

Современные проблемы интерстициальных болезней легких у детей

Ю.Л. Мизерницкий, Н.С. Лев

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева»
 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
 Минздрава России, Москва, Россия

Modern problems of interstitial lung diseases in children

Yu.L. Mizernitskiy, N.S. Lev

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University,
 Moscow, Russia

Интерстициальные болезни легких — многочисленная группа заболеваний, имеющих тяжелое течение и, как правило, неблагоприятный прогноз, так как в исходе большинства форм этих заболеваний формируется необратимый фиброз легочной ткани и развивается выраженная дыхательная недостаточность. Единственным способом спасения жизни больного остается трансплантация легких.

В статье освещены современное состояние проблемы, достижения и перспективы в изучении, диагностике и подходах к терапии интерстициальных болезней легких у детей, подчеркивается, что это направление — одно из актуальнейших в пульмонологии детского возраста и клинической медицине в целом.

Ключевые слова: дети, подростки, интерстициальные болезни легких, диагностика, лечение.

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Лев Н.С. Современные проблемы интерстициальных болезней легких у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(3): 5–11. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-5-11

Interstitial lung diseases refer to a large group of diseases with a severe course and unfavorable prognosis, since the most forms of these diseases cause irreversible fibrosis of the lung tissue and severe respiratory failure. Lung transplantation remains the only way to save the patient's.

The article highlights the current state of the problem, achievements and prospects in the study, diagnosis and approaches to the treatment of interstitial lung diseases in children. The authors emphasize that this direction is one of the most relevant in pediatric pulmonology and clinical medicine in general.

Key words: children, adolescents, interstitial lung diseases, diagnostics, treatment.

For citation: Mizernitskiy Yu.L., Lev N.S. Modern problems of interstitial lung diseases in children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2021; 66:(3): 5–11 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-5-11

Понятие интерстициальных болезней легких объединяет гетерогенную группу заболеваний, при которых первично поражается интерстиций, альвеолы и периальвеоларные ткани. Заболевания характеризуются прогрессирующей дыхательной недостаточностью, рестриктивными функциональными нарушениями, рентгенологическими признаками двусторонней диссеминации изменений в легких.

Так как поражение при интерстициальных болезнях легких не ограничивается только интерстицием, на практике нередко используют термины «диффузные заболевания легких», «диффузные паренхиматозные заболевания легких», «диссеминированные заболевания легких». Хотя эти названия более точно

отражают специфику патологии, все-таки в настоящее время общеупотребимыми терминами являются «интерстициальное заболевание легких» или «интерстициальная болезнь легких». Известно более 200 заболеваний, 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.

Большинство интерстициальных болезней легких относят к редким заболеваниям с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом, так как в их исходе нередко формируется необратимый легочный фиброз и тяжелая дыхательная недостаточность. Прогрессирующий фиброз легочной ткани отмечается у 18–32% всех больных с интерстициальными болезнями легких [1]. Это прежде всего идиопатический легочный фиброз, а также другие идиопатические пневмониты, хронический гиперсенситивный пневмонит, саркоидоз, поражение легких при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, васкулитах [2–7].

Интерстициальные болезни легких в детском возрасте существенно отличаются от этой патологии у взрослых. Некоторые болезни взрослых не встречаются у детей, например идиопатический фибро-

© Мизерницкий Ю.Л., Лев Н.С., 2021

Адрес для корреспонденции: Мизерницкий Юрий Леонидович — д.м.н., проф., зав. отделом хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-0740-1718
 e-mail: yulmiz@mail.ru

Лев Наталия Сергеевна — к.м.н., вед. науч. сотр. отдела хронических воспалительных и аллергических болезней легких Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-8178-4630
 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

зирующий альвеолит (обычная интерстициальная пневмония), которым страдают преимущественно пациенты старше 50 лет. Вместе с тем целый ряд интерстициальных болезней легких наблюдается как у взрослых, так и у детей (идиопатические интерстициальные пневмонии: неспецифическая интерстициальная пневмония, острая интерстициальная пневмония – синдром Хаммана–Рича). При этом тяжесть некоторых интерстициальных болезней может существенно различаться у взрослых пациентов и детей. Существуют также формы, 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 генетически обусловленными дефектами сурфактанта [8, 9].

Общепринятая классификация интерстициальных болезней легких у детей не разработана. Однако условно эти болезни разделяют на заболевания с известной этиологией – интерстициальные болезни легких, развившиеся в результате инфекционных, токсических, лекарственных воздействий или под влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды (к ним относятся гиперсенситивный пневмонит или экзогенный аллергический альвеолит, токсические и лекарственные альвеолиты), и заболевания с неустановленным этиологическим фактором (идиопатические интерстициальные пневмонии, саркоидоз). Кроме того, выделяют так называемые вторичные интерстициальные болезни легких, развивающиеся при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, васкулитах, тяжелых заболеваниях нервной, эндокринной систем, желудочно-кишечного тракта, других систем и органов.

Многие интерстициальные поражения легких у детей служат проявлением иммунодефицитных состояний [7]. Кроме того, у детей выделяют интерстициальные болезни легких, которые возникли в результате нарушения роста и развития легочной ткани во внутриутробном периоде и раннем детском возрасте, в том числе интерстициальные болезни, обусловленные наследственными факторами [9–12]. Следует отметить, что на основании проведенных в последние годы наблюдений за детьми с интерстициальными болезнями легких были выделены отдельные их формы у новорожденных и детей младшего возраста [9, 11, 12].

Согласно классификации, предложенной в 2010 г. A. Clement и соавт. [8], у детей выделяют четыре основные группы интерстициальных болезней легких, связанные: 1) с внешним воздействием; 2) с системным заболеванием; 3) с нарушением альвеолярной структуры; 4) специфичные для младенцев. Для большинства нозологических форм, диагностированных в детском возрасте, этиологический фактор остается неизвестным.

О распространенности интерстициальных болезней легких у детей судить трудно, хотя большинство клиницистов и исследователей сходятся во мнении, что это редкая патология, а отдельные нозологии относятся к крайне редким. По некоторым данным заболеваемость у детей колеблется от 0,13 до 16,2 на 100 тыс. детей [9].

Поскольку интерстициальные болезни легких – большая и разнообразная группа заболеваний, их патогенез может существенно различаться. Однако общее для них то, что основу составляет структурное ремоделирование или перестройка интерстициальной ткани, разделяющей альвеолы, приводящее к нарушению газообмена. Эти процессы при интерстициальных болезнях легких у детей могут быть следствием генетических мутаций, нарушений развития, ремоделирования в ответ на повреждение в результате воспаления, инфекций, аутоиммунных реакций, воздействия вдыхаемой органической и неорганической пыли. Вслед за этим запускаются достаточно стереотипные изменения легочной интерстициальной ткани в виде воспалительной инфильтрации различной степени выраженности, продуктивного альвеолита, что в последующем приводит к формированию фиброза, темпы прогрессирования которого могут быть различными. Течение интерстициальных заболеваний легких у детей осложнено тем, что патофизиологические процессы протекают в развивающемся организме [8].

При интерстициальных болезнях легких в формировании патофизиологических реакций задействованы клетки воспаления практически всех типов, включая эозинофилы, тучные клетки, нейтрофилы, альвеолярные макрофаги, описана их способность к взаимодействию с фибробластами и другими клетками. Медиаторы, высвобождаемые клетками воспаления, в частности интерлейкин-1 (IL-1) и трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), являются мощными активаторами ремоделирования, опосредованного фибробластами, которые перемещаются в область повреждения и воспаления в легочной ткани, где пролиферируют и создают коллагеновый матрикс. При большинстве интерстициальных болезней легких также отмечена пролиферация альвеолоцитов II типа и их миграция в очаг повреждения. Эти процессы считаются ключевыми в запуске фиброобразования [13].

Фиброзное ремоделирование – основной патофизиологический механизм при интерстициальных болезнях легких, результирующий в конечной стадии формированием «сотового легкого». Принципиально важно, что установлены общие механизмы прогрессирования фиброза легочной ткани при различных интерстициальных болезнях легких [13].

Известно, что интенсивность процессов воспаления и фиброобразования генетически обусловлена. У пациентов с интерстициальными болезнями

легких установлено усиление экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1 и фактора некроза опухоли альфа (TNF- α). Предполагается наличие генетической предрасположенности к избыточному фиброзообразованию в легких (в ответ на неспецифическое повреждение эпителия) и, следовательно, к развитию интерстициальных болезней легких. В то же время прогноз заболевания в большей степени зависит от аномальной репаративной реакции, чем от индуцированных воспалением повреждений [13].

Имеются данные о связи интерстициальных заболеваний легких, в том числе у детей, с полиморфными мутациями генов сурфактантных белков. Патологические варианты ассоциированных с сурфактантом генов *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3* и *NKX2.1* связаны с отложением липопroteина в альвеолах, различной степенью клеточных нарушений и интерстициальным ремоделированием [9, 10]. В последнее десятилетие появились данные о васкулопатии, связанной с наследственным дефектом гена — стимулятора интерферонового ответа (*STING1*), дебютирующей в младенческом возрасте (SAVI) [7, 14].

В связи с этим при интерстициальных заболеваниях легких стали чрезвычайно актуальными молекулярно-биологические исследования в целях поиска врожденных мутаций, обуславливающих формирование интерстициальных поражений, усиление экспрессии генов, определяющих интенсивность фибропролиферативных процессов, или супрессию генов, сдерживающих эти процессы.

Понимание генетического контроля реакций повреждения, воспаления и фиброза может способствовать значительному прогрессу в борьбе с рассматриваемыми заболеваниями. Важно понимать, что фиброз существует не при всех формах интерстициальных заболеваний легких у детей.

При всем разнообразии клинических форм этих заболеваний для всех них характерны общие клинические симптомы, позволяющие их диагностировать [9, 10]. Однако у детей респираторные симптомы могут быть нечеткими и длительное время расцениваться как проявления других форм патологии. Болезнь часто начинается исподволь. Порой клинические симптомы отсутствуют даже при наличии рентгенологической симптоматики. Поэтому нередко от начала заболевания до установления окончательного диагноза проходят месяцы и даже годы. А это чревато клинически значимым ремоделированием легких еще до установления диагноза [7, 9, 10, 12].

Вместе с тем тахипноэ и одышка — главные симптомы практически всех интерстициальных болезней легких. Часто они служат самыми ранними признаками. Одышка носит неуклонно прогрессирующий характер. Как правило, заболевание сопровождается сухим непродуктивным кашлем.

Цианоз — более поздний и менее постоянный признак болезни, возникает или усиливается при физической нагрузке, у маленьких детей — при кормлении. В процессе болезни формируются внелегочные проявления: значительное похудание детей, отставание в росте.

Частым и прогностически неблагоприятным признаком интерстициальных болезней легких как у взрослых, так и у детей, служат утолщение концевых фаланг пальцев по типу барабанных палочек, деформация ногтей в виде часовых стекол («пальцы Гипократа»). С большим постоянством отмечаются различные деформации грудной клетки. У некоторых детей наблюдается лихорадка.

Достаточно характерны физикальные изменения в легких. У большинства больных прослушиваются нежные крепитирующие, так называемые целлофановые хрипы [8–10].

Важное диагностическое значение при интерстициальных болезнях легких имеет исследование функции внешнего дыхания. Как правило, преобладает рестриктивный тип вентиляционных нарушений. Вместе с тем рестриктивные расстройства у детей нередко сочетаются с обструктивными изменениями.

Очень важный признак интерстициальных заболеваний легких — гипоксемия, которая может определяться во время сна, появляться при кормлении маленького ребенка, а иногда на фоне физических упражнений или тестов (например, тест 6-минутный ходьбы у детей старшего возраста и подростков). Гипоксемия сопровождается гипоканией, отражающей особенности дыхательного паттерна больных — частого поверхностного дыхания (rapid shallow breathing). Гиперканния появляется в далеко зашедших стадиях болезни. Основной механизм гипоксемии — вентиляционно-перфузионный дисбаланс, снижение диффузионной способности легких.

Изменение лабораторных показателей, как правило, неспецифичны, но могут выявляться при некоторых интерстициальных заболеваниях легких.

— При легочном кровотечении и гемосидерозе наблюдаются анемия и ретикулоцитоз.

— При гиперсенситивном пневмоните в плазме крови определяются специфические IgG, преципитирующие антитела к причиннозначимым аллергенам.

— Для исключения заболеваний соединительной ткани или аутоиммунных болезней следует определить маркеры ревматических расстройств, включая ревматоидный фактор (RF), антитела к ядерным антигенам (ANA) / антитела к двухцепочечной ДНК (анти-dsDNA), антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA) и антитела к базальной мембране (GBM).

— Уровни ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и лизоцима могут быть повышены у пациентов с саркоидозом, хотя признаки не относятся к специфичным.

— В комплексное обследование детей с интерстициальными заболеваниями легких должны быть входить тесты для исключения иммунодефицита.

— Тестирование на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) показано при наличии лимфоцитарной интерстициальной пневмонии или диссеминированного гистоплазмоза.

— Результаты анализов кала на скрытую кровь должны быть проанализированы при подозрении на легочное кровотечение при идиопатическом легочном гемосидерозе, других легочных геморрагических синдромах.

Большим достижением в изучении интерстициальных болезней легких в последние десятилетия стали доказательства их наследственной природы. В связи с этим требуется тщательное изучение семейного анамнеза пациентов. Исследования в области генетики позволили уточнить механизмы развития и формирования некоторых форм этих заболеваний в детском возрасте. Речь, в частности, идет о заболеваниях, связанных с патологией сурфактантных белков, острой интерстициальной пневмонией, легочным альвеолярным протеинозом, васкулопатиями.

Генетическое тестирование все чаще используется для выявления мутаций, связанных с измененной продукцией (*SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3* и *NKX2.1*), нарушением метаболизма или усиленным разрушением сурфактанта (*CSF2FA*, *CSF2RB*, *SLC7A7*, *MARS*, *GATA2* и *OAS1*). Тестирование на мутации в генах *SFTPB* и *ABCA3* следует проводить при необъяснимо тяжелом респираторном дистрессе у новорожденных, особенно если имеются случаи тяжелых легочных заболеваний в семье.

В последнее десятилетие большое внимание уделяется моногенному заболеванию, относящемуся к васкулопатиям новорожденных. Болезнь ассоциирована с мутацией гена *TMEM173* (в настоящее время принято название гена *STING1*), кодирующего белок STING (Stimulator of interferon genes) — синдром SAVI (STING-Associated Vasculopathy with onset in Infancy). Он относится к группе интерферопатий, в развитии которых участвует интерферон-β. В симптомокомплексе болезни важное значение имеют интерстициальные изменения легочной ткани [14]. Вместе с сотрудниками НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой мы наблюдали семью, в которой у двух детей и отца имелись интерстициальные поражения легочной ткани и при этом были выявлены дефекты гена *TMEM173* [7].

Рентгенологические методы обследования грудной клетки относятся к важнейшим в диагностике интерстициальных болезней легких. Рентгенограмма грудной клетки часто бывает первым скрининговым исследованием. Неоспоримое значение в диагностике этих заболеваний у детей имеет компьютерная томография высокого разрешения ВРКТ (high-resolution computed tomography).

Несомненно, что различные нозологические формы интерстициальных болезней легких имеют свои отличительные рентгенологические и рентгенокомпьютерно-томографические (РКТ) особенности [15, 16]. Однако всем им присущи общие признаки. Так, при всех формах на ранних стадиях болезни выявляются преимущественно усиление и деформация легочного рисунка, понижение прозрачности легочных полей по типу матового стекла, мелкоочаговые тени, ретикулярные тени и центрлобулярные узелки. Как правило, изменения носят двусторонний характер. По мере прогрессирования процесса деформация легочного рисунка становится более выраженной, выявляются нарушения легочной архитектоники, тракционные бронхоэктазы, полостные образования, уменьшение легочных объемов, признаки интерстициального фиброза, формируется картина сотового легкого [16, 17].

Динамику ВРКТ-признаков легочного фиброза можно оценивать при использовании полуколичественного метода, который нашел широкое применение у пациентов с инфекцией COVID-19 [18]. Отношение объема измененной легочной паренхимы к общему объему легкого может быть использовано как для характеристики исходного РКТ-статуса, так и для оценки динамики процесса. В последнее время все большее значение в диагностике интерстициальных болезней легких приобретает магнитно-резонансная томография (МРТ), поскольку этот метод не дает лучевой нагрузки [15]. Имеются сообщения об использовании МРТ для диагностики саркоидоза у детей [19].

Проведение эхокардиографии (Эхо-КГ) необходимо для исключения аномального легочно-венозного кровообращения, которое может сопровождаться респираторными симптомами и интерстициальными нарушениями по данным рентгенологического и РКТ-исследований. Эхо-КГ помогает выявить легочную гипертензию и гипертрофию правого желудочка. Специальные исследования показали, что признаки легочной гипертензии при интерстициальных болезнях легких наблюдаются у пациентов почти во 64% случаев [20, 21].

Бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем используется для диагностики и дифференциальной диагностики определенных интерстициальных болезней легких, включая альвеолярный протеиноз, легочный гемосидероз, аспирационные синдромы, эозинофильные синдромы, гиперчувствительный пневмонит, гистиоцитоз [9]. Анализ бронхоальвеолярной лаважной жидкости может быть использован также для оценки уровня сурфактантных белков В (SP-B) и С (SP-C).

Исследования для исключения патологии желудочно-кишечного тракта, аспирационного синдрома, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни также должны быть включены в алгоритм диагностики

при интерстициальных болезнях легких у детей. Речь идет об ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, гастродуоденоскопии, рентгеноконтрастного исследования с барием. Для исключения муковисцидоза пациентам должно быть проведено исследование уровня хлоридов пота и при необходимости генетическое тестирование на муковисцидоз.

Диагностика большей части интерстициальных болезней легких основана на анализе гистологического материала легких [12]. Биопсия легких считается «золотым стандартом» в диагностике этих заболеваний, позволяющим установить диагноз и определить возможный ответ на терапию. Однако важно отметить, что в некоторых случаях даже при оценке гистопатологической картины верифицировать диагноз не удается.

Повысить информативность исследования у детей позволяет специально разработанный протокол [9], предусматривающий тесное взаимодействие между клиницистом, хирургом, рентгенологом и морфологом для определения места для открытой или торакоскопической биопсии. Образец для гистологической оценки должен быть взят именно из области поражения. Трансбронхиальные биопсии у детей неинформативны. Независимо от используемого метода образцы биопсии должны быть исследованы с применением специфических методов окрашивания, а методы анализа должны включать световую, иммунофлуоресцентную и электронную микроскопию.

Несмотря на неоспоримую ценность исследования, биопсия показана и возможна не во всех случаях. По данным крупных медицинских центров, биопсия легких проводится только у 11–12% больных с интерстициальными болезнями легких. Следует отметить, что в поздних стадиях заболевания различия в морфологической картине при разных клинических формах стираются, выявляемые изменения приобретают сходные черты, что служит дополнительным поводом к отказу от этого инвазивного исследования.

Единого принципа терапии детей, больных интерстициальными заболеваниями легких, особенно неясной этиологии, в настоящее время не существует. Этиологическая разнородность этих заболеваний и отсутствие рандомизированных международных клинических исследований делают невозможным предоставление конкретных рекомендаций по их лечению у детей. Общие рекомендации придерживаются тех же принципов, которые применяются ко всем детям с хроническими заболеваниями легких. К ним относятся тщательное внимание к росту и питанию, иммунизация (включая респираторно-синцитиальный вирус, грипп и пневмококк) и лечение вторичных инфекций; при необходимости оказывается кислородная поддержка.

Ранняя и точная диагностика интерстициальных болезней легких у детей важна, поскольку при ряде заболеваний она предполагает этиопатогенетический

подход к терапии. Так, ключевым элементом и основой ведения пациентов с гиперсенситивным пневмонитом является исключение контакта с «виновным» аллергеном. Гиперсенситивный пневмонит — прогностически наиболее благоприятное заболевание среди всех интерстициальных болезней легких у детей при условии ранней диагностики и элиминации причинно-значимого аллергена [7].

Для лечения различных форм заболеваний используется целый ряд лекарственных средств. Применяются многочисленные стратегии лекарственных воздействий. Однако ни один терапевтический режим при интерстициальных болезнях легких не исследовался в условиях жесткого рандомизированного контроля у детей.

Основу медикаментозной терапии большинства интерстициальных болезней легких составляют системные глюкокортикостероиды. Они уменьшают воспаление путем уменьшения проницаемости капилляров и подавления активности полиморфно-ядерных лейкоцитов. Противовоспалительное действие этих препаратов основано также на ингибировании миграции клеток воспаления (нейтрофилов и моноцитов) в ткань легких, ингибировании фосфолипазы A2, препятствии высвобождению цитокинов, супрессии иммунного ответа. Положительный эффект от глюкокортикостероидов — хороший прогностический признак течения болезни.

Как показывает наш опыт, патогенетически обосновано и клинически эффективно применение *ингаляционных* глюкокортикостероидов, особенно при гиперсенситивном пневмоните. Эти препараты назначаются в средних и высоких дозах в течение длительного времени, как правило, не менее 1 года [7].

Цитостатические препараты используют в качестве терапии второй линии в отсутствие клинического и функционального эффекта в ответ на терапию глюкокортикостероидами или в качестве дополнительного вспомогательного средства при тяжелом либо быстро прогрессирующем течении заболевания. У детей с интерстициальными болезнями легких используют азатиоприн, метотрексат, циклофосфамид, циклоспорин и микофенолат мофетил.

Биологические методы лечения, наиболее часто используемые у детей, включают гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF) для лечения легочного альвеолярного протеиноза, моноклональные антитела, такие как ритуксимаб, для терапии аутоиммунных заболеваний легких и васкулитов; внутривенный иммуноглобулин (IVIG); ингибиторы TNF- α , антагонисты IL-1 и IL-6 при некоторых аутоиммунных заболеваниях, сопровождающихся интерстициальным поражением легких [22, 23].

У пациентов с прогрессирующим легочным фиброзом требуется назначение своевременной антифибротической терапии. Основные надежды

в терапии фиброза при интерстициальных болезнях легких в последние годы связывают с двумя препаратами: пирфенидоном и нинтеданибом.

Пирфенидон — пероральный антифибротический препарат, дающий множественные эффекты (регулирует профибротические и провоспалительные цитокиновые каскады, уменьшает пролиферацию фибробластов и синтез коллагена). Разрешен для терапии идиопатического легочного фиброза у взрослых пациентов. Нинтеданиб (ингибитор тироксинкиназы) относится к препаратам с доказанной эффективностью при лечении идиопатического легочного фиброза и других интерстициальных болезней легких с прогрессирующим легочным фиброзом [1, 24]. Эффективность и безопасность этих препаратов у детей с интерстициальными болезнями легких пока не изучена. Перспективными направлениями терапии являются поиски новых более эффективных антифибротических препаратов, ингибиторов цитокинов, использование препаратов сурфактанта, генная терапия.

Трансплантация легких в настоящее время рассматривается как наиболее значимое достижение в области терапии и сохранения жизни пациентов с интерстициальными болезнями легких с прогрессирующим легочным фиброзом. Отчет Международного регистра трансплантации сердца и легких (ISHLT) от 2016 г. показывает, что во всем мире ежегодно проводится более 100 трансплантаций легких

у детей [25]. Согласно отчету ISHLT о регистрации трансплантаций за 2018 г. медиана выживаемости после трансплантации легких составляет 7 лет [26]. В России пересадка легких у детей за редким исключением не проводится. Тем не менее в нашей клинике мы уже более 2 лет наблюдаем подростка после пересадки легких ввиду тотального фиброза вследствие гиперсенситивного пневмонита [27].

Таким образом, проблемы диагностики, особенностей течения, прогрессирования и современных подходов к терапии интерстициальных болезней легких в детском возрасте в настоящее время составляют предмет интенсивных исследований и диктуют необходимость комплексного подхода с привлечением специалистов из разных областей клинической медицины, использования высокоинформативных методов диагностики, высокоразрешающей компьютерной томографии, лабораторных, морфологических и функциональных методов обследования. Следует признать, что своевременная диагностика и терапия интерстициальных болезней легких у детей необходимы для обеспечения оказания им адекватного высокотехнологичного современного уровня медицинской помощи, повышения качества их жизни, предотвращения их ранней инвалидизации и смертности. Интерстициальные болезни легких, безусловно, одно из актуальнейших направлений пульмонологии детского возраста и клинической медицины в целом.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Wijsenbeek M., Kreuter M., Olson A., Fischer A., Bendstrup E., Wells C.D. et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management. *Curr Med Res Opin* 2019; 35(11): 2015–2024. DOI: 10.1080/03007995.2019.1647040
2. Kolb M., Vařáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res* 2019; 20(1): 57. DOI: 10.1186/s12931-019-1022-1
3. Wong A.W., Ryerson C.J., Guler S.A. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res* 2020; 21(1): 32. DOI: 10.1186/s12931-020-1296-3
4. George P.M., Spagnolo P., Kreuter M., Altinisik G., Bonifazi M., Martinez F.J. et al. ILD working group. Progressive fibrosing interstitial lung disease: clinical uncertainties, consensus recommendations, and research priorities. *Lancet Respir Med* 2020; 8(9): 925–934. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30355-6
5. Анян'ева Л.П., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Лила А.М., Загребнева А.И., Маслянский А.Л. и др. Хронические фиброзирующие интерстициальные заболевания легких с прогрессирующим фенотипом. *Научно-практическая ревматология* 2020; 58(6): 631–636. [Anan'eva L.P., Avdeev S.N., Tyurin I.E., Lila A.M., Zagrebneva A.I., Maslyanskiy A.L. et al. Chronic fibrosing interstitial lung disease with progressive phenotype. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2020; 58(6): 631–636]. DOI: 10.47360/1995-4484-2020-631-636
6. Авдеев С.Н., Анян'ева Л.П., Жилиев Е.В. Резолюция Совета экспертов, посвященного теме «Интерстициальные заболевания легких при системной склеродермии» (14 октября 2019 г., Москва). *Современная ревматология* 2020; 14(1): 125–128. [Avdeev S.N., Ananyeva L.P., Zhilyaev E.V. The resolution of the Expert Council on Interstitial Lung Diseases in Systemic Scleroderma (Moscow, October 14, 2019). *Sovremennaya revmatologiya* (Modern Rheum) 2020; 14(1): 125–128. (In Russ.) DOI: 10.14412/1996-7012-2020-1-125-128]
7. Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л. Клинические варианты интерстициальных болезней легких в детском возрасте. М.: ИД «Медпрактика-М», 2021; 368. [Lev N.S., Mizernitskiy Yu.L. Clinical variants of interstitial lung disease in childhood. Moscow: ID «Medpraktika-M», 2021; 368. (In Russ.)]
8. Clement A., Nathan N., Epaud R., Fauroux B., Corvol H. Interstitial lung diseases in children. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 22. DOI: 10.1186/1750-1172-5-22
9. Bush A., Cunningham S., de Blic J., Barbato A., Clement A., Epaud R. et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax* 2015; 70(11): 1078–1084. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-207349
10. Kurland G., Deterding R.R., Hagood J.S., Young L.R., Brody A.S., Castile R.G. et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(3): 376–394. DOI: 10.1164/rccm.201305-0923ST
11. Thacker P.G., Vargas S.O., Fishman M.P., Casey A.M., Lee E.Y. Current Update on Interstitial Lung Disease of Infancy: New Classification System, Diagnostic Evaluation, Imaging Algorithms, Imaging Findings, and Prognosis. *Radiol*

- Clin North Am 2016; 54(6): 1065–1076. DOI: 10.1016/j.rcl.2016.05.012
12. Fan L.L., Dishop M.K., Galambos C., Askin F.B., White F.V., Langston C. et al. Diffuse lung disease in biopsied children 2 to 18 years of age. Application of the chILD classification scheme. Ann Am Thorac Soc 2015; 12(10): 1498–1505. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201501-064OC
 13. Chanda D., Otoupalova E., Smith S.R., Volckaert T., De Langhe S.P., Thannickal V.J. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis. Mol Aspects Med 2019; 65: 56–69. DOI: 10.1016/j.mam.2018.08.004
 14. Clarke S.L.N., Robertson L., Rice G.I., Seabra L., Hilliard T.N., Crow Y.J. et al. Type 1 interferonopathy presenting as juvenile idiopathic arthritis with interstitial lung disease: report of a new phenotype. Pediatr Rheumatol 2020; 18: 37. DOI: 10.1186/s12969-020-00425-w
 15. Guillerman R.P. Imaging of childhood interstitial lung disease. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol 2010; 23(1): 43–68. DOI: 10.1089/ped.2010.0010
 16. Walsh S.L.F., Devaraj A., Enghelmayer J.I., Kishi K., Silva R.S., Patel N. et al. Role of imaging in progressive-fibrosing interstitial lung diseases. Eur Resp Rev 2018; 27(150): 180073. DOI: 10.1183/16000617.0073-2018
 17. Elicker B.M., Kallianos K.G., Henry T.S. The role of high-resolution computed tomography in the follow-up of diffuse lung disease. Eur Resp Rev 2017; 26(144): 170008. DOI: 10.1183/16000617.0008-2017
 18. Liu R., Lei C., Liao X., Shia S., Li J., Hu D. et al. Semi-quantitative analysis for the dynamic chest CT imaging features from onset to recovery in severe and critical COVID-19. Radiol Infect Dis 2020; 7(3): 114–122. DOI: 10.1016/j.jrid.2020.07.003
 19. Gorkem S.B., Köse S., Lee E.Y., Doğanay S., Coskun A.S., Köse M. Thoracic MRI evaluation of sarcoidosis in children. Pediatr Pulmonol 2017; 52 (4): 494–499. DOI: 10.1002/ppul.23614
 20. Агапитов Л.И., Белозеров Ю.М., Мизерницкий Ю.Л. Хроническое легочное сердце у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014; 152. [Agapitov L.I., Belozеров Yu.M., Mizernitskiy Yu.L. Chronic cor pulmonale in children. Moscow: GEOTAR-Media, 2014; 152. (In Russ.)]
 21. Bromley S., Vizcaya D. Pulmonary hypertension in childhood interstitial lung disease: A systematic review of the literature. Pediatr Pulmonol 2017; 52(5): 689–698. DOI: 10.1002/ppul.23632
 22. Breuer O., Schultz A. Side effects of medications used to treat childhood interstitial lung disease. Paediatr Respir Rev 2018; 28: 68–79. DOI: 10.1016/prrv.2018.03.002
 23. Vece T.J., Young L.R. Update on diffuse lung disease in children. Chest 2016; 149(3): 836–845. DOI: 10.1378/chest.15-1986
 24. Wells A.U., Flaherty K.R., Brown K.K., Inoue Y., Devaraj A., Richeldi L. et al.; INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Lancet Respir Med 2020; 8(5): 453–460. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30036-9
 25. Benden C. Pediatric lung transplantation. J Thorac Dis 2017; 9 (8): 2675–2683. DOI: 10.2107/jtd.2017.07.84
 26. Goldfarb S.B., Hayes D.Jr., Levvey B.J., Cherikh W.S., Chambers D.C., Khush K.K. et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-first Pediatric Lung and Heart–Lung Transplantation Report–2018; Focus Theme: Multiorgan Transplantation. J Heart Lung Transplant 2018; 37(10): 1196–1206. DOI: 10.1016/j.healun.2018.07.021
 27. Лев Н.С., Мизерницкий Ю.Л., Шатоха П.А., Грознова О.С. Трансплантация легких у подростка с легочным фиброзом в исходе интерстициальной болезни легких (гиперсенситивного пневмонита) Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2020; 99(6): 287–293. [Lev N.S., Mizernitskiy Yu.L., Shatoha P.A., Groznova O.S. Lung transplantation in an adolescent with pulmonary fibrosis as a result of interstitial lung disease (hypersensitive pneumonitis). Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo 2020; 99(6): 287–293. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-287-293 (In Russ.)]

Поступила: 25.04.21

Received on: 2021.04.25

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.