

Интерстициальные болезни легких у детей

Н.С. Лев

Interstitial diseases of the lung in children

N.S. Lev

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Представлены современные данные, касающиеся хронических интерстициальных болезней легких у детей. Рассмотрены вопросы патогенеза, диагностики, лечения этих заболеваний.

Ключевые слова: дети, интерстициальные болезни легких, экзогенный аллергический альвеолит, идиопатический фиброзирующий альвеолит.

The recent data on chronic interstitial diseases of the lung are given. The pathogenesis, diagnosis, and treatment of these diseases are considered.

Key words: children, interstitial diseases of the lung, exogenous allergic alveolitis, idiopathic fibrosing alveolitis.

Интерстициальные болезни легких — одна из наиболее сложных проблем пульмонологии. Это обусловлено трудностями диагностики и адекватного лечения, а также серьезностью прогноза [1]. В литературе широко встречаются различные термины, обозначающие данные заболевания: «диффузные паренхиматозные заболевания легких», «диссеминированные заболевания легких», «гранулематозные болезни легких», «интерстициальный легочный фиброз» [2].

Понятие интерстициальных болезней легких объединяет гетерогенную группу заболеваний, при которых первично поражаются интерстиций, альвеолы и периальвеолярные ткани. Заболевания характеризуются рестриктивными нарушениями, прогрессирующей дыхательной недостаточностью, рентгенологическими признаками двусторонней диссеминации [3, 4].

На сегодняшний день известно более 100 нозологических форм, имеющих признаки интерстициальных болезней легких. В связи с этим в МКБ-10 нет единой рубрики, объединяющей эти заболевания, и они представлены в различных подклассах и даже классах.

Общепринятой классификации интерстициальных болезней легких в настоящее время не существует. В нашей стране длительное время использовалась классификация, предложенная в 1984 г. М.М. Ильковичем. В этой классификации в отдельные группы выделены альвеолиты, гра-

нулематозы, редкие формы диссеминированных процессов в легких, интерстициальные фиброзы легких при поражениях других органов и систем, а также заболевания опухолевой природы [5]. Однако в настоящее время большинство пульмологов считают нецелесообразным включение опухолевых процессов в группу интерстициальных болезней легких [2, 6].

Многие клиницисты условно разделяют интерстициальные болезни легких на заболевания с известной этиологией и с неустановленным этиологическим фактором. К первым относятся, в частности, экзогенный аллергический альвеолит, токсический альвеолит. В группу болезней с неустановленной этиологией входит большая часть интерстициальных болезней легких, в том числе идиопатический фиброзирующий альвеолит и другие идиопатические интерстициальные пневмонии. Кроме того, выделяют группу вторичных интерстициальных болезней легких, сопровождающих системные заболевания и некоторые редкие заболевания (например, различные васкулиты) [2, 6].

Следует подчеркнуть, что, несмотря на многочисленность нозологических форм патологии, полиморфизм их клинико-морфологических проявлений, интерстициальные болезни легких имеют некоторые единые клинические, функциональные, рентгенологические признаки, обусловленные общностью патофизиологических и морфологических изменений в легочной ткани [5–7]. Патологический процесс при большинстве этих заболеваний начинается с продуктивного альвеолита с достаточно стереотипными изменениями легочного интерстиция в виде воспалительной

© Н.С. Лев, 2008

Ros Vestn Perinatol Pediat 2008; 5:28–35

Адрес для корреспонденции: 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

инфильтрации различной степени выраженности. В последующем формируется фиброзное ремоделирование легких, темпы прогрессирования которого при различных нозологических формах могут варьировать, и развивается картина «сотового легкого» [8, 9].

Воспаление, заживление раны и фиброз являются единым патофизиологическим механизмом, вовлекающим разные типы клеток и их взаимодействия (адгезия, миграция, пролиферация, апоптоз), а также широкий спектр растворимых клеточных медиаторов, молекул внеклеточного матрикса и сигнальных медиаторов [10, 11]. Течение интерстициальных заболеваний легких у детей осложнено тем, что патофизиологические процессы протекают в развивающемся органе [7, 12, 13].

Считается, что большинство рассматриваемых заболеваний как у взрослых, так и у детей возникает после какого-либо повреждающего действия на дистальные отделы воздушных пространств (будь то экспозиция органической и неорганической пыли, инфекционные агенты или, возможно, аутоиммунные реакции) [12, 14, 15]. Практически все типы воспалительных клеток, включая эозинофилы, тучные клетки, нейтрофилы, альвеолярные макрофаги, участвуют в формировании патофизиологических реакций при интерстициальных заболеваниях легких, описана их способность к взаимодействию с фибробластами и другими паренхимальными клетками [10, 11].

Согласно современным представлениям, фибробласты, которые в норме находятся в тонких интерстициальных пространствах между альвеолами и окружают дистальные воздухопроводящие пути, активируются под действием медиаторов и перемещаются в область повреждения и воспаления в легочной ткани, где они пролиферируют и создают коллагеновый матрикс. Известно, что фибробласты продуцируют протеазы, такие как урокиназа и коллагеназа (которые разрушают матрикс), и ингибиторы матриксного разложения, такие как тканевые ингибиторы металлопротеиназ. Продуцируя цитокины и хемокины — интерлейкин-6, интерлейкин-8, росто-вой фактор кератиноцитов, фибробласты в свою очередь подают сигналы клеткам, участвующим в воспалении, эндотелиальным клеткам и альвеолоцитам II типа, активируют или регулируют другие клеточные события, которые также могут приводить к повреждению ткани легких [16, 17].

При большинстве интерстициальных болезней легких отмечена пролиферация альвеолоцитов II типа и их миграция в очаг повреждения. Эти процессы считаются ключевыми событиями в запуске фиброобразования [6, 8, 17].

Фиброзное ремоделирование является главным патофизиологическим механизмом при указанных

заболеваниях. Структуры легкого могут приобретать фиброзные перегородки между расширенными воздушными пространствами, что получило название «сотового» легкого — конечной стадии интерстициального заболевания [6, 8, 11, 17].

В настоящее время известно, что интенсивность процессов воспаления и фиброобразования генетически обусловлена. Предполагается наличие генетической предрасположенности к избыточному фиброобразованию в легких в ответ на неспецифическое повреждение эпителия и, следовательно, к развитию диффузного заболевания легких [11, 18].

В обзоре М. Selman и соавт. обсуждается концепция, согласно которой прогноз заболевания в большей степени зависит от аномальной реакции заживления, чем от повреждений, индуцированных воспалением. Нарушение взаимодействий альвеолярных эпителиальных клеток и мезенхимальных клеток является детерминирующим моментом для запуска патологического процесса [11]. У пациентов с интерстициальными болезнями легких установлено усиление экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли- α [19]. Имеются данные о связи рассматриваемых заболеваний с полиморфными мутациями генов сурфактантных белков С, В [20].

Перспективы молекулярно-биологических исследований при интерстициальных болезнях легких сосредоточены по следующим направлениям: поиск врожденных мутаций, обуславливающих формирование интерстициальных болезней; доказательство усиления экспрессии генов, определяющих интенсивность фибропролиферативных процессов, а также супрессии или удаления генов, сдерживающих эти процессы [19, 21]. Понимание генетического контроля реакций повреждения, воспаления и фиброза может способствовать значительному успеху в борьбе с данными заболеваниями.

Несмотря на большое разнообразие клинических форм интерстициальных болезней легких, для них характерны общие клинические симптомы, при появлении которых у врача должно возникнуть подозрение на эту патологию [5]. Среди клинических проявлений определяющая роль принадлежит дыхательной недостаточности [1, 6]. По общему мнению, одышка — главный симптом практически всех интерстициальных болезней легких — имеет место у большинства пациентов, особенно у детей младшего возраста [3, 7], и является наиболее ранним клиническим признаком. Дыхательная недостаточность вначале возникает или усиливается при физической нагрузке, носит неуклонно прогрессирующий характер. У некото-

рых больных одышка сопровождается свистящим дыханием. Эти проявления заболевания ошибочно могут быть приняты за признаки бронхиальной астмы [22, 23].

При интерстициальных болезнях легких у больных обычно имеются жалобы на кашель. Кашель — сухой, непродуктивный или со скудной слизистой мокротой [6, 22—28]. Цианоз — менее постоянный и более поздний признак болезни, возникающий или усиливающийся при физической нагрузке, у маленьких детей — при кормлении [6, 22—28]. Как правило, обращают на себя внимание значительное похудание детей, отставание в росте [22—28].

Частым и прогностически неблагоприятным признаком как у взрослых больных, так и у детей является утолщение концевых фаланг пальцев по типу «барабанных палочек», изменение формы ногтей по типу «часовых стекол» («пальцы Гиппократ»). С большим постоянством наблюдаются различные деформации грудной клетки [6, 22—28].

Физикальные изменения в легких при интерстициальных болезнях достаточно специфичны. У больных на вдохе прослушиваются нежные крепитирующие «целлофановые» хрипы. Они могут быть непостоянными по своей выраженности и локализации. Характерным, по наблюдениям ведущих детских пульмонологов, является несоответствие выраженной одышки относительно небольшим физикальным изменениям в легких. Это один из важнейших дифференциально-диагностических признаков, позволяющих клинически отличить интерстициальные заболевания легких от других хронических заболеваний бронхолегочной системы [6, 22—28].

Клиническая картина заболевания во многом определяется присоединением инфекционно-воспалительного процесса в легких. Рецидивирующие воспалительные заболевания бронхолегочной системы нередко предшествуют и сопровождают течение интерстициальных болезней легких у детей. В поздних стадиях заболевания, как правило, отмечается прогрессирование одышки, формирование легочно-сердечной недостаточности за счет гемодинамических нарушений в малом круге кровообращения [6, 22—28]. В основе дыхательной недостаточности при интерстициальных болезнях легких лежат, как известно, изменение эластических свойств легких, уменьшение растяжимости, формирование альвеолокапиллярной блокады за счет утолщения альвеолярных перегородок, редукции легочных капилляров [11].

С большим постоянством у больных определяется артериальная гипоксемия, выявляемая на ранних этапах заболевания лишь при физической нагрузке. По мере прогрессирования процесса

гипоксемия регистрируется и в покое, сопровождается гипоканией, отражающей особенности дыхательного паттерна больных — частого поверхностного дыхания, гиперкапния появляется в далеко зашедших стадиях болезни. Основным механизмом гипоксемии является вентиляционно-перфузионный дисбаланс, снижение диффузионной способности легких [6, 22—28].

Важное диагностическое значение при интерстициальных болезнях легких у детей отводится функциональным исследованиям внешнего дыхания. Функциональное исследование легких обнаруживает преимущественно рестриктивный тип нарушения вентиляции: снижение основных легочных объемов [23—28]. Вместе с тем рестриктивные нарушения нередко сочетаются с обструктивными (особенно у детей), что, в частности, наблюдается у значительного числа больных с экзогенным аллергическим альвеолитом [22, 29—31].

Рентгенологическое исследование грудной клетки является важнейшим диагностическим методом при интерстициальных болезнях легких. Различные нозологические формы имеют свои отличительные особенности рентгенологической картины. Все большее значение приобретает компьютерная томография высокого разрешения. При использовании этого метода точность установления диагноза составляет до 90% [32].

На ранних стадиях болезни рентгенологическими и томографическими признаками интерстициальных болезней легких являются преимущественно усиление и деформация легочного рисунка, понижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», выявление мелкоочаговых теней. По мере прогрессирования процесса деформация легочного рисунка становится более выраженной, обнаруживаются признаки интерстициального фиброза, появляются полости, формируется картина «сотового легкого» [33—35]. При нарастающей одышке в сочетании с рестриктивными вентиляционными нарушениями, снижением диффузионной способности легких, наличием интерстициальных или (и) очаговых рентгенологических изменений вероятность заболевания, входящего в группу диссеминированных легочных процессов, практически не вызывает сомнения [5].

Наиболее точная диагностика большинства интерстициальных болезней легких возможна при помощи оценки биопсийного материала легких. Биопсия легких считается в настоящее время «золотым» стандартом в диагностике указанных болезней, позволяющим не только установить диагноз, но и предсказать прогноз заболевания, возможный ответ на терапию [3, 7, 36].

Существуют 4 метода получения биопсийного материала ткани легкого: трансбронхиальная биопсия, трансторакальная, видеоторакоскопическая и с использованием открытой биопсии [2, 33, 36]. Несмотря на неоспоримую ценность исследования, биопсия показана и возможна далеко не у всех больных. По данным крупных медицинских центров, биопсия легких проводится только у 11—12% пациентов [37, 38].

Среди интерстициальных болезней легких у детей наибольшее клиническое значение имеет экзогенный аллергический альвеолит. Сведения о его распространенности в детском возрасте отсутствуют. В клинике пульмонологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии В.Н. Нестеренко наблюдала 240 детей с этим заболеванием [30].

Экзогенный аллергический альвеолит представляет собой иммунологически индуцированное воспаление легочной паренхимы, при котором в процесс вовлекаются стенки альвеол и верхние дыхательные пути вследствие неоднократного вдыхания разнообразной органической пыли и других веществ [29].

В литературе встречаются и другие названия этой патологии: «гиперчувствительный пневмонит», «ингаляционные пневмопатии», «диффузная интерстициальная пневмония», «интерстициальный гранулематозный пневмонит» и др. [30, 31, 39, 40]. В 1932 г. симптоматика аллергического пневмонита была описана J. Campbell у 5 фермеров, работавших с заплесневевшим хлебом. Термин «экзогенный аллергический альвеолит» был предложен J. Pepys в 1967 г.

В МКБ-10 под кодами J67—J67.9 представлены разные формы экзогенного аллергического альвеолита — гиперсенситивного пневмонита в зависимости от этиологического фактора. Большинство форм рассматриваются как профессиональная патология. Вместе с тем формирование экзогенного аллергического альвеолита возможно у детей самого разного возраста, контактирующих с различными аллергенами из-за особенностей домашнего микроокружения. Имеются наблюдения развития болезни в первые месяцы жизни ребенка [30].

Формирование экзогенного аллергического альвеолита у детей связывается с проживанием в сырых помещениях, тесным контактом с домашними животными и птицами. Наиболее важными из неблагоприятных факторов домашней экологии считаются термофильные актиномицеты и антигены птиц [30, 31, 39]. Экзогенный аллергический альвеолит справедливо рассматривается как иммунопатологическое заболевание, в развитии которого ведущая роль принадлежит аллергическим реакциям 3-го и 4-го типов (по классификации P. Gell, R. Coombs, 1968) [41].

Особое значение в диагностике этого заболевания придается обнаружению специфических преципитирующих антител к «виновному» антигену. У большинства больных определяются преципитирующие IgG к причинно-значимым аллергенам (чаще всего к грибковым, эпидермальным и бытовым аллергенам в различных титрах). Обнаружение даже незначительного достоверного уровня преципитирующих антител у детей в сочетании с характерными данными анамнеза и клинической картиной считается достоверным маркером заболевания [40].

Следует подчеркнуть, что при экзогенном аллергическом альвеолите, особенно у детей, могут отмечаться сопутствующие IgE-опосредованные реакции гиперчувствительности немедленного типа, что объясняет нередкое сочетание заболевания с бронхиальной астмой. По данным В.Н. Нестеренко, это сочетание наблюдается в 25% случаев [30].

Экзогенный аллергический альвеолит может иметь различные варианты течения и прогноз: заболевание может быть полностью обратимым, но может приводить к необратимым повреждениям легочной архитектоники, что зависит от многих факторов, включая характер экспозиции антигена, природу ингалируемой пыли и иммунный ответ пациента, а также своевременность постановки диагноза и адекватное лечение [31, 39, 40]. Хроническую форму аллергического альвеолита, при которой развиваются тяжелые фиброзные изменения, необходимо дифференцировать от идиопатического фиброзирующего альвеолита и других интерстициальных болезней легких.

В литературе последних лет развернулась широкая дискуссия в отношении различных форм идиопатических интерстициальных пневмоний, к которым в настоящее время относят идиопатический фиброзирующий альвеолит [6, 42]. Первые упоминания о заболевании имели место в 1935 г., когда L. Hamman и A. Rich сообщили о нескольких случаях быстропрогрессирующей дыхательной недостаточности у больных, приведшей к летальному исходу в течение нескольких месяцев [43]. Термин «фиброзирующий альвеолит», предложенный J. Scadding в 1964 г., отражает основные ключевые признаки заболевания: воспаление и фиброз [44]. В нашей стране наиболее употребителен термин «идиопатический фиброзирующий альвеолит» [42], также отражающий первичность и неясную природу заболевания. Синонимами идиопатического фиброзирующего альвеолита являются «идиопатический легочный фиброз» — термин, чаще всего используемый в американской литературе [4], и «криптогенный фиброзирующий альвеолит», получивший большее распространение в Европе, особенно в Великобритании [45].

В 1999 г., а затем в 2002 г. были приняты совместные соглашения Американского торакального общества и Европейского респираторного общества по интерстициальным заболеваниям легких, сущность которых заключается в том, что были выделены и дифференцированы различные формы идиопатических интерстициальных пневмоний преимущественно по морфологическим признакам. Собственно идиопатический фиброзирующий альвеолит в настоящее время рассматривается как заболевание с морфологической картиной обычной интерстициальной пневмонии [3]. Другие формы интерстициальных пневмоний, в их числе острая интерстициальная пневмония (синдром Хаммена—Рича), неспецифическая интерстициальная пневмония, десквамативная интерстициальная пневмония, интерстициальная болезнь с респираторным бронхиолитом и другие типы идиопатических интерстициальных пневмоний, являются самостоятельными заболеваниями [3].

Несмотря на международное соглашение, эта точка зрения не является общепринятой, поскольку однотипные морфологические признаки встречаются при разных интерстициальных болезнях легких, особенно в далеко зашедших, необратимых стадиях заболевания [46]. Авторитетные пульмонологи считают, что зачастую нет возможности разграничить эти нозологии, что речь идет не о различных морфологических формах идиопатических альвеолитов, а об одной нозологической форме, «клинические проявления которой и течение (острое, подострое или хроническое) зависят от выраженности экссудации и пролиферации в легочной ткани» [42]. Нередко в современной литературе дается общая клинко-функциональная и рентгенологическая характеристика идиопатических интерстициальных пневмоний и идиопатического фиброзирующего альвеолита. В монографии, выпущенной в 2007 г., эти болезни объединены в общую группу: идиопатический интерстициальный пневмонит/идиопатический фиброзирующий альвеолит [6].

Следует подчеркнуть, что заболевания, относящиеся к группе идиопатических интерстициальных пневмоний, у детей встречаются крайне редко [7, 22]. Доминирующими в клинической картине являются симптомы тяжелой дыхательной недостаточности. Болезнь имеет неуклонно прогрессирующее течение, терапия кортикостероидами при этом малоэффективна, что может служить дополнительным критерием при проведении дифференциального диагноза [22, 26, 38]. Средняя продолжительность жизни детей после установления диагноза, по данным американских клиницистов, составляет в среднем 47 мес [38].

В педиатрической практике встречаются и другие интерстициальные болезни легких: васкулиты с поражением легочной ткани, заболевания, отнесенные к разряду редких, а также системные болезни, в симптомокомплекс которых входит поражение легочной ткани [7].

У пациентов с коллагенозами наряду с интерстициальным поражением легких, как правило, удается выявить сопутствующее поражение сердца, суставов, кожи, почек, а также специфические иммунологические маркеры, характерные для этой группы заболеваний [47].

В клиническом симптомокомплексе, наблюдаемом при идиопатическом легочном гемосидерозе, выделяется ведущая триада признаков: кровохарканье, железодефицитная анемия, наличие инфильтративных теней на рентгенограммах легких. При этом в мокроте, бронхиальных смывах удается обнаружить гемосидерофаги — макрофаги, содержащие включения гемосидерина. В случае тяжелого обострения на рентгенограммах выявляются массивные инфильтративные тени с обеих сторон. При повторных кризах формируется легочный фиброз [24, 48, 49].

Аутоиммунные васкулиты (синдром Гудпасчера, гранулематоз Вегенера, синдром Черджа—Стросс и др.), характеризующиеся поражением мелких сосудов, в том числе капилляров, могут иметь симптомы, присущие интерстициальным болезням легких, сопровождаться диффузными рентгенологическими изменениями в легких, наличием крепитирующих хрипов [6, 24].

Точная диагностика интерстициальных болезней легких у детей необходима, поскольку при ряде заболеваний она предполагает этиологический подход к терапии. Так, ключевым элементом и основой лечения экзогенного аллергического альвеолита является исключение контакта с «виновным» агентом. В то же время единого принципа терапии детей, больных интерстициальными заболеваниями легких, особенно неясной этиологии, на сегодняшний день не существует. По словам В. Hillman, для его создания требуются международные мультицентровые исследования [23]. Чрезвычайно актуальным является разработка способов лечения на ранних обратимых стадиях заболевания [6, 9, 23, 50].

Основой медикаментозной терапии интерстициальных болезней легких являются системные кортикостероиды. Противовоспалительное действие этих лекарственных средств основано на ингибировании миграции клеток воспаления (нейтрофилов и моноцитов) в ткань легких, препятствии высвобождения цитокинов, супрессии иммунного ответа [51—53]. Дозу и длительность лечения кортикостероидами значительно варьируют. Положительный эффект от терапии является

хорошим прогностическим признаком для дальнейшего течения болезни [24, 28].

При отсутствии клинического и функционального эффекта от высоких доз кортикостероидов рассматривается вопрос о назначении цитостатических препаратов, которые относятся к терапии второй линии [54]. Наиболее часто используют циклофосфамид и азатиоприн [55, 56]. Циклофосфамид является цитотоксическим алкилирующим препаратом, оказывающим иммуносупрессивное действие. Азатиоприн относится к пуриновым аналогам, основным механизмом действия которого является блокада синтеза ДНК. По сравнению с циклофосфамидом азатиоприн дает менее выраженный иммуносупрессивный эффект, но оказывает более мощное противовоспалительное действие за счет блокады синтеза простагландинов и снижения проникновения нейтрофилов в очаг воспаления. Эффективность использования циклофосфамида и азатиоприна при интерстициальных болезнях легких была продемонстрирована в нескольких клинических исследованиях, однако в рандомизированных контролируемых исследованиях результаты применения этих препаратов оказались не столь оптимистичными [9, 54].

К числу антифиброзных препаратов, используемых в терапии интерстициальных болезней легких, относятся D-пеницилламин, колхицин, интерфероны, пирфенидон. D-пеницилламин является одним из самых первых антифиброзных препаратов, использованных при указанных заболеваниях. Он блокирует образование поперечных связей коллагена и препятствует дальнейшему фиброобразованию. В настоящее время D-пеницилламин применяют довольно редко, в связи с серьезными побочными эффектами (включая нефротический синдром) [9]. Колхицин способен уменьшать продукцию макрофагами фибронектина, инсулиноподобного фактора роста, снижать конверсию проколлагена в коллаген, ингибировать миграцию и пролиферацию фибробластов. Показано, что терапия колхицином по сравнению с преднизолоном приводила к более медленному прогрессированию заболевания [57].

Большие надежды в терапии интерстициальных болезней легких связаны с интерферонами, терапевтическое действие которых основано на подавлении пролиферации фибробластов, продукции матричного протеина соединительной ткани и трансформирующего фактора роста β . Еще одним перспективным антифиброзным средством является пирфенидон. Препарат блокирует мито-

генные эффекты профибротических цитокинов, снижает синтез экстрацеллюлярного матрикса и ингибирует эффекты трансформирующего фактора роста β . По данным клинических исследований, пирфенидон приводит к стабилизации функциональных показателей больных с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом [9, 52, 53].

Другим подходом к терапии интерстициальных болезней легких является применение антиоксидантной терапии, так как дисбаланс в системе оксиданты/антиоксиданты играет важную роль в процессах повреждения и воспаления легких [9, 52, 53]. В ряде исследований показан дефицит основного естественного экстрацеллюлярного антиоксиданта глутатиона в альвеолах. N-ацетилцистеин является предшественником глутатиона. Терапия N-ацетилцистеином у больных, уже получающих иммуносупрессивную терапию, приводила к достоверному улучшению функциональных легочных показателей и повышению уровня глутатиона в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [9].

При интерстициальных болезнях легких большое значение придается симптоматической терапии. Назначают кислород при дыхательной недостаточности, антибиотики при присоединении бактериальной инфекции, бронхолитические препараты при наличии клинических и функциональных признаков обструкции, диуретики при застойной сердечной недостаточности.

Перспективными направлениями терапии являются поиски новых более эффективных антифиброзных препаратов, ингибиторов цитокинов, препаратов сурфактанта, а также разработка генной терапии [6, 52, 53].

Трансплантация легких является на сегодняшний день наиболее значимым достижением в области лечения интерстициальных болезней легких. Патологические особенности заболевания обуславливают возможность успешной трансплантации одного легкого. При сопутствующей тяжелой легочной гипертензии выполняют пересадку комплекса сердце—легкие. В посттрансплантационный период годовичная выживаемость больных составляет 64% [9].

В заключение следует подчеркнуть, что интерстициальные болезни легких характеризуются многообразием нозологических форм у детей и представляют в настоящее время важнейшую проблему. Особенно актуальными являются диагностика указанной патологии болезней легких на ранних, еще обратимых стадиях, поиск новых современных подходов к терапии этих угрожающих жизни ребенка заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Илькович М.М. Интерстициальные болезни легких. В кн. Заболевания органов дыхания. Ст-Петербург 1998; 109—318.
2. Шмелев Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких. Consilium medicum 2003; 5: 4: 176—181.
3. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Res Crit Care Med 2002; 165: 277—304.
4. Crystal R.G., Gadek J.E., Ferrans V.J. et al. Interstitial lung disease: current concepts of pathogenesis, staging and therapy. Am J Med 1981; 70: 542—568.
5. Илькович М.М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит. Диссеминированные процессы в легких. Под ред. Н.В. Путова. М: Медицина 1984; 73—82.
6. Коган Е.А., Корнев Б.М., Попова Е.Н. и др. Интерстициальные болезни легких: Практическое руководство. Под ред. Н.А. Мухина. М: Литтерра 2007; 432.
7. Clement A., Eber E. Interstitial lung diseases in infants and children. Eur Res J 2008; 31: 658—666.
8. Corrin B. Pathology of interstitial lung disease. Semin Res Crit Care Med 1994; 15: 61—76.
9. Авдеева О.Е., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Идиопатический фиброзирующий альвеолит. РМЖ 1998; 6: 4: 65—69.
10. Katzenstein A.L., Myers J.L. Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. Am J Res Crit Care Med 1998; 157: 4: 1301—1315.
11. Selman M., King T.E., Pardo A. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. Ann Intern Med 2001; 134: 2: 135—136.
12. Fan L.L., Kozinetz C.A., Deterding R.R. Evaluation of a diagnostic approach to pediatric interstitial lung disease. Pediatrics 1998; 101: 1: 82—85.
13. Hacking D., Smyth R., Shaw N. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in infants: good prognosis with conservative management. Arch Dis Child 2000; 83: 2: 152—157.
14. Egan J.J., Woodcock A.A. Does the treatment of cryptogenic fibrosing alveolitis influence prognosis? Res Med 1996; 90: 127—130.
15. Hubbard R., Lewis S., Richards K. et al. Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis. Lancet 1996; 347: 284—289.
16. Sheppard D. Pulmonary fibrosis: a cellular overreaction or a failure of communication? J Clin Invest 2001; 107: 1501—1502.
17. Sime P.J., O'Reilly K.M.A. Fibrosis of the lung and other tissues: new concepts in pathogenesis and treatment. Clin Immunol 2001; 99: 308—319.
18. Grutters J.C., du Bois R.M. Genetics of fibrosing lung diseases. Eur Res J 2005; 25: 5: 915—927.
19. Du Bois R.M., Kangesan I., Veeraraghavan S. Genetics of pulmonary fibrosis. Semin Res Crit Care Med 2003; 24: 2: 205—212.
20. Noggee L.M., Dunbar A.E., Wert S.E. A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease. N Engl J Med 2001; 344: 573—579.
21. Kaminski N., Rosas I.O. Gene expression profiling as a window into idiopathic pulmonary fibrosis pathogenesis: can we identify the right target genes? Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 339—344.
22. Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Ардашникова С.Н. и др. Диагностические критерии диффузного интерстициального фиброза легких у детей. Вopr oхp матер и дет 1981; 5: 11—16.
23. Hilman B.C., Amaro-Galvez R. Diagnosis of and treatment of Interstitial lung disease in children. Pediat Res Rev 2004; 5: 2: 101—107.
24. Bartato A., Panizzonlo C. Chronic interstitial lung disease in children. Pediat Res Rev 2000; 1: 2: 172—178.
25. Osika E., Muller M.H., Boccon-Gibod L. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in infants. Pediat Pulmonol 1997; 23: 1: 49—54.
26. Lynch D.A., Hay T., Newell J.D. et al. Pediatric diffuse lung disease: diagnosis and classification using high-resolution CT. Am J Roentgenol 1999; 173: 3: 713—718.
27. Bokulic R.E., Hilman B.C. Interstitial lung disease in children. Pediat Clin North Am 1994; 41: 3: 543—567.
28. Fan L.L., Langston C. Chronic interstitial lung disease in children. Pediat Pulmonol 1993; 16: 3: 184—196.
29. Хайнникен Г.У., Ричерсон Г.В. Аллергический альвеолит. В кн. Внутренние болезни. Под ред. Т.Р. Харрисона (пер. с англ.). М: Медицина 1995; 45—48.
30. Нестеренко В.Н. Клинические варианты экзогенного аллергического альвеолита у детей. Рос вест перинатол и педиат 1995; 1: 29—34.
31. Хоменко А.Г., Мюллер Ст., Шиллинг В. Экзогенный аллергический альвеолит. М: Медицина 1987; 270.
32. Tung K.T., Wells A.U., Rubens M.B. et al. Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis. Thorax 1993; 48: 334—338.
33. Raghu G. Interstitial lung disease: A diagnostic approach. Are CT scan and lung biopsy indicated in every patient? Am J Res Crit Care Med 1995; 151: 909—914.
34. Lynch D.A., Hay T., Newell J.D.Jr. et al. Pediatric diffuse lung disease: diagnosis and classification using high-resolution CT. Am J Roentgenol 1999; 173: 3: 713—718.
35. Котляров П.М., Юдин А.Л., Георгиада С.Г. Лучевая диагностика синдрома Хаммена—Рича и идиопатических интерстициальных пневмоний. Мед Визуализация 2002; 3: 46—51.
36. Travis W.D. Handling and analysis of bronchoalveolar lavage and lung biopsy specimens with approach to patterns of lung injury. ARP atlases 2007; 1: 17—47.
37. Coultas D.B., Zumwalt R.E., Black W.C. et al. The epidemiology of Interstitial lung disease. Am J Res Crit Care Med 1994; 150: 967—972.
38. Fan L.L., Kozinetz C.A., Wojtczak H.A. Diagnostic value of transbronchial, thoracoscopic, and open lung biopsy in immunocompetent children with chronic interstitial lung disease. J Pediat 1997; 131: 4: 565—569.
39. Финк Д.Н. Гиперчувствительный пневмонит. В кн.: Аллергические болезни. Диагностика и лечение. Пер. с англ. Подред. Р. Паттерсона, Л.К. Гремера, П.А. Гринберга. М: ГЕОТАР-Медицина 2000; 574—584.
40. Selman M.R., Raghu C. Hypersensitivity pneumonitis: clinical manifestations, diagnostic and therapeutic strategies. Semin Res Med 1993; 14: 353—364.
41. Corrin B. Pathology of interstitial lung disease. Semin Res Crit Care Med 1994; 15: 61—76.
42. Илькович М.М., Новикова Л.Н., Королева М.Г. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: противоречия в современных представлениях. Пульмонология 2003; 3: 98—101.
43. Hamm L., Rich A.R. Fulminanting diffuse interstitial fibrosis of the lung. Trans Am Clin Climatol Assoc 1935; 51: 154—163.
44. Scadding J.G. Fibrosing alveolitis. Br Med J 1964; 686.
45. Turner-Warwick M., Burrows B., Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. Thorax 1980; 35: 171—180.

46. King T.E.Jr., Schwarz M.I., Brown K. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Res Crit Care Med* 2001; 164: 1025—1032.
47. Schwarz M.I., Cherniack R.M., King Jr. Diffuse alveolar hemorrhage and other rare infiltrative disorders. In: Murray & Nadel: Textbook of Respiratory Medicine, 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders 2000; 1733—1755.
48. Cohen S. Idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am J Med Sci* 1999; 317: 67—74.
49. Kiper N., Gocmen A., Ozcelik U. et al. Long term clinical course of patient with idiopathic pulmonary hemosiderosis (1979—1994): prolonged survival with low-dose corticosteroid therapy. *Pediat Pulmonol* 1999; 27: 180—184.
50. Clement A., Eber E. Interstitial lung diseases in infants and children. *Eur Res J* 2008; 31: 658—666.
51. Johnson M.A., Kwan S., Snell N.J.C. et al. Randomized controlled trial comparing prednisolone alone with cyclophosphamide and low dose prednisolone in combination in cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax* 1989; 44: 280—288.
52. Phan S.H. New strategies for treatment of pulmonary fibrosis. *Thorax* 1995; 50: 415—421.
53. Hunninghake G.W., Kalica A.R. Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Res Crit Care Med* 1995; 151: 915—918.
54. Chan-Yeung M., Muller N.L. Cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1997; 350: 651—656.
55. Johnston I.D.A., Prescott R.J., Chalmers J.C. et al. British Thoracic Society study of cryptogenic fibrosing alveolitis: current presentation and initial management. *Thorax* 1997; 52: 38—44.
56. Panos R.J. Therapy and management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Comp Ther* 1994; 20: 289—293.
57. Peters S.G., McDougall J.C., Douglas W.W. et al. Colchicine in the treatment of pulmonary fibrosis. *Chest* 1993; 103: 101—104.

Поступила 04.06.08