

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования "Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Кафедра педиатрии ИПО

Заведующий кафедрой: д.м.н., профессор Таранушенко Т.Е.

Проверил: к.м.н., доцент Педанова Е. А.

Реферат

На тему: «Интерстициальные болезни легких у детей»

Выполнил: врач-ординатор

Ефимовская А.Г.

*лучше воспроизводить
обзоры в журнале
"Периатр" (издательство
Самар-Итербури) №1-2017г.*

г. Красноярск, 2019 год.

*кор
Ледош,
25.03.2019г.
09.04.19г.
см. файл Лед.*

Оглавление

Введение.....	3
Общая характеристика интерстициальных болезней легких.....	3
Гиперчувствительный пневмонит.....	4
Идиопатическая интерстициальная пневмония.....	7
Саркоидоз.....	7
Идиопатический легочный гемосидероз.....	7
Некротизирующие легочные васкулиты.....	8
Лангергансоклеточный гистиоцитоз.....	8
Интерстициальные поражения легких как проявления других заболеваний.....	8
Заключение.....	9
Список литературы.....	10

Введение

Интерстициальные болезни легких — многочисленная гетерогенная группа заболеваний, при которых первично поражается легочный интерстиций. В МКБ-10 отсутствует единая рубрика, охватывающая заболевания, и они представлены в различных подклассах и даже классах. На сегодняшний день известно более 200 интерстициальных болезней легких. Большинство из них относится к категории «редких болезней», имеющих прогрессирующие течение и неблагоприятный исход.

В литературе широко используются различные термины, являющиеся синонимами интерстициальных болезней легких: «диффузные паренхиматозные заболевания легких», «диссеминированные заболевания легких», «гранулематозные болезни легких», «интерстициальный легочный фиброз». В педиатрической практике используется термин «интерстициальная болезнь легких». Четких данных о распространенности указанных заболеваний не имеется, что обусловлено терминологической неоднородностью и отсутствием единой базы регистрации.

Общая характеристика интерстициальных болезней легких

Интерстициальные болезни легких условно разделяют на заболевания с известной этиологией (гиперчувствительный пневмонит, или экзогенный аллергический альвеолит; токсические и лекарственные пневмониты; пневмониты вследствие аспирационного синдрома; интерстициальные болезни, вызванные инфекционными агентами), а также интерстициальные болезни легких с неустановленным этиологическим фактором (идиопатические интерстициальные пневмонии, саркоидоз, идиопатический легочный гемосидероз, лангергансоклеточный гистиоцитоз, различные васкулиты).

Интерстициальные болезни легких детского возраста и взрослых существенно различаются. Некоторые болезни взрослых не встречаются у детей, например идиопатический фиброзирующий альвеолит (обычная интерстициальная пневмония), которым в основном болеют люди старше 50 лет. Вместе с тем ряд интерстициальных болезней легких наблюдается как у взрослых, так и у детей — идиопатические интерстициальные пневмонии: десквамативная интерстициальная пневмония (DIP), неспецифическая интерстициальная пневмония (NSIP), лимфоидная интерстициальная пневмония (LIP). Существуют также формы интерстициальных болезней легких, которые диагностируются исключительно у детей раннего возраста, в том числе новорожденных. К ним, в частности, относятся легочный гликогеноз (инфантильный сотовый интерстициальный пневмонит), нейроэндокринные гиперплазии, различные нарушения, связанные с генетическими дефектами сурфактанта.

Большинство интерстициальных заболеваний легких возникает после какого-либо повреждающего воздействия на дистальные отделы дыхательных путей. Это могут быть экспозиция органической и неорганической пыли, инфекционные агенты, аутоиммунные реакции. Повреждение (или апоптоз), а затем восстановление легочной ткани играют центральную роль в патогенезе интерстициальных болезней легких. В процессе реконструкции нарушается взаимодействие альвеолярных, эпителиальных и мезенхимальных клеток, что может провоцировать патологические реакции, в которые вовлекаются различные медиаторы воспаления: цитокины, эндотелин-1, факторы роста, в том числе трансформирующий фактор роста- β (TGF- β). Отмечена пролиферация

альвеолоцитов II типа, а также фибробластов и их миграция в очаг повреждения. Фиброзное ремоделирование является основным патофизиологическим механизмом при интерстициальных болезнях легких.

Предполагается наличие генетической предрасположенности к избыточному фиброобразованию.

Почти у 10 % больных с интерстициальными болезнями легких заболевание носит семейный характер.

У пациентов с интерстициальными болезнями легких установлено усиление экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли-альфа.

Имеются данные о связи интерстициальных заболеваний легких с нарушением синтеза сурфактантных белков. Как известно, выделяют 4 основных вида сурфактантных белков (SFTP — A, B, C, D). Функция сурфактантных белков заключается в иммуномодуляции и регулировании воспалительного ответа в альвеолах. Уровень SFTP-A и SFTP-D повышается у взрослых больных с интерстициальным легочным фиброзом. Мутации гена *SFTP-B* и *SFTP-C* вызывают тяжелые интерстициальные заболевания легких с высокой смертностью в периоде новорожденности. Мутация гена *ABCA3*, кодирующего трансмембранный перенос веществ через базальную мембрану, приводит к развитию интерстициальной болезни легких, имеющей аутомно-рецессивный тип наследования. Именно эта мутация является наиболее частой причиной данного заболевания у новорожденных, но также может привести к развитию болезни у подростков и молодых людей.

Перспективы молекулярно-биологических исследований сосредоточены на поиске врожденных мутаций, обуславливающих формирование интерстициальных болезней, доказательстве усиления экспрессии генов, определяющих интенсивность фибропролиферативных процессов, а также супрессии или удаления генов, сдерживающих эти процессы.

При всем многообразии форм интерстициальных болезней легких им свойственны некоторые общие клинические, функциональные и рентгенологические проявления. Это, прежде всего, прогрессирующая одышка, преобладание дыхательных расстройств рестриктивного типа, нарушение газообмена и наличие диффузных инфильтратов на рентгенограмме и компьютерной томограмме грудной клетки.

Гиперчувствительный пневмонит

Среди интерстициальных болезней легких, диагностируемых в детском возрасте, особое место занимает гиперчувствительный пневмонит. Первое упоминание о болезни относится к 1713 г., когда итальянский профессор медицины Бернандино Рамаццини описал симптомы болезни у сельскохозяйственных рабочих, связанных с просеиванием и измерением зерна. Длительное время заболевание рассматривалось как профессиональная патология. В последующем стало очевидно, что болезнь развивается не только под воздействием промышленных факторов, но и в результате загрязнения окружающей среды — воздуха, воды, почвы, а также в связи с экологией жилища, содержанием в домашних условиях животных и особенно птиц.

До последнего времени не было единства в определении болезни. Заболевание описывалось под различными названиями: «гиперсенситивный», или «гиперчувствительный»

пневмонит, «экзогенный аллергический альвеолит», «ингаляционные пневмопатии», «интерстициальный гранулематозный пневмонит» и др.

В основе гиперчувствительного пневмонита лежит иммунологически индуцированное воспаление легочной паренхимы, при котором в процесс вовлекаются стенки альвеол и бронхов вследствие неоднократного вдыхания разнообразной органической пыли и других веществ. Наиболее частыми причинами заболевания являются белки животного и растительного происхождения, грибы, простейшие, химические вещества. Самыми значимыми из неблагоприятных факторов домашней среды считаются термофильные актиномицеты, антигены птиц и грибковые антигены.

В детском возрасте гиперчувствительный пневмонит рассматривается как редкое заболевание. В зарубежной литературе за последние 50 лет описано всего 95 случаев гиперчувствительного пневмонита у детей. Однако не исключено, что заболевание встречается чаще, чем диагностируется, поскольку у детей выявление гиперчувствительного пневмонита представляет существенные сложности, требует специальных методов исследования.

В нашей стране наибольший опыт по наблюдению детей с этой болезнью накоплен в клинике пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии (ныне Научно-исследовательский клинический институт педиатрии). Их собственные наблюдения, касающиеся 186 детей, больных гиперчувствительным пневмонитом, позволили определить клинико-функциональные, иммунологические, радиологические особенности патологии, разработать современные критерии ее диагностики.

Отмечено, что заболевание может развиваться в любые возрастные периоды, даже у детей грудного возраста.

Гиперчувствительный пневмонит может иметь острое, подострое и хроническое течение. Иногда заболевание сразу принимает хроническое течение, которое характеризуется непрерывно прогрессирующими симптомами с нарастанием дыхательной недостаточности, формированием фиброза, сотового легкого, эмфиземы. При этом прогрессирование может носить волнообразный характер с эпизодами нарастания и стихания симптоматики. Одышка — основной и наиболее ранний симптом заболевания. Цианоз появляется на более поздних стадиях болезни, возникает или усиливается при физической нагрузке, у детей младшего возраста — при кормлении. Кашель обычно непродуктивный или с отделением скудной слизистой мокроты. В периоде обострения может наблюдаться фебрильная лихорадка. У больных нередко отмечается потеря массы тела, отставание в физическом развитии. Частым и прогностически неблагоприятным признаком является утолщение концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», ногти в форме «часовых стекол» («пальцы Гиппократ»).

Физикальные изменения в легких при гиперчувствительном пневмоните неспецифичны. Прослушиваются нежные крепитирующие, так называемые «целлофановые» хрипы на вдохе. Характерно несоответствие выраженной одышки относительно небольшим физикальным изменениям в легких. У детей респираторные симптомы могут быть нечеткими. Нередко от начала заболевания до постановки окончательного диагноза проходят месяцы и даже годы.

Для диагностики гиперчувствительного пневмонита чрезвычайно важны данные рентгенологического обследования и особенно компьютерной томографии. На рентгенограммах и компьютерных томограммах определяются мелкоочаговые тени,

которые могут быть столь выраженными и обильными, что иногда имитируют картину милиарного туберкулеза. Характерны интерстициальные изменения по типу «матового стекла», а также зоны повышенной прозрачности и неравномерного вздутия легочной ткани.

При исследовании функции внешнего дыхания, у детей с гиперчувствительным пневмонитом, преобладают обструктивные нарушения. Отмечается снижение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1), коэффициента Тиффно (ОФВ1 / ФЖЕЛ), увеличение остаточного объема легких и его доли в общей емкости легких.

Вместе с тем при наиболее тяжелом течении гиперчувствительного пневмонита обычно регистрируются и рестриктивные нарушения. При наличии распространенного фиброза легких отмечается стойкое снижение жизненной емкости легких (до 42,7 %), общей емкости легких (до 64,5 %).

В результате перфузионно-вентиляционных нарушений и обеднения микроциркуляторного русла происходит снижение диффузионной способности легких, развивается гипоксемия.

Иммунологические исследования при гиперчувствительном пневмоните в основном сосредоточены на поиске специфических IgG к «виновному» антигену. У детей методом Immunosar определяются IgG к *Penicillium*, *Aspergillus*, *Candida*, *Cladosporium*, антигенам попугая, голубя, клещей домашней пыли рода *Farina*, *Pteronissinus*. У подавляющего большинства из них (95,7 %) выявляются достоверные титры специфических IgG к грибам рода *Candida*, к антителам пера, помету голубя, клещам рода *Farina*. Сенсибилизация к единственному антигену наблюдается редко, в основном отмечается полисенсибилизация к грибам 3–4-го типа, иногда в сочетании с сенсибилизацией к антигенам птиц и клещам домашней пыли.

При гиперчувствительном пневмоните могут отмечаться сопутствующие IgE-опосредованные реакции гиперчувствительности немедленного типа. Это чаще всего выявляется к бытовым аллергенам, реже к пыльцевым и грибковым аллергенам.

Сочетание гиперчувствительного пневмонита и бронхиальной астмы встречается в 5–25 % случаев

У большинства детей приступы бронхиальной астмы предшествуют появлению клинических симптомов гиперчувствительного пневмонита.

При гиперчувствительном пневмоните с диагностической целью проводится анализ клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа. Известно, что для этой патологии характерно увеличение общего количества воспалительных клеток с преобладанием лимфоцитов и уменьшением соотношения CD4 / CD8. Однако у детей этот показатель не имеет существенного диагностического значения.

Как правило, точная диагностика большинства интерстициальных болезней легких возможна при оценке биопсийного материала легких. Биопсия легких считается в настоящее время «золотым» стандартом в диагностике интерстициальных болезней легких. Однако в большинстве случаев гистологическое исследование легочной ткани не требуется, и биопсия используется только при затруднении в установлении диагноза. Более того, при хроническом течении гиперчувствительного пневмонита морфологическая картина может утрачивать специфические черты, в основном определяется лимфоцитарная инфильтрация, фиброз легочной ткани.

При лечении гиперчувствительного пневмонита определяющее значение имеет исключение контакта с «виновным» агентом. Основой медикаментозной терапии являются

глюкокортикостероиды, обладающие противовоспалительным и иммуносупрессивным свойствами.

При адекватном и систематическом лечении у большинства больных удается достичь стабилизации и даже улучшения состояния.

Идиопатическая интерстициальная пневмония

Среди интерстициальных болезней легких определенный интерес представляют идиопатические интерстициальные пневмонии. Этиологические факторы развития этих заболеваний не установлены, в силу чего используется термин «идиопатический». Существовавшие многие годы теории вирусного, аутоиммунного, полиэтиологического происхождения с позиций доказательной медицины аргументированных подтверждений не получили.

Терминологическая неопределенность создавала большие проблемы в эпидемиологических исследованиях и препятствовала прогрессу в изучении идиопатических интерстициальных пневмоний.

В 1999–2002 гг. Европейское респираторное общество (ЕРО) и Американское торакальное общество (АТО) пришли к соглашению по поводу классификации и определения понятия идиопатических интерстициальных пневмоний. Сущность этого соглашения заключается в выделении по морфологическим критериям идиопатического фиброзирующего альвеолита из группы сходных по клиническим проявлениям болезней.

Идиопатические интерстициальные пневмонии встречаются у детей крайне редко.

Саркоидоз

К интерстициальным болезням легких относится саркоидоз, при котором гранулематозные поражения развиваются в различных органах, но наиболее часто поражаются органы дыхания. Характерные клинические признаки саркоидоза включают дыхательную недостаточность, увеличение лимфатических узлов, поражение кожи, глаз. Неспецифическими симптомами являются лихорадка, астения, потеря массы тела. На рентгенограммах и томограммах определяется увеличение лимфоузлов и интерстициальные изменения.

Бронхоальвеолярный лаваж: повышение соотношения CD4 / CD8 и повышение уровня ангиотензинпревращающего фермента. Диагноз основывается на сочетании клинических особенностей с гистологически документированными неказеофицирующими гранулемами при отсутствии других причин формирования гранулем.

В ряде случаев клинические проявления саркоидоза могут быть весьма скудными или вообще отсутствовать.

Идиопатический легочный гемосидероз

Одно из наиболее известных в педиатрической клинике интерстициальных заболеваний легких — идиопатический легочный гемосидероз, который характеризуется классической триадой признаков: кровохарканье, анемия и инфильтративные тени на рентгенограммах. Поражения легких носят билатеральный характер. В мокроте и бронхоальвеолярном лаваже обнаруживаются макрофаги с гемосидерином (гемосидерофаги).

Существует мнение, что для постановки диагноза достаточно выявления указанной триады признаков. Гистологическая оценка биопсийного материала позволяет окончательно верифицировать диагноз.

Некротизирующие легочные васкулиты

К группе интерстициальных болезней легких относятся некротизирующие легочные васкулиты (гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, синдром Гудпасчера). Эти поражения известны как почечно-легочные синдромы. В основе васкулитов лежат нейтрофильные повреждения с фибриноидным некрозом стенки капилляров.

Развитие легочных васкулитов часто связано с продукцией антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA). Повышение титра антипротеиназы С-ANCA характерно для гранулематоза Вегенера, антител к миелопероксидазе Р-ANCA — для микроскопического полиангиита. При синдроме Гудпасчера формируются антитела к базальной мембране легких, а также клубочков почек.

Васкулиты нередко сопровождаются легочными кровотечениями в результате повреждения мелких сосудов легких. Заболевания отличаются высоким уровнем смертности, хотя последние исследования свидетельствуют об улучшении прогноза и выживаемости более 80 % больных с васкулитами.

К системным васкулитам относится также синдром Черджа—Строс — аутоиммунное заболевание с гипергаммаглобулинемией, повышением уровня IgE, Р-ANCA.

Клиническая картина включает тяжелую бронхиальную астму с эозинофилией и наличие инфильтратов в легких.

Лангергансоклеточный гистиоцитоз

Как интерстициальная болезнь легких с неизвестной этиологией рассматривается лангергансоклеточный гистиоцитоз. Заболевание характеризуется распространением и ростом клеток Лангерганса, относящихся к моноцитарно-макрофагальной системе.

Наряду с легкими поражаются кости (в 80 % случаев).

Диагноз подтверждается гистологически: в биоптатах легких обнаруживаются клетки Лангерганса, эозинофилы, лимфоциты, плазматические клетки, фибробласты, альвеолярные макрофаги.

Интерстициальные поражения легких как проявления других заболеваний

Интерстициальные поражения легких сопровождают практически все системные заболевания соединительной ткани. Нередко они наблюдаются при болезнях накопления, нейромышечных и нейроэндокринных заболеваниях, патологии тонкой и толстой кишки, иммунодефицитах.

Так, при системной красной волчанке интерстициальные поражения легких встречаются примерно в 3–8 % случаев. Более часто они наблюдаются при склеродермии (до 25 % случаев у взрослых и 65–90 % у детей). При этом интерстициальные легочные поражения не коррелируют с прогнозом болезни.

Дерматомиозит / полимиозит — воспалительные миопатии также могут сопровождаться интерстициальными поражениями легких. Легочная патология в этих случаях встречается почти у половины взрослых пациентов и у 10–20 % больных детей. Обычно интерстициальное поражение легких присоединяется на поздних стадиях болезни, но иногда может быть первым признаком заболевания.

Поражения легких достаточно характерны для синдрома Шегрена, проявляющегося основной триадой признаков: сухость слизистых, ксерофтальмия, артрит. Заболевание развивается вследствие лимфоцитарной инфильтрации различных органов и систем.

Интерстициальные поражения легких могут наблюдаться при наследственных нарушениях обмена веществ, в частности при болезнях накопления, связанных с дефицитом различных ферментов. Так, при болезни Гоше накопление глюкоцереброзида в ретикулоэндотелиальных клетках вследствие дефицита фермента глюкоцереброзидазы приводит к повышению жирового отложения в различных органах и тканях. Легкие страдают наряду с селезенкой, почками, печенью, нервной системой.

При болезни Нимана—Пика (типы А и В) имеется дефицит фермента сфингомиелиназы, в результате сфингомиелин накапливается в клетках фагоцитарной системы различных органов, в том числе в легких.

Описаны интерстициальные поражения легких с развитием фиброза при синдроме Германски—Пудлака — наследственном аутосомно-рецессивном симптомокомплексе, включающем кожно-глазную альбинизм в сочетании с геморрагическим диатезом и поражениями внутренних органов.

Первичные иммунодефицитные состояния могут сопровождаться интерстициальной патологией легких. Речь идет об агаммаглобулинемии, болезни Брутона, общем переменном иммунодефиците, хронической гранулематозной болезни.

Заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит, целиакия) иногда протекают с интерстициальными поражениями легких.

Известно, что болезни печени — билиарный цирроз печени, хронический гепатит — также могут сопровождаться интерстициальными поражениями легких.

Имеются сообщения о связи интерстициальных болезней легких с наследственными болезнями нервной системы (туберозный склероз, нейрофиброматоз, атаксия-телеангиэктазия).

Заключение

Таким образом, интерстициальные болезни легких у детей многообразны. Некоторые из них представляют отдельные нозологические формы, другие связаны с патологией различных органов и систем.

Выявление интерстициальных легочных поражений, особенно на ранних обратимых этапах их формирования, не только важнейшая медицинская, но и социальная проблема, решение которой будет способствовать предупреждению инвалидизации детей с

интерстициальными болезнями легких и предотвращению драматических исходов в связи с этой патологией.

Список литературы

1. Лев, Н. С. Интерстициальные болезни легких у детей / Н.С. Лев, Н.Н. Розина, Е.И. Шмелев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. - № 1. – С. 15-21.
2. Идиопатический гемосидероз легких (синдром Целена-Геллерстедта) / И. Ф. Шалыга, А. В. Мишин, Т. В. Козловская [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – № 1. – С. 90– 94.
3. Синдром Гудпасчера у пациента 17 лет / Д. Ю. Овсянников, М. Ю. Волков, А. А. Глазырина [и др.] // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2016. – № 1. - С. 166 – 172.
4. Синдром Гудпасчера в детском возрасте: обзор литературы и клиническое наблюдение / Д. Ю. Овсянников, М. Ю. Волков, Ш. А. Гитинов [и др.] // Трудный пациент. – 2015. – Т. 13. - № 8-9. - С. 45 – 48.
5. Альвеолярный геморрагический синдром у детей / А. Е. Богорад, Н. Н. Розина, Ю. Л. Мизерницкий [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. - № 1. – С. 57-65.
6. Редкие заболевания легких у детей — актуальная проблема современной пульмонологии / Ю. Л. Мизерницкий, Н. Н. Розина, Л. В. Соколова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – Т. 4. - № 1. – С. 44-49.