквамативная и лимфоцитарная ИП у детей встречаются, хотя они остаются достаточно редкими формами. В отличие от взрослых, ДИП и ЛИП у детей не связаны с курением. ЛИП чаще наблюдается у детей с иммунными дефектами (ВИЧ-инфицированные) и нарушениями соединительной ткани.

Специфические состояния [7]

Легочной альвеолярный микролитиаз — это состояние с аутосомно-рецессивным типом наследования и характеризуется медленным формированием микролитов в интраальвеолярном пространстве. Особенно часто оно встречается среди турков. Хотя эта патология характерна для взрослых, но описаны случаи и у детей. Клиническое течение может быть очень вялым. Возможной причиной заболевания может быть мутация в гене SLC34A2. Лечение неизвестно. Гидроксиапатит, который ингибирует образование эктопичных кальцификатов, неэффективен. Один случай лечения лаважем ТБД большими объемами не имел успеха. Хотя недавние генетические исследования показывают, что изучение фосфатного метаболизма может быть более интересным и полезным.

Легочной геморрагический синдром [5]

Причины диффузного легочного геморрагического синдрома с альвеолярным капилляритом:

- грануломатоз Вегенера;
- системный некротический васкулит (микроскопический васкулит);
- смешанное заболевание соединительной ткани;
- синдром Бехчета (может быть и большое сосудистое кровотечение);
- пурпура Шонлей—Геноха;
- синдром Гудпасчера;
- нефрит с/без иммунокомплексной болезни.

Они могут протекать остро, уподобляясь острому дистресс-синдрому с тяжелой гипоксемией и обширным альвеолярным заполнением или хроническим гемофтизом и анемией. У маленьких детей идиопатическое легочное кровотечение может начинаться железодефицитной анемией скорее, чем гемофтизом, и анемия может отвечать на терапию железом.

При проведении дифференциальной диагностики необходимо исключить:

- вторичный геморрагический синдром (легочную венозную гипертензию);
- локальные анатомические аномалии (бронхоэктазы или легочные артериовенозные мальформации);
- легочной капиллярит, который ассоциирован с системными заболеваниями;
- другие геморрагические синдромы без капиллярита.

R. Ferlinz (1974) определяет дифференциальный ряд заболеваний, для которых характерен гемофтиз, таким образом: хронический трахеобронхит, туберкулез, рак легкого, аденомы бронха, бронхоэктазы, лобарные пневмонии, инфаркт легкого, все формы геморрагического диатеза, аспергилломы, застойное легкое, синдром Гудпасчера, синдром Вегенера, узелковый периартериит,

пневмокониозы, легочный эндометриоз, кисты легкого, «сотовое» легкое, идиопатический легочный гемосидероз.

Одной из причин легочного кровотечения могут быть болезни органов кровообращения. Обильное кровотечение при митральных стенозах обусловлено гипертензией малого круга кровообращения и разрывом расширенных бронхиальных вен; при аневризмах аорты — перфорацией в трахею и главные бронхи, чаще левый. Рецидивирующие легочные кровотечения присущи врожденным порокам сердца с дефектом перегородки, комплексу Эйзенменгера.

Когда эти нозологические единицы исключены, диагнозом исключения является идиопатическое легочное кровотечение (IPH). Неонатальные легочные кровотечения не являются проявлением *chILD*. Ранее считалось, что это связано с антимолочными антителами класса IgD и что исключение молока из диеты ребенка приносило пользу. В настоящее время считается, что уровень этих антител не высок, и исключение молока из диеты не приносит ощутимой пользы.

Диффузные легочные геморагии могут быть заподозрены на КТВР и подтверждены БАЛ и/или биопсийными находками сидерофагов. Следует подчеркнуть, что сидерофаги не являются специфичным признаком для IPH. В несложных случаях хирургическая легочная биопсия может быть необязательной, но если подозревается капиллярит или имеет место плохой ответ на лечение, то проведение биопсии является актуальным.

Лечение IPH не имеет доказательной базы. Продолжают использовать пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 500 мг/м² в течение трех дней ежемесячно в течение шести месяцев с дальнейшим приемом внутрь кортикостероидов или гидрохлорокина. Если этот подход

не имеет эффекта, то рассматривается назначение цитотоксической терапии.

Прогноз должен быть осторожным, но описаны случаи длительной ремиссии. Лечение следует медленно отменять, если нет явного кровотечения в течение двух-трех лет и нет сидерофагов в БАЛ.

Реактивные лимфоидные нарушения легких, похожие на *chILD* [5]

Это целый спектр заболеваний, который включает, с одной стороны, лимфоцитарную интерстициальную пневмонию (ЛИП), с другой — легочную лимфому. Фолликулярный бронхолит характеризуется наличием бронхоцентрических лимфоидных фолликулов, а ЛИП — более диффузное состояние. Фолликулярный бронхолит может быть заподозрен по КТ-признакам и быть классифицирован как острый, подострый или в периоде разрешения. Фолликулярный бронхолит или, особенно, ЛИП могут быть связаны с иммунодефицитами, поэтому эти дети должны быть осмотрены иммунологом.

Аутоиммунные заболевания являются другой причиной этих состояний. В-клеточная инфильтрация является особенностью этого процесса, но механизм ее остается не до конца изученным.

Прогноз зависит от заболевания, лежащего в основе. Идиопатические случаи фолликулярного бронхолита имеют хороший прогноз (возможно несколько хуже у детей, чем у взрослых) и, как правило, разрешаются со временем.

Лимфоцитарную интерстициальную пневмонию, особенно находящуюся в краевой зоне легких, необходимо дифференцировать с лимфомой, исходящей из лимфоидной ткани слизистых оболочек, но это состояние очень редко встречается у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). American Thoracic Society / European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 165. — P. 277—304.
2. 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. — Vol. 188, Iss. 3. — P. 376—394.
3. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease / Meyer K. C., Raghu G., Baughman R. P. [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 185 (9). — P. 1004—1014.
4. An official European Respiratory Society / American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features: *ERJ Express*. Published on July 9, 2015.
5. Bush A. Pediatric Interstitial lung diseases / A. Bush, A. G. Nicholson // *Eur. respir. Mon.* — 2009. — Vol. 48. — P. 319—364.
6. Chronic interstitial lung diseases in children / Maria Aparecida Soares de Souza Paiva [et al.] // *J. Bras. Pulmon.* — 2009. — Vol. 35 (8). — P. 792—803.
7. Clement A. Interstitial lung diseases in children / A. Clement, N. Nathan, R. Eraund // *Orphanet Journal of Rare Diseases.* — 2010. — Vol. 5. — P. 22.
8. Clement A. Interstitial lung diseases in infants and children / A. Clement, E. Eber // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol. 31 (3). — P. 658—66.
9. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme / Deutsch G. H., Young L. R., Deterding R. R. [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 176 (11). — P. 1120—8.
10. Fan L. L. Pediatric interstitial lung disease: children are not small adults / L. L. Fan, C. Langston // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 165 (11). — P. 1466—7.
11. Hoffman A. L. Children sarcoidosis in Denmark 1979—1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children / A. L. Hoffman, N. Milman, K. F. Byg // *Acta Paediatr.* — 2004. — Vol. 93. — P. 30—6.
12. Katrenstein A. L. Idiopathic pulmonary fibrosis; clinical relevance of pathologic classification / A. L. Katrenstein, J. L. Myers // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 157 (94 Pt 1). — P. 1301—15.
13. Novel classification of idiopathic interstitial pneumonias: statement of American Thoracic Society / European Respiratory Society // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 188 (6). — P. 733—748.
14. Pediatric Interstitial lung diseases revisited / Leland L., Fan L. L., Deterding R. R., Langston C. // *Pediatric Pulmonology.* — 2004. — Vol. 38. — P. 369—378.

Інтерстиційні захворювання легень у дітей (огляд іноземної літератури). Частина 2. Інтерстиційні захворювання легень у дітей, старших двох років, та їх диференціальна діагностика**О.М. Охотнікова, Т.М. Ткачова, О.І. Горбатюк**

Національна академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

В огляді висвітлюються досягнення дитячої пульмонології за останні 10 років. Наводиться інформація щодо класифікації інтерстиційних захворювань легень (ІЗЛ) у дітей, підходів до діагностики, клінічної картини і тактики лікування деяких нозологічних одиниць. Особлива увага приділяється новим клінічним формам у дітей молодше двох років. Стаття поділена на три частини. У 1-й частині надається матеріал, присвячений класифікаційним підходам та окремим нозологічним одиницям ІЗЛ, які зустрічаються переважно у немовлят; 2-га частина висвітлює захворювання дітей більш старшого віку (2–18 років), у клінічній картині яких є хронічний легеневий паренхіматозний процес; у 3-й частині наводиться інформація щодо методів та підходів до діагностики, а також стратегія лікування.

Ключові слова: інтерстиційні захворювання легень, діти, класифікація, діагностика, лікування.**Interstitial lung diseases in children (Review of Foreign Literature).****Part 2. ILD disease entities, which are found mainly in infants (2–18 years)****O.M. Okhotnikova, T.M. Tkacheva, O.I. Gorbatiuk**

The National Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Interstitial lung disease (ILD) in infants and children comprises a large spectrum of rare respiratory disorders that are mostly chronic and associated with high morbidity and mortality. These disorders are characterized by inflammatory and fibrotic changes that affect alveolar walls. Children with these conditions typically present with tachypnea, crackles, and hypoxemia. Recent advances have been made in the identification of different types of PILD that are unique to infancy. More exciting has been the discovery of genetic abnormalities of surfactant function, now described in both children and adults. Several classifications for ILD have been proposed but none is entirely satisfactory especially in children. The following diagnostic grouping is used to discuss the various causes of paediatric ILD: 1) exposure-related ILD; 2) systemic disease-associated ILD; 3) alveolar structure disorder-associated ILD; and 4) ILD specific to infancy. The present article reviews different types of PILD, current diagnostic approaches, as well as therapeutic strategies. The article is divided into three parts. The first part describes the ILD disease entities, which are found mainly in infants; Part 2 is devoted to the diseases in older children (2-18 years), in which the clinic has a chronic pulmonary parenchymal process; in the third part provides information on the methods and approaches of diagnosis as well as treatment strategies.

Key words: Interstitial lung disease, children, classifications, diagnostics, treatment.**Сведения об авторах:****Охотнікова Елена Николаевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии № 1 НМАПО имени П.Л. Шупика; НДСБ «ОХМАТДЕТ».

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; ул. Черновола, 28/1; тел. (+38044)-236-21-97.

Ткачева Татьяна Николаевна — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрии № 1 НМАПО имени П.Л. Шупика; НДСБ «ОХМАТДЕТ».

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; ул. Черновола, 28/1.

Горбатюк Ольга Игоревна — клин. ординатор каф. педиатрии № 1 НМАПО имени П.Л. Шупика; НДСБ «ОХМАТДЕТ».

Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; ул. Черновола, 28/1.

Статья поступила в редакцию 28.01.2016 г.