

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБУЧЕНИЯ «БАШКИРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КАЗЫМОВА Дарья Владимировна

**ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ:
КЛИНИКО–ЛУЧЕВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА**

14.01.08 – педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Ахмадеева Э. Н.

Научный консультант:
доктор медицинских наук

Байков Д. Э.

Уфа – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| Введение. | 4 |
| Глава 1. Интерстициальные болезни легких (обзор литературы) | 11 |
| 1.1. История, эпидемиология интерстициальных болезней легких. | 11 |
| 1.2. Диагностика интерстициальных болезней легких | 21 |
| Глава 2. Материалы и методы исследования. | 32 |
| 2.1. Характеристика обследованных больных | 32 |
| 2.2. Методы исследования. | 42 |
| Глава 3. Клиническая характеристика детей с заболеваниями легких. . . | 48 |
| 3.1. Данные анамнеза детей с интерстициальными и воспалительными болезнями легких. | 48 |
| 3.2. Данные клинического осмотра детей с интерстициальными и воспа- лительными болезнями легких. | 55 |
| Глава 4. Результаты лабораторных и функциональных методов обследо- вания детей с заболеваниями легких. | 60 |
| 4.1. Результаты лабораторных методов обследования детей с интерсти- циальными и воспалительными болезнями легких. | 60 |
| 4.2. Результаты функциональных методов обследования детей с интер- стициальными и воспалительными болезнями легких. | 66 |
| Глава 5. Результаты рентгенологических методов обследования детей с заболеваниями легких. | 72 |
| 5.1. Результаты традиционной рентгенографии органов грудной клетки детей с интерстициальными и воспалительными болезнями легких. | 72 |
| 5.2. Результаты компьютерной томографии высокого разрешения орга- нов грудной клетки детей с интерстициальными и воспалительными бо- лезнями легких. | 78 |
| Заключение. | 95 |

| | |
|--|-----|
| Выводы. | 108 |
| Практические рекомендации. | 110 |
| Список сокращений и условных обозначений | 113 |
| Список литературы. | 115 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Интерстициальные болезни легких (ИБЛ) – гетерогенная группа заболеваний, для которых характерно преимущественное поражение респираторных отделов легкого с развитием воспаления (альвеолита) и прогрессирующего пневмосклероза [23]. В настоящее время можно назвать около 200-т болезней, имеющих признаки интерстициальных, что составляет около 20% всех заболеваний легких, причем половина из них – неясной этиологии. Поэтому относить их к группе редких, как это делалось раньше, уже нельзя. Частота диагностических ошибок у таких больных составляет 75–80%, а адекватная специализированная помощь им, как правило, оказывается значительно позже возникновения первых признаков заболевания, что значительно ухудшает эффективность их лечения и прогноз [27, 79, 95]. В этой связи актуальной задачей в педиатрии является диагностика указанной патологии на ранних, еще обратимых стадиях.

Рассматривая проблему в целом, следует указать на тот факт, что в настоящее время нет четко озвученных данных о частоте ИБЛ в детской популяции. Корректных эпидемиологических исследований не проводилось. Считается, что на 100000 населения в год ИБЛ болеют от 20- до 40-ка человек [92]. По данным Dinwiddie R. et al. в Соединенном Королевстве и Ирландии распространенность ИБЛ у детей составляет 3,6 на миллион населения [162, 163]. По данным Европейского респираторного общества (ERS) и Американского торакального общества (ATS), ИБЛ чаще встречается у детей мужского пола раннего возраста (более 30% случаев – у детей младше двух лет). Соотношение полов составляет 1 к 1,4 с преобладанием лиц мужского пола [102].

Следует признать, что диагностика ИБЛ относится к числу наиболее сложных задач, стоящих перед практическим здравоохранением. Clement A.,

Nathan N. и соавт. (2010) подчеркивают необходимость проведения консилиума с участием клинициста, морфолога и рентгенолога [162].

Степень разработанности темы. Интерес, проявляемый к этой проблеме учеными во всем мире, позволил достичь в последние годы значительных успехов в накоплении фактического материала. Это стало возможным благодаря широкому использованию самых современных методов обследования: высокорезающей компьютерной томографии, морфогистохимических исследований, а в последние годы – и методов молекулярной диагностики. В 2013 г. Американским торакальным обществом была предложена новая классификация ИБЛ у детей, согласно которой заболевания этой группы на 3 подгруппы – ИБЛ, наиболее распространенные в младенчестве и у детей младше 2-х лет, ИБЛ у детей старше 2-х лет и подростков, неклассифицируемые заболевания [49, 103].

Но, несмотря на многочисленные публикации последних лет, соответствующие «соглашения», разработанные группами специалистов Европейского респираторного общества и Американского торакального общества, проблема остается открытой для обсуждения, так как противоречий в представлениях о терминологии, классификации ИБЛ и лечении меньше не становится [26].

Разрыв между интенсивно накапливаемыми знаниями о механизмах развития ИБЛ и неудачами в их диагностике, лечении может быть ликвидирован путем использования доступных, прежде всего практическому врачу, клинических ориентиров для своевременной организации специализированного обследования [28].

В связи с этим, актуальной задачей является уточнение структурной дифференциации интерстициальных заболеваний легких у детей, определение их клинико-рентгенологических проявлений, что в дальнейшем способствует более ранней диагностике и адекватности проводимых терапевтических процедур.

Цель исследования. Совершенствование диагностики интерстициальных болезней легких у детей с использованием современных дифференциально-диагностических критериев.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

1. Выявить превалирующую патологию в структуре интерстициальных болезней легких и определить возраст их манифестации у детей.

2. Уточнить клинико-лабораторные особенности и особенности функции внешнего дыхания при интерстициальных болезнях легких у детей.

3. Определить рентгенологические особенности интерстициальных болезней легких у детей.

4. Разработать дифференциально-диагностические критерии облитерирующего бронхиолита, гиперчувствительного пневмонита (экзогенного аллергического альвеолита) и идиопатического фиброзирующего альвеолита у детей.

Научная новизна. Впервые с целью определения особенностей и разработки дифференциально-диагностических критериев интерстициальных болезней легких у детей проведен анализ результатов комплексного обследования, включающего оценку анамнеза, клинических, лабораторных, функциональных и рентгенологических методов диагностики.

Установлено, что наиболее характерной патологией в структуре интерстициальных болезней легких у детей является облитерирующий бронхиолит.

Уточнены клинико-лабораторные и рентгенологические критерии таких интерстициальных болезней легких у детей как облитерирующий бронхиолит, гиперчувствительный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит) и идиопатический фиброзирующий альвеолит. Впервые определено, что дифференциально-диагностическими критериями облитерирующего бронхиолита являются распространенные участки «матового стекла», Y-образные структуры бронхиол и очаги консолидации, выявленные при проведении компьютерной томографии высокого разрешения органов дыхания.

У детей с гиперчувствительным пневмонитом выявлена сенсibilизация к грибковым аллергенам и участки матового стекла преимущественно в центральных отделах легких при проведении компьютерной томографии. Установлено, что идиопатический фиброзирующий альвеолит характеризуется распространенными зонами «матового стекла» преимущественно в базальных и задне-

базальных отделах легких, участками эмфизематозно-буллезного вздутия с тенденцией к формированию картины сотового легкого.

Теоретическая и практическая значимость. Разработанный алгоритм диагностики заболеваний органов дыхания у детей, включающий комплексную оценку клинических, лабораторных и рентгенологических показателей, позволяет в кратчайшие сроки выявить/предположить характер патологии легких у детей – воспалительные заболевания, специфический процесс в легких, интерстициальное поражение легочной ткани – и своевременно назначить дообследование (компьютерную томографию высокого разрешения органов грудной клетки).

Комплексная оценка клинических, лабораторных, функциональных и рентгенологических данных и разработанная программа для ЭВМ «Дифференциальная диагностика болезней органов дыхания у детей» позволят врачу повысить эффективность диагностического обследования пациентов с подозрением на интерстициальное поражение легких, снизить количество диагностических ошибок.

Методология и методы исследования. Проводилось ретро- (более 60% пациентов включены в исследование ретроспективно) и проспективное исследование детей с заболеваниями органов дыхания, находившихся на обследовании и/или лечении в пульмонологических отделениях с 2009 по 2014 гг. Выборка пациентов в исследование осуществлялась сплошным методом.

В исследование вошли 142 пациента, получавших стационарное лечение и/или обследование в одном из пульмонологических отделений ГБУЗ Республиканской детской клинической больницы (г. Уфа). Основную группу составили 48 детей с установленным диагнозом одного из интерстициальных заболеваний легких (облитерирующий бронхиолит, гиперчувствительный пневмонит или идиопатический фиброзирующий альвеолит). Остальные дети с такими заболеваниями органов дыхания как пневмония, рецидивирующий бронхит, хронический бронхит, острый бронхиолит, атипичной и/или затяжной клинической картиной болезни и/или отсутствием эффекта от проводимой терапии, вследствие чего проводилась компьютерная томография органов грудной клетки, составили группу сравнения (n=94).

Исключение составили дети с установленным диагнозом бронхиальной астмы, подозрением на туберкулез органов дыхания, системные поражения соединительной ткани, хирургическую патологию органов грудной клетки.

В ходе выполнения исследовательской части работы были применены методы клинического обследования пациентов, лабораторно-инструментальные методы обследования, включающие выполнение классических клинических, лабораторных, функциональных и рентгенологических исследований. По результатам проводилась статистическая обработка полученных данных на персональном компьютере с использованием соответствующего программного обеспечения.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. В структуре интерстициальных болезней легких у детей преобладают облитерирующий бронхиолит и гиперчувствительный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит). Манифестация облитерирующего бронхиолита и гиперчувствительного пневмонита наблюдается у детей в возрасте до года, идиопатического фиброзирующего альвеолита – в школьном возрасте (10–11 лет).

2. Все формы интерстициальных болезней легких у детей имеют сходные клинические, лабораторные, функциональные и отдельные рентгенологические показатели, позволяющие подумать об интерстициальном поражении легких. Особенностью гиперчувствительного пневмонита (экзогенного аллергического альвеолита) является грибковая сенсibilизация.

3. Дифференциально-диагностическими критериями облитерирующего бронхиолита на компьютерной томограмме органов грудной клетки высокого разрешения являются: распространенная картина «матового стекла», линейные бронхиальные структуры в субплевральных областях, Y-образные структуры бронхиол; – гиперчувствительного пневмонита – неравномерно расположенные, преимущественно в центральных отделах легких, зоны «матового стекла»; – идиопатического фиброзирующего альвеолита – распространенные зоны «матового стекла», преимущественно в базальных и задне-базальных отделах легких, участки эмфизематозного вздутия с тенденцией к формированию картины сотового легкого.

Степень достоверности и апробация результатов работы. Обоснованность и достоверность научных положений определяется достаточным объемом клинических наблюдений и проведенных исследований, современными информативными методами исследования, статистической достоверностью полученных результатов. Полнота и глубина собственных клинических наблюдений, адекватная статистическая обработка результатов исследований в достаточной мере обосновывают выводы и рекомендации, вытекающие из полученных результатов исследования.

Диссертация является результатом самостоятельной работы автора от обоснования актуальности, постановки цели и задач исследования до статистической обработки и анализа полученных данных, формулировки выводов и разработки практических рекомендаций. Научная работа выполнена лично автором, по теме диссертации подготовлены публикации.

Материалы диссертации представлены на конференции «Репродуктивное здоровье – здоровье будущего поколения» (г. Ижевск, 2012), XIX национальном конгрессе по болезням органов дыхания (г. Казань, 2013), III Международной научно-практической конференции «Актуальные направления научных исследований: от теории к практике» (г. Чебоксары, 2015), XXIII Международной научно-практической конференции «Инновационные медицинские технологии» (г. Москва, 2015), XV Международной научно-практической конференции «Новое слово в науке и практике: гипотезы и апробация результатов исследований» (г. Новосибирск, 2015).

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедр госпитальной педиатрии, пропедевтики детских болезней, факультетской педиатрии, неонатологии с курсом педиатрии и симуляционным центром ИПО, педиатрии ИПО, клинической фармакологии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России (Уфа, 2014).

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в работу пульмонологического отделения ГБУЗ РДКБ (г. Уфа); отдела луче-

вой диагностики Клиники БГМУ (г. Уфа); в учебный процесс кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ. Материалы диссертации включены в информационно-методическое письмо для врачей «Диагностика заболеваний органов дыхания у детей (интерстициальные болезни легких)» (Уфа, 2013). Разработана программа для ЭВМ «Дифференциальная диагностика болезней органов дыхания у детей» (номер и дата поступления заявки: 2014664270 31.12.2014).

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 134 страницах машинописного текста и содержит следующие разделы: введение, обзор литературы, главу с описанием материалов и методов исследования, изложение результатов собственного исследования в 3 главах, заключение, выводы и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 17 таблицами и 26 рисунками. Приведено 3 клинических примера. Библиография включает 203 работы, в том числе 110 – зарубежных авторов.

Глава 1. ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ (обзор литературы)

1.1. История, эпидемиология интерстициальных болезней легких

Интерстициальные болезни легких – одна из наиболее сложных проблем в пульмонологии, что опосредованно обусловлено трудностями ранней диагностики, последующим своевременным назначением адекватного лечения, а также серьезностью прогноза заболеваний в целом [27]. В литературных источниках широко встречаются различные термины, обозначающие данную группу заболеваний: «диффузные паренхиматозные заболевания легких», «диссеминированные заболевания легких», «интерстициальный легочный фиброз» [10, 63, 95]. Все эти заболевания объединяют гетерогенную группу болезней, при которых первично поражаются интерстиций, альвеолы и периальвеолярные ткани [171]. Заболевания характеризуются рестриктивными нарушениями, прогрессирующей дыхательной недостаточностью, рентгенологическими признаками двусторонней диссеминации [28, 61, 102].

На сегодняшний день известно около 200-т нозологических форм, имеющих признаки интерстициальных болезней легких. В связи с этим в Международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ–10), 1992 г., 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 [42, 43]. Но, несмотря на многочисленность нозологических форм патологии и полиморфизм их клинико-морфологических проявлений, интерстициальные болезни легких имеют некоторые единые клинические, функциональные, рентгенологические признаки,

обусловленные общностью патофизиологических и морфологических изменений в легочной ткани [1, 118, 127]. Патологический процесс при большинстве этих заболеваний начинается с продуктивного альвеолита с достаточно стереотипными изменениями легочного интерстиция в виде воспалительной инфильтрации различной степени выраженности. В последующем формируется фиброзное ремоделирование легких, темпы прогрессирования которого при различных нозологических формах могут варьировать, и развивается картина «сотового легкого» [1].

ИБЛ условно разделяют на заболевания с известной этиологией и с неустановленным этиологическим фактором. К первым относятся гиперчувствительный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит), токсический альвеолит. В группу болезней с неустановленной этиологией входит большая часть интерстициальных болезней легких, в том числе: идиопатический фиброзирующий альвеолит, другие идиопатические интерстициальные пневмонии, идиопатический легочный гемосидероз, облитерирующий бронхиолит ассоциированный с интерстициальной пневмонией и др. Кроме того выделяют группу вторичных интерстициальных болезней легких, сопровождающих системные заболевания и некоторые редкие заболевания, например – различные васкулиты [95, 127].

В соответствии с наиболее широко распространенной отечественной классификацией [27] выделяют следующие группы интерстициальных заболеваний легких:

1. Фиброзирующие альвеолиты.
2. Гранулематозы (саркоидоз легких, гистиоцитоз X, диссеминированный туберкулез легких, пневмокониозы, пневмомикозы).
3. Васкулиты при коллагенозных заболеваниях (узелковый периартериит, гранулематоз Вегенера).
4. Группа болезней накопления (альвеолярный протеиноз, альвеолярный микролитиаз, первичный амилоидоз).
5. Легочные диссеминации опухолевой природы (бронхоальвеолярный рак, метастазы в легкие, поражения легких при злокачественных лимфомах).

Что касается идиопатических диффузных паренхиматозных заболеваний легких в детской популяции, в 2013 г. ATS предложило новую классификацию ИБЛ у детей [49, 103]:

I. ИБЛ, наиболее распространенные в младенчестве и у детей младше 2-х лет

1. Диффузные нарушения развития легких (ацинарная дисплазия, врожденная альвеолярно-капиллярная дисплазия и альвеолярно-капиллярная дисплазия с аномальным расположением легочных вен);

2. Нарушение роста легких (легочная гипоплазия, хроническое заболевание легких новорожденных; структурные легочные изменения, ассоциированные с хромосомными нарушениями; заболевания, ассоциированные с врожденными пороками сердца у детей; у детей без хромосомных нарушений);

3. Специфические состояния неустановленной этиологии (легочный интерстициальный гликогеноз, нейроэндокринная гиперплазия младенцев);

4. Дисфункция системы сурфактанта (мутации гена *SFTPB*, *SFTPC*, *ABCA3* и связанные с ними интерстициальные пневмонии, а также гистологически согласующееся с расстройством белков сурфактанта, но еще неустановленное генетическое нарушение).

II. ИБЛ у детей старше 2-х лет и подростков

1. Расстройства у лиц с нормальной иммунной системой (инфекционные и постинфекционные процессы; расстройства, связанные с агентами окружающей среды: гиперсенситивный пневмонит, ингаляции токсических веществ, синдромом аспирации, эозинофильная пневмония);

2. Расстройства, ассоциированные с системными заболеваниями (иммунные заболевания, болезни накопления, саркоидоз, гистиоцитоз, злокачественные новообразования);

3. Заболевания у иммунокомпрометированных пациентов (оппортунистические инфекции; заболевания, ассоциированные с терапевтическим воздействием; ассоциированные с трансплантационным синдромом и реакцией отторжения трансплантата; диффузное альвеолярное повреждение неизвестной этиологии);

4. Заболевания, маскирующиеся под ИБЛ (артериальная гипертоническая васкулопатия, застойные васкулопатии, лимфатические расстройства, вторичный венозный застой на фоне заболеваний сердца).

III. Неклассифицируемые заболевания – заболевания на терминальной стадии, недиагностируемые результаты биопсии и биопсии с недостаточным количеством материала

Первые упоминания об интерстициальных болезнях легких (ИБЛ) относятся к 1897 г., когда немецкий врач G. E. Rindfleisch описал заболевание, назвав его кистозным циррозом легких [28]. Позднее, в начале 40-х гг. прошлого века, французские патологи Besanson и J. Delaru стали использовать термин «пневмосклероз» для обозначения хронических прогрессирующих заболеваний легких [107]. В 1935 г. американские врачи L. Hamman и A. Rich опубликовали наблюдения за 4-я пациентами с прогрессирующей дыхательной недостаточностью, приведшей к летальному исходу в течении нескольких месяцев [145, 146]. До сих пор имена этих авторов используются в названии фульминантного варианта течения ИБЛ – острой интерстициальной пневмонии, или болезни Хаммена-Рича [3].

В России первая публикация, посвященная поражению легочного интерстиция, появилась в начале 60-х годов прошлого века, когда Е.М. Тареев и В.А. Насонова описали у 5-ти больных ревматоидным артритом «своеобразно протекавшую интерстициальную пневмонию и гранулематоз» [30, 59, 75].

В 1964 г. J. Scadding и J. Gough предложили термин «фиброзирующий альвеолит» для обозначения болезни Хаммена–Ричи, который отражает основные ключевые признаки заболевания – воспаление и фиброз [152, 192]. В 1965 г. A. Liebow и соавт. описали десквамативную интерстициальную пневмонию, а в 1968 г. A. Liebow и D. Smith выделили 5 морфологических вариантов интерстициальной пневмонии:

- обычная интерстициальная пневмония (ОИП);
- десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП);
- облитерирующий бронхиолит с интерстициальной пневмонией;

- лимфоидная интерстициальная пневмония;
- гигантоклеточная интерстициальная пневмония [173].

Несколько позже два последних варианта были исключены из классификации в связи с установлением их этиологических факторов [173, 174].

В дальнейшем высказанное первоначально предположение А. Liebow об идиопатической интерстициальной пневмонии (ИИП) как о гетерогенном заболевании получило свое развитие в работах его последователей и соавторов, и в первую очередь, А. Katzenstein и I. Myers (1994; 1997; 1998), которые в 1998 г. предложили четыре варианта идиопатической интерстициальной пневмонии:

- обычная интерстициальная пневмония;
- десквамативная интерстициальная пневмония;
- острая интерстициальная пневмония;
- неспецифическая интерстициальная пневмония [165, 166, 167, 168, 169].

В классификацию не был включен облитерирующий бронхиолит с интерстициальной пневмонией, так как бронхиолит, как правило, обусловлен воздействием экзогенных факторов (вдыхание агрессивных токсических газов, паров, дымов; у детей – вирусная инфекция), и, соответственно, такая патология легких не может относиться к идиопатической [26]. Остальные варианты ИИП – лимфоцитарную интерстициальную пневмонию и гигантоклеточную интерстициальную пневмонию – включили в группу лимфопролиферативных болезней и пневмокониозов, вызванных тяжелыми металлами [1, 2, 108, 114, 124].

По мнению Ильковича М. М., 7 форм ИИП являются вариантами одного заболевания – идиопатического фиброзирующего альвеолита [29]. А так же, согласно его мнения, существует мало оснований для включения в классификацию термина «облитерирующий бронхиолит с организующей пневмонией», так как «организующая пневмония» может развиваться вследствие бактериальных, вирусных, грибковых инфекций, как реакция на лекарственные препараты, токсические вещества, при «коллагеновых сосудистых заболеваниях», гиперчувствительном пневмоните, хронической эозинофильной пневмонии, на фоне хронического бронхита, эмфиземы, бронхоэктазов, муковисцидоза, аспирации и др. По

мнению автора, если развилась «организующая пневмония» вследствие перечисленных выше известных причин, то и «ассоциированный» с ней «облитерирующий бронхиолит» развился в результате тех же причин [14, 26, 90].

В зарубежной литературе, несмотря на достаточную изученность этиологии, морфологических вариантов облитерирующих бронхиолитов, основное внимание уделено облитерирующим бронхиолитам при болезнях соединительной ткани, после легочных и легочно-сердечных трансплантаций. Упоминания о постинфекционных облитерирующих бронхиолитах встречаются, главным образом, при описании синдрома Маклеода [60].

По современным данным, вирусные инфекции у детей раннего возраста существенно превалируют над процессами бактериальной этиологии. Поэтому, в частности, облитерирующий бронхиолит встречается чаще, чем ранее полагали, и его наметившийся рост во многом связан с улучшением распознавания [52, 69, 73, 116, 131, 202].

Среди ИБЛ у детей наибольшее клиническое значение имеет экзогенный аллергический альвеолит (ЭАА), который относится к группе гиперсенситивных (гиперчувствительных) пневмонитов, возникающих вследствие аллергической реакции легочной ткани на интенсивные и длительные ингаляции определенного антигена [34, 51]. Первые упоминания о заболевании, связанном с острыми респираторными симптомами, возникшими у 5-ти фермеров после работы с заплесневелым сеном, были описаны J. Campbell в 1932 г. Термин «экзогенный аллергический альвеолит» был предложен J. Perus в 1967 г. В литературе встречаются и другие названия ЭАА – «гиперчувствительный пневмонит», «ингаляционная пневмопатия», «диффузная интерстициальная пневмония», «интерстициальный гранулематозный пневмонит», «зерновая лихорадка» [28, 97, 194]. ЭАА в большей степени относится к профессиональным болезням. Но формирование ЭАА возможно и у детей с самого разного возраста, имеются наблюдения развития болезни в первые месяцы жизни ребенка [17]. При остром и подостром течении экзогенного аллергического альвеолита изменения в легких обратимы, спустя несколько дней, недель или месяцев после прекращения контакта с антигеном

симптомы заболевания полностью исчезают [34]. В последние годы наблюдается значительное увеличение тяжелых хронических форм этого заболевания [43].

В 1999 г. Европейское респираторное общество (ERS) и Американское торакальное общество (ATS) пришли к соглашению по поводу классификации и определения понятия «идиопатический фиброзирующий альвеолит» (ИФА) [101]. В 2001 г. при участии ATS и ERS была создана новая рабочая классификация ИИП, учитывающая клинические и рентгенологические изменения при различных морфологических типах ИИП (таблица 1) [28, 99, 102].

Таблица 1 – Гистологическая и клиническая классификация ИИП (рекомендации ATS/ ERS)

| Гистологическая картина (паттерн) | Клинический диагноз |
|--|---|
| Обычная интерстициальная пневмония | Идиопатический (криптогенный) легочный фиброз (идиопатический фиброзирующий альвеолит) |
| Неспецифическая интерстициальная пневмония | Неспецифическая интерстициальная пневмония |
| Организующаяся пневмония | Криптогенная организующаяся пневмония (идиопатический бронхиолит с организующейся пневмонией) |
| Диффузное повреждение альвеол | Острая интерстициальная пневмония (болезнь Хаммена-Рича) |
| Респираторный бронхиолит | ИБЛ с респираторным бронхиолитом |
| Десквамативная интерстициальная пневмония | Десквамативная интерстициальная пневмония |
| Лимфоцитарная интерстициальная пневмония | Лимфоцитарная интерстициальная пневмония |

В соответствии с последними рекомендациями ATS/ERS термин «идиопатическая интерстициальная пневмония» должен заменить ранее употреблявшееся название этой группы заболеваний «идиопатический (криптогенный) фиброзирующий альвеолит».

Кроме того, понятие «интерстициальная пневмония» традиционно воспринимается врачами как воспалительное заболевание паренхимы легких вирусной или бактериальной природы, вызванное, например, атипичными микроорганизмами. Регулярно возникающие разночтения при обсуждении проблемы ИИП послужили основанием для применения другого близкого по сути эквивалента «пневмонии» – «пневмонит», более привычный для употребления в контексте ИБЛ [105, 155, 185, 191, 199].

Существует мнение, что идиопатический фиброзирующий альвеолит (идиопатический легочный фиброз) относится к группе обычной интерстициальной пневмонии. Авторы создают некий гибрид ИФА/ИИП, подчеркивая, что они частично согласны с мнением мирового сообщества пульмонологов, но вместе с тем разделяют и мнение профессора М. М. Ильковича [14, 28].

Рекомендации, разработанные для взрослых пациентов, лишь в очень ограниченной мере могут быть использованы в педиатрической практике [91]. Это обусловлено недостаточным по количеству больных числом наблюдений у детей с ИБЛ вследствие более редкой встречаемости данной патологии у детей в целом, чем у взрослых, и вследствие значительных отличий клинико-прогностического значения гистологической картины ИИП у детей от взрослых пациентов, что должно находить отражение в протоколах лечения. Так, например, обычная интерстициальная пневмония (ОИП) – наиболее частая гистологическая находка при ИИП у взрослых, соответствующая клинико-рентгенологическому диагнозу «идиопатический легочный фиброз» (ИЛФ), – у детей встречается очень редко [132, 163]. В то же время десквамативная интерстициальная пневмония (ДИП) у детей встречается чаще, чем ОИП, плохо поддается лечению и имеет крайне неблагоприятный прогноз, в отличие от взрослых пациентов [113, 132].

Данные о распространенности и смертности от ИБЛ у взрослых достаточно ограничены [157, 158, 161]. В одном из популяционных исследований, проведенных в США, сообщается об уровне распространенности всех ИБЛ, составившим 80,9 человек на 100 000 населения у мужчин и 62,2 – на 100 000 населения у женщин [26]. Причем около половины всех случаев ИБЛ у взрослых составил ИЛФ – 46,2% у мужчин и 44,2% у женщин. Более низкие показатели распространенности ИЛФ получены в Норвегии [196] и Финляндии [200]. По некоторым данным, смертность от ИЛФ растет во многих западных странах [150].

Еще меньше данных об общей распространенности и структуре ИБЛ в детской популяции. В целом считается, что в детском возрасте эти заболевания встречаются значительно реже, чем у взрослых, причем их спектр также отличен [76, 112, 186]. Опрос 38-и пульмонологических центров в разных странах позволил выявить только 131-го ребенка с диагностированным хроническим ИБЛ [177].

Наиболее крупные серии наблюдений детей с ИБЛ опубликованы L. Fan et al. (99 детей) [120, 133] и R. Dinwiddie et al. (46 детей) [132]. Во всех публикациях авторы констатируют, что ИИП в детской популяции – нечастое заболевание, и, в отличие от взрослых, у детей редко встречается либо вообще отсутствует паттерн ОИП, а гистологическая картина чаще соответствует лимфоцитарной либо десквамативной интерстициальной пневмонии [122, 132, 135, 140, 197]. В то же время указанные выше работы являются уникальными, практически единственными, с достаточным числом наблюдений и четким дизайном исследований, что диктует необходимость дальнейших мультицентровых исследований ИБЛ у детей [76].

Основными компонентами диагностики ИБЛ являются: изучение анамнеза, оценка клинической симптоматики, рентгенологическое, функциональное и лабораторное исследования и, наконец, биопсийное исследование. Каждый из этих основных компонентов вносит свой вклад в диагностический процесс, при этом не следует игнорировать или переоценивать значимость каждого из них [95].

Ключевыми вопросами, подлежащими тщательному изучению при сборе анамнеза у больных ИБЛ, по данным Шмелева Е. И. (2003), являются:

– Факторы экологической агрессии. Изучение влияния факторов экологической агрессии, например, позволяет облегчить диагностику экзогенных аллергических альвеолитов.

– Курение. У курильщиков, включая и пассивных, увеличивается восприимчивость дыхательных путей к воздействию токсических агентов [152, 164, 175]. При ИБЛ табачный дым с большой вероятностью можно рассматривать как инициальный повреждающий фактор, стимулирующий воспалительно–склеротические процессы в легких [178, 180].

– Наследственность. Первые упоминания о случаях семейного накопления больных с ИБЛ появились в литературе в 1960 гг. [136]. Поиски первичного биологического дефекта при семейных формах ИЛФ [100] привели к выявлению факта отсутствия протеина С в сурфактанте (СР–С) некоторых больных в этой группе пациентов. Дальнейшие исследования в этом направлении привели к открытию ассоциации мутации гена СР–С с семейными формами ИБЛ. Noguee L.M. et al. (2002) считают, что мутация гена СР–С ответственна и за семейные, и за спорадические формы ИИП [183]. Дальнейшие исследования в этой области могут быть сконцентрированы на исследованиях генов различных регулирующих систем (Th1/Th2, протеаз/антипротеаз, оксидантов/антиоксидантов) [133].

– Установление времени начала болезни. Важным в диагностике является анализ архивных рентгенограмм, позволяющий объективно установить истинное начало заболевания и определить характер его прогрессирования, а также провести клинико-рентгенологические параллели.

– Ответ на начальную терапию. Поскольку подавляющее большинство больных еще до верификации диагноза подвергаются медикаментозной терапии, важным является оценка ответа на антибактериальные средства и кортикостероиды [54, 64, 115, 117, 125, 137, 142, 179, 188]. Очень демонстративным в этом отношении является экзогенный аллергический альвеолит. Назначение таким больным антибиотиков обычно не дает выраженного лечебного эффекта, а неко-

торое смягчение симптоматики, связанное с прекращением контакта с бытовыми или профессиональными аллергенами в связи с госпитализацией, расценивается врачом как недостаточная эффективность антибиотиков. Происходит наращивание интенсивности антибактериальной терапии, что непременно должно усугубить состояние больного [62, 95, 151, 172].

Возраст первых проявлений ИБЛ у детей, по сообщениям L. Fan et al., R. Dinwiddie et al. (2002), в большинстве случаев не превышает 1 года (для ИИП – в 76,2% случаев) но, как и у взрослых, до момента начала специфического обследования может проходить несколько лет (медиана – 30 мес.) [132]. 91,4% детей с ИИП в сообщении R. Dinwiddie et al. были младше 5 лет. Таким образом, ИИП в наибольшей степени подвержены крайние возрастные группы: дети до 5 лет (преимущественно младше 1 года) и взрослые старше 40 лет (преимущественно старше 60 лет).

1.2. Диагностика интерстициальных болезней легких

Диагностика ИБЛ возможна только при сопоставлении результатов клинических, морфологических и лучевых методов исследования, что требует преимущественного взаимодействия разных специалистов [57, 201]. Для их диагностики последовательно применяются различные диагностические методы по принципу «от простого к сложному». Клиническая диагностика не проста и требует исключения широкого дифференциально-диагностического круга заболеваний. Следует обращать внимание на начало болезни (острое, подострое), время возникновения первых признаков и порядок появления различных симптомов заболевания. Необходимо провести тщательный сбор анамнеза, в том числе и для

выявления контакта с возможным причинным агентом заболевания при ЭАА, например [33].

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 [119]. Среди клинических проявлений определяющая роль принадлежит дыхательной недостаточности [27, 127]. По общему мнению, одышка – главный симптом практически всех интерстициальных болезней легких, который имеет место у большинства пациентов, особенно у детей младшего возраста, и является наиболее ранним клиническим признаком [1, 102]. Дыхательная недостаточность вначале возникает или усиливается при физической нагрузке, носит неуклонно прогрессирующий характер. У некоторых больных одышка сопровождается свистящим дыханием. Эти проявления заболевания ошибочно могут быть приняты за признаки бронхиальной астмы [19, 149].

Также при многих ИБЛ наблюдается кашель. Однако изолированное поражение альвеол не сопровождается кашлем из-за отсутствия в них соответствующих нервных окончаний, и поэтому кашель в большинстве случаев является признаком раздражения воздухоносных путей [95, 96]. Кашель при ИБЛ нельзя соотносить с тяжестью течения болезни. Оценка продолжительности кашля, впрочем, как и его интенсивности, во многом условна [57]. Усиление кашля может быть результатом инфицирования (бактерии, грибы, вирусы) либо формирования тракционных бронхоэктазов [95]. При ИБЛ кашель обычно сухой, непродуктивный или со скудной слизистой мокротой, не связан со временем суток [19, 57, 83, 105, 109, 127, 138, 149, 153].

Цианоз – менее постоянный и более поздний признак болезни, возникающий или усиливающийся при физической нагрузке, у маленьких детей – при кормлении [19, 83, 105, 109, 127, 138, 149, 153].

Кровохарканье – признак деструкции легочной ткани. Наиболее характерно кровохарканье для туберкулеза легких, легочного гемосидероза, гранулемато-

за Вегенера, синдрома Гудпасчера, фиброзирующих альвеолитов при ревматических болезнях.

При ревматических болезнях, лекарственном поражении легких, асбестозе, лейомиоматозе может наблюдаться плевральный выпот. Пневмоторакс характерен для гистиоцитом Х и лейомиоматоза [95].

Из общих неспецифических симптомов необходимо обращать внимание на потерю веса, имеющую независимую отрицательную прогностическую значимость для выживаемости у детей с ИБЛ [102], отставание в росте [19, 84, 106, 109, 138, 149].

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 [19, 106, 127, 149, 153].

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. При облитерирующем бронхиолите часто выявляется ослабление дыхания, влажные мелко- и среднепузырчатые хрипы, возможна крепитация. 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 болезни легких от других хронических заболеваний бронхолегочной системы [19, 106, 127, 149, 153]. Кроме того, в большинстве случаев можно обнаружить поверхностное дыхание. Перкуссия обычно позволяет выявить притупление перкуторного звука над нижними отделами легких.

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 [19, 127, 149]. В основе легочно-сердечной недостаточности при интерстициальных легких лежат, как известно, изменение эластических свойств легких, уменьшение растяжимости, формирование альвеолокапиллярной блокады за счет утолщения альвеолярных перегородок, редукции легочных капилляров [154]. Обычно у больных определяется артериальная гипоксемия, которая на ранних стадиях выявляется у больных только при физической нагрузке. По мере прогрессирования процесса гипоксемия регистрируется и в покое, сопровождается гипокапнией, отражающей особенность дыхательного паттерна больных – частого поверхностного дыхания, гиперкапния появляется в далеко зашедших стадиях болезни. Основным механизмом гипоксемии является вентиляционно–перфузионный дисбаланс, снижение диффузной способности легких [19, 127, 149].

Из клинических лабораторных методов диагностики отчасти характеризовать патологический процесс способна картина крови. Изменения состава крови у больных ИБЛ указывающие на выраженность воспалительного процесса наблюдаются как при обострении заболевания, так и в относительно благоприятный период. В 90% случаев наблюдается повышение СОЭ. При ЭАА в анализе периферической крови может отмечаться лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом лейкоцитарной формулы, эозинофилия (8–28%) [18]. Лейкоцитоз может наблюдаться в анализах периферической крови и при других ИБЛ, особенно при условии присоединения вторичной инфекции [31]. Существенных изменений красной крови, как правило, не определяется. Для гемосидероза характерна гипохромная анемия [7, 123].

Исследования биохимических показателей крови в диагностике ИБЛ играют второстепенную роль. Нередка гипергаммаглобулинемия, которая не патогномонична для ИБЛ и, в целом, отражает хронический воспалительный процесс [46].

Иммунологические методы диагностики ИБЛ способствуют установлению этиологии при определении циркулирующих антигенов или антител к ним. И наконец, полезны для выявления активности иммунопатологического процесса путем определения маркеров активации иммунокомпетентных клеток, а также для определения циркулирующих иммуноглобулинов и иммунных комплексов, которые обнаруживаются у большинства больных [96]. У 30% пациентов выявляется повышение общего уровня иммуноглобулинов. 20–40% больных ИФА без сопутствующих диффузных заболеваний соединительной ткани имеют повышенные титры ревматоидного фактора и антинуклеарных антител [1].

При ЭАА нередко повышен уровень интерлейкина-8, который является важнейшим фактором хемотаксиса нейтрофилов; увеличен уровень TNF- β , который стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез ими коллагена; повышен уровень С-реактивного протеина, определяется ревматоидный фактор. Эозинофилия выявляется редко. Выявляются повышенные уровни общих IgG и IgM. Обнаруживаются специфические преципитирующие антитела к «виновному» антигену (методами двойной диффузии, встречного иммуноэлектрофореза и иммуноферментными методами) [34].

При исследовании мокроты существенным является лишь обнаружение в мокроте гемосидерофагов при гемосидерозе [7, 123]; у детей раннего возраста сидерофаги могут обнаруживаться в рвотных массах, однако нередко без применения специальных методов (бронхоальвеолярный лаваж, аспирация желудочного содержимого) их выявить не удастся [106, 123, 176].

Определенную помощь в диагностике и оценке прогноза может оказать анализ клеточного и биохимического состава бронхиального секрета, полученного с помощью бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) [50, 105]. Процедуру БАЛ часто называют жидкостной биопсией легкого, так как количество ткани, омываемое вводимой при БАЛ жидкостью, сопоставимо с объемом материала, полученного при резекции легкого [181, 198]. Однако состав жидкости БАЛ полностью не отражает морфологическую картину в легких [28].

Микробиологические методы способствуют установлению этиологического диагноза инфекционных ИБЛ путем культуральных исследований и полимеразной цепной реакции. Помимо этого, возможна оценка микробной колонизации респираторной системы и определение характера вторичной флоры в стадии соевого легкого [95].

Важное диагностическое значение при ИБЛ у детей отводится функциональным исследованиям внешнего дыхания. Функциональное исследование легких обнаруживает преимущественно рестриктивный тип нарушения вентиляции: снижение основных легочных объемов [83, 106, 109, 138, 149], снижение форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и показателей форсированного выдоха (петли поток – объем) вследствие снижения эластических свойств (compliance) легочной ткани [6, 195]. Вместе с тем рестриктивные нарушения нередко сочетаются с обструктивными (особенно у детей), что, в частности, наблюдается у значительного числа больных с экзогенным аллергическим альвеолитом [19, 48, 87, 98].

Чрезвычайно перспективным направлением диагностики в пульмонологии вообще и при ИИП в частности является исследование газового состава выдыхаемого воздуха и биохимического спектра его конденсата, что особенно актуально у детей и больных, которым по жизненным показаниям не могут быть применены инвазивные технологии [160, 170].

Основным методом, дающим наглядное представление о патологическом процессе в легких при ИБЛ, остается традиционная рентгенография. Различные нозологические формы имеют свои отличительные особенности рентгенологической картины.

На ранних стадиях болезни рентгенологическими признаками ИБЛ 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 – появляются признаки интерстициального

фиброза, разнокалиберные полости, формируется картина «сотового легкого» [38, 187, 198].

По данным Котлярова П.М., Георгиади С.Г. (2002), анализ обзорных рентгенограмм органов грудной клетки показывает, что общим для всех ИИП является усиление легочного рисунка в нижних долях обоих легких [38]. Для ОИП характерна локализация изменений в нижне-базальных отделах, крупнопетлистая, тяжистая деформация легочного рисунка. При необратимых фиброзных изменениях наблюдается увеличение плотности корней легких, «обрубленность стволов» легочной артерии, исчезновение мелких разветвлений, визуализация крупных кист в периферических отделах, уменьшение в объеме нижних долей, подчеркнутость междолевых щелей, утолщение листков плевры. Облитерирующий бронхиолит с организующей пневмонией отличается появлением в нижних долях легких на фоне усиленного легочного рисунка инфильтративных изменений низкой плотности [35, 36]. Изменения, как правило, локализуются субплеврально, в реберно-диафрагмальных углах. Корни легких прослеживаются неотчетливо, сосудистый рисунок сохраняется. Уменьшение нижних долей легких не наблюдается [38, 39, 41].

Согласно данным M. Zompatori et al. (1997) и других авторов, примерно в 50% случаев на обычных рентгенограммах при облитерирующем бронхиолите не выявляется никаких изменений [13, 89, 156]. Распознать тип ИИП по данным первичного рентгенологического исследования довольно сложно. Отсутствие положительной динамики после лечения глюкокортикостероидами свидетельствует об ОИП (ИФА), напротив – положительная динамика в большей степени характерна для других видов ИИП [41].

При рентгенографии легких на начальной стадии ЭАА наблюдается обширное затемнение легочных полей, в дальнейшем – множественные мелкие очаговые тени или сетчато-узелковое поражение, при устранении контакта с органической пылью они полностью исчезают. При острой и подострой формах может отмечаться снижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла», нечеткие пятна, диффузные или отдельные узелковые инфильтраты; при

хронической форме появляется сеть диффузных узелковых инфильтратов, а также такие нарушения, как плевральный выпот, уплотнение или прикорневая аденопатия [34].

Значительный прогресс в диагностике ИБЛ за последние годы был обусловлен, в частности, внедрением в практику компьютерной томографии легких высокого разрешения (КТВР). При использовании этого метода точность установления диагноза составляет до 90% [42, 43, 147, 184]. Благодаря КТ высокого разрешения появилась возможность даже на ранней стадии заболевания в отсутствие выраженных фиброзных изменений в легких не только выделить изменения, свойственные вовлечению легочного интерстиция, но и исключить другие альтернативные диагнозы, в первую очередь, – банальную пневмонию и опухоль [32, 40, 189]. КТВР рассматривается большинством авторов как метод, альтернативный биопсии легкого и исследованию жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), особенно у тяжелых больных, когда инвазивные вмешательства затруднительны. КТ в сочетании с исследованием различных параметров функциональной способности легких позволяет оценить эффективность терапии, что особенно важно на стадии выраженного фиброза, когда лучевая диагностика и даже морфологические данные не дают представления об эволюции легочного процесса [28].

Общими основными КТ-признаками ИБЛ являются симптомы «матового стекла», признаки фиброзирующих изменений и «сотового легкого», во многом повторяющие воспалительные и фибропластические изменения в ткани легкого [37, 58], а также утолщение межальвеолярных перегородок, сетчатая деформация легочного рисунка, двусторонняя легочная диссеминация, очаговые изменения, формирование бронхоэктазов [198]. При ОИП (ИФА) уже на ранней стадии болезни часто обнаруживают изменения, представленные «сотовыми структурами», включающими поля фиброза, кистозно-буллезную трансформацию, в участках более выраженного фиброза – тракционные бронхоэктазы. «Сотовое легкое» формируется в субплевральных отделах [58, 74]. При других ИИП важным ориентиром служит распространенность симптома «матовое стекло», легочный

фиброз и «сотовое легкое» присоединяются значительно позднее [37]. По мнению Поповой Е. Н. (2005) ДИП, занимает лидирующие позиции по площади «матового стекла» (до 55–60%), которая при НИП является более ограниченной (до 30%) [58]. При облитерирующем бронхиолите имеет место умеренная распространенность «матового стекла» (30–45%), кроме того, его отличием от других вариантов ИИП при КТВР является деформация бронхиального дерева со своеобразной картиной «дерева в почках» [58].

По мнению N. Muller и R. Miller (1995), при облитерирующем бронхиолите сужение бронхиол и почковидные пролифераты внутри их просвета выявляются редко, не более чем в 10–20% случаев [182]. Патологически измененные бронхиолы выявляются как трубчатые, узелковые или древовидно ветвящиеся структуры. При развитых формах облитерирующего бронхиолита наблюдается утолщение стенок и расширение просвета бронхов, то есть типичная картина бронхоэктазии. Непрямыми признаками облитерирующего бронхиолита являются отображения измененной легочной ткани дистальнее перекрытых воздухоносных путей. Они включают воздушные ловушки, субсегментарные ателектазы, центрилобулярную эмфизему и узелковые образования. Многие авторы отмечают мигрирующий и рецидивирующий характер легочных инфильтратов [126, 128]. Криптогенная организирующая пневмония характеризуется вовлечением альвеол и альвеолярных ходов в сочетании с полипозным бронхиолитом или без него. Определяются субплевральные и перибронхиальные уплотнения легочной ткани, чаще в нижних долях легких [74]. S.J. Kim et al. (2003) при обследовании 31-го пациента с криптогенной организирующейся пневмонией при компьютерной томографии в 90% случаев обнаружили симптом «матового стекла», а полную потерю пневматизации (консолидацию) – у 87% больных. При этом локализация симптома «матового стекла» носила случайный характер, в то время как очаги консолидации располагалась преимущественно субплеврально и перибронховаскулярно. На томограммах высокого разрешения авторы наблюдали весьма специфичный, по их мнению, «симптом обратного гало» в виде участка «матового

стекла», окруженного ободком уплотнения легочной ткани полулунной или кольцевидной формы [13].

При проведении компьютерной томографии легких с высоким разрешением при ЭАА выявляются множественные мелкие очаговые тени на фоне сетчатой перестройки легочного рисунка, узелковые затемнения, зоны «матового стекла». Часто отмечаются буллезное вздутие легочной паренхимы и трансформация легочной ткани по типу сотового легкого. Иногда наблюдается симптом «воздушной ловушки» [34].

При нарастающей одышке в сочетании с рестриктивными нарушениями, снижением диффузионной способности легких, наличием интерстициальных или/и очаговых рентгенологических изменений вероятность заболевания, входящего в группу диссеминированных легочных процессов, практически не вызывает сомнения [119].

Но наиболее точная диагностика большинства ИБЛ возможна при помощи оценки биопсийного материала легких [5, 77, 104, 190]. 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 [1, 103, 196]. Существуют несколько методов получения биопсийного материала ткани легкого: трансбронхиальная биопсия, трансторакальная, видеоторакоскопическая и с использованием открытой биопсии [94, 134, 143, 187, 196]. 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 [82, 135]. Представляют интерес сообщения, в которых указывается на наличие связи, как у детей, так и у взрослых, между проведением хирургической биопсии легких у больных с предполагаемой ИИП и снижением их выживаемости [129, 132, 148]. Неизвестным остается, ухудшает ли прогноз само оперативное вмешательство либо имеет место систематическая ошибка вследствие отбора больных для проведения манипуляции [76].

В последние годы активно изучаются некоторые плазменные маркеры ИИП, имеющие определенную диагностическую и прогностическую значимость: лактатдегидрогеназа, муцин, антигены 3EG5, KL-6 (отражают повреждение альвеол и регенерацию пневмоцитов II типа), протеины сурфактанта А и D, проколлаген I и II типов [2, 15, 121, 159, 193].

В настоящее время на основании радиологических и гистологических параллелей разрабатываются подходы к диагностике ИБЛ у взрослых [187, 203]. Точная диагностика интерстициальных болезней легких у детей необходима, поскольку при ряде заболеваний она предполагает этиологический подход к терапии. Например, ключевым элементом и основой лечения экзогенного аллергического альвеолита является исключение контакта с «виновным» агентом [42, 43].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика обследованных больных

Работа проводилась на кафедре госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России и в пульмонологических отделениях ГБУЗ Республиканской детской клинической больницы в период с 2009 по 2014 гг. Выборка пациентов в основную и контрольную группы осуществлялась сплошным методом, исследование имело в большей степени ретроспективный характер (более 60% пациентов включены в исследование ретроспективно). В исследование вошли 142 пациента, получавших стационарное обследование и/или лечение в одном из пульмонологических отделений ГБУЗ РДКБ.

В основную группу включены 48 детей с установленным диагнозом одного из интерстициальных заболеваний легких (облитерирующий бронхиолит, гиперчувствительный пневмонит или идиопатический фиброзирующий альвеолит), которые составили основную группу. Остальные дети с признаками заболевания органов дыхания, атипичной и/или затяжной клинической картиной болезни и/или отсутствием эффекта от проводимой терапии, вследствие чего проводилась компьютерная томография органов грудной клетки, составили группу сравнения (n=94).

Исключение составили дети с установленным диагнозом бронхиальной астмы, подозрением на туберкулез органов дыхания, системные поражения соединительной ткани, хирургическую патологию органов грудной клетки.

Верификация болезней легких проводилась на основании критериев диагностики, предложенных Российским респираторным обществом (2009), в т. ч. для интерстициальных болезней легких.

При облитерирующим бронхиолите:

– клинические: острый бронхиолит в анамнезе, одышка, малопродуктивный кашель, физикальные изменения в виде крепитации и мелкопузырчатых хрипов, стойкая необратимая обструкция дыхательных путей;

– рентгенологические: мозаичность легочного рисунка за счет множественных областей повышенной прозрачности и сниженной васкуляризации, признаки «воздушной ловушки».

При гиперчувствительном пневмоните (экзогенном аллергическом альвеолите):

– клинические: сухой кашель, одышка, диффузные крепитирующие и мелкопузырчатые хрипы в легких, наличие в анамнезе указаний на контакт с причинно-значимым антигеном;

– функциональные: гипоксемия, смешанные (рестриктивные и обструктивные) нарушения вентиляции, снижение диффузионной способности легких;

рентгенологические: диффузные инфильтративные изменения, симптом «матового» стекла, фиброз;

– специальные: обнаружение в крови специфических IgG-антител к тем или иным антигенам, повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови.

При идиопатическом фиброзе легких (ИФА):

– клинические: быстро прогрессирующая одышка, кашель, потеря массы тела, характерные крепитирующие («целлофановые») хрипы в легких, формирование легочного сердца;

– функциональные: гипоксемия, нарушения вентиляции по рестриктивному типу, снижение диффузионной способности легких.

– рентгенологические: признаки диффузного легочного фиброза с развитием «сотового легкого», уменьшение легочных полей и т. д. [66, 68].

Во всех наблюдениях клинический диагноз был верифицирован на основании данных комплексного обследования, динамического наблюдения за течени-

ем заболевания. Окончательный диагноз выставлялся на основании компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения.

С позиции доказательной медицины для реализации условия достоверного анализа эффективности методов медицинской визуализации необходимо сравнение полученных результатов в достаточно репрезентативных по численности группах больных, отобранных по одинаковым показаниям, и кроме того, статистически однородных по наиболее важным в прогностическом значении факторам: пол, возраст больных, локализация поражения.

В этой связи, на каждого пациента была заполнена индивидуальная карта, в которой учитывались паспортные данные (пол, возраст, адрес), основные клинические симптомы и показатели лабораторно-инструментальных методов обследования.

Клинический материал составили сведения о 142-х пациентах обоего пола в возрасте от одного месяца до 17-ти лет включительно. Распределение пациентов по полу и возрасту наглядно представлено в таблице 2, из которой видно, что основную долю больных составили лица мужского пола в возрасте до одного года.

Таблица 2 – Распределение больных по полу и возрасту

| Пол | Возраст | | | | | |
|---------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|--------------|
| | до 1 года | 1–2 года | 3–6 лет | 7–11 лет | 12–17 лет | всего |
| Мужской | 61 42,96% | 6 4,23% | 6 4,23% | 10 7,04% | 8 5,64% | 91 64,10% |
| Женский | 15 10,56% | 9 6,33% | 8 5,63% | 11 7,75% | 8 5,64% | 51 35,90% |
| Итого | 76 53,52% | 15 10,56% | 14 9,86% | 21 14,79% | 16 11,27% | 142 100% |

Количественное распределение больных по нозологическим группам представлено на рисунке 1, из которого следует, что основную долю обследованных

больных составили дети с пневмониями (62 ребенка – 43,66%) и облитерирующим бронхиолитом (25 детей – 17,61%).

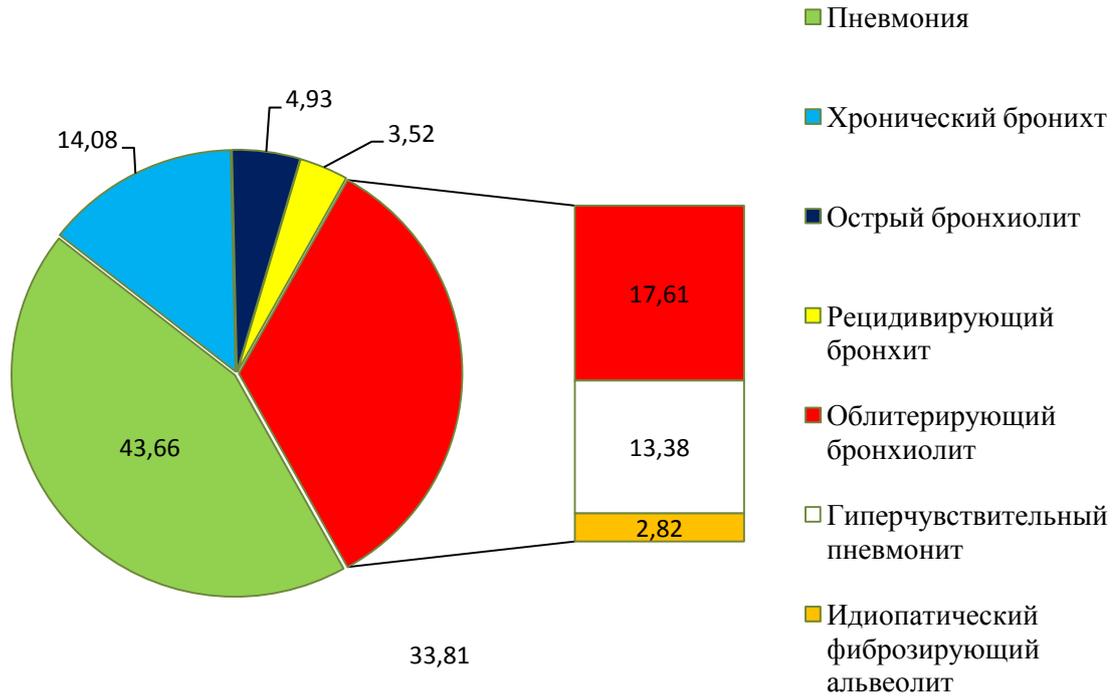


Рисунок 1 – Структура распределения детей с заболеваниями легких по нозологическим формам, %

Ретроспективно, в зависимости от характера поражения все больные основной группы были разделены на группу больных с альвеолитами (ЭАА и ИФА) (n=23) и группу с облитерирующим бронхиолитом (n=25). Подавляющее количество больных – 52,08% (n=25) детей страдали облитерирующим бронхиолитом, и лишь 4 (8,33%) наблюдались с диагнозом ИФА (рисунок 2).

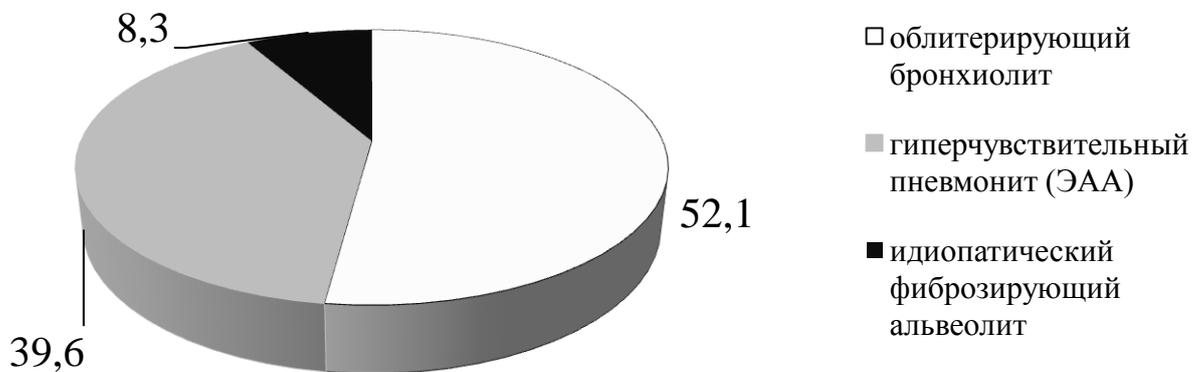


Рисунок 2 – Структура распределения детей по нозологическим формам в основной группе, %

В дальнейшем, при анализе состава основной группы по полу было установлено, что из 48-и пациентов с интерстициальными болезнями легких, наибольшее количество больных составили мальчики – 62,50% наблюдений (таблица 3).

Таблица 3 – Распределение больных ИБЛ по полу и возрасту

| Пол | Возраст, лет | | | | | Всего |
|---------|--------------|-------------|------------|-------------|-------------|--------------|
| | до 1 года | 1–2 года | 3–6 | 7–11 | 12–17 | |
| Мужской | 12 25,00% | 4 8,33% | 2 4,17% | 6 12,50% | 6 12,50% | 30 62,50% |
| Женский | 7 14,58% | 5 10,42% | 1 2,08% | 2 4,17% | 3 6,25% | 18 37,50% |
| Итого | 19 39,58% | 9 18,75% | 3 6,25% | 8 16,67% | 9 18,75% | 48 100% |

Наибольшее количество больных составили дети в возрасте до 1 года – 39,58% (19 детей), при этом отмечалось преобладание мальчиков над девочками в 1,7 раза. Наименьшее количество детей составили подгруппу в возрасте от 3-х до 6-ти лет. Лишь 1 мальчик (2,08%) составил подгруппу детей в возрасте от 16- до 17-ти лет, что позволило объединить группы детей в возрасте 12–15 лет и 16–17 лет в одну.

Распределение детей с ИБЛ по возрасту представлено на рисунке 3, из которого видно, что большинство пациентов с облитерирующим бронхолитом и гиперчувствительным пневмонитом на момент осмотра составили дети в возрасте до 1 года, тогда как дети с ИФА – в возрасте 12–15 лет.

Распределение больных в основной группе в зависимости от пола представлено в таблице 4, из которой видно, что в основной группе детей ИБЛ достоверно чаще встречалась у мальчиков ($\chi^2=6,735$, $p=0,034$).

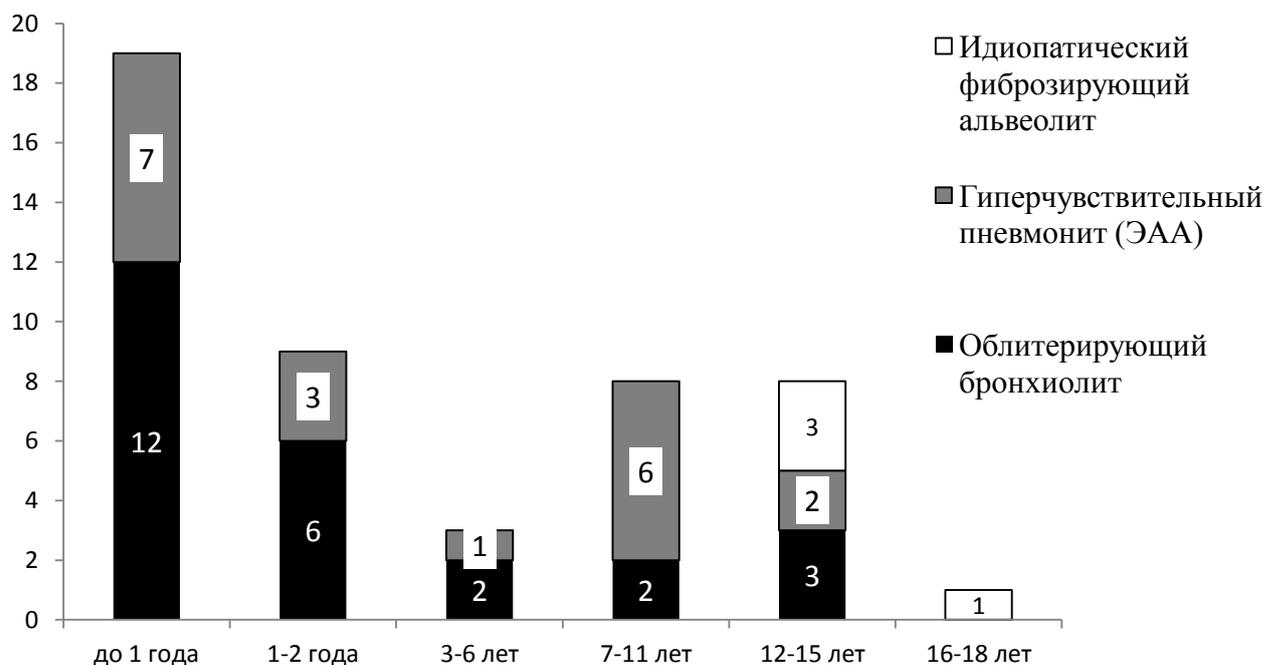


Рисунок 3 – Распределение больных с ИБЛ на момент осмотра по возрасту, абс.

Таблица 4 – Распределение больных ИБЛ в зависимости от пола

| Нозологическая форма | Пол | | Итого |
|-------------------------------------|--------------|--------------|-------------|
| | муж. | жен. | |
| Облитерирующий бронхиолит | 18 (37,50%) | 7 (14,58%) | 25 (52,08%) |
| Гиперчувствительный пневмонит (ЭАА) | 8 (16,67%) | 11 (22,92%) | 19 (39,59%) |
| ИФА | 4 (8,33%) | – | 4 (8,33%) |
| Всего ... | 30 (62,50%)* | 18 (37,50%)* | 48 (100%) |

* – $p=0,034$.

Средний возраст больных в основной группе составил 12 месяцев (от 8-месяцев до 10-ти лет).

Возраст манифестации ИБЛ у детей в среднем составил 7-мь месяцев (2 месяца – 3 года). В целом манифестация альвеолитов наступала в старшем возрасте – 18-ти месяцев (5 месяцев – 10 лет), тогда как облитерирующего бронхиолита – в возрасте 2 месяцев (1–7 месяцев) ($p=0,001096$). У детей с альвеолитами ИФА манифестировал в среднем в возрасте 10-и лет (10–11 лет), а ЭАА – в возрасте 7-и месяцев (4 месяца – 4 года) ($p=0,003575$).

До поступления в специализированное пульмонологическое отделение большинство детей основной группы наблюдались с диагнозами «пневмония» и «рецидивирующий бронхит» (таблица 5).

Таблица 5 – Клинические диагнозы детей основной группы до поступления в стационар

| Диагноз до поступления в стационар | Число детей | % |
|------------------------------------|-------------|-------|
| Пневмония | 23 | 47,92 |
| Рецидивирующий бронхит | 13 | 27,08 |
| Острый бронхит | 7 | 14,58 |
| Бронхиальная астма | 3 | 6,25 |
| Острый бронхиолит | 2 | 4,17 |
| Всего ... | 48 | 100 |

Длительность течения ИБЛ на момент наблюдения варьировала от одного месяца до 2,5 лет, медиана составила 5 месяцев.

Большинство детей с ИБЛ при поступлении находились в обострении заболевания (72,92%, $n=35$), что отражено в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение детей с ИБЛ в зависимости от стадии болезни

| Нозологическая форма | | Стадия болезни | | Всего |
|--|------|-------------------------------|----------|-------|
| | | обострение/ острый процесс | ремиссия | |
| Облитерирующий бронхиолит | абс. | 20 | 5 | 25 |
| | % | 41,67 | 10,42 | 52,09 |
| Гиперчувствительный пневмонит (ЭАА) | абс. | 15 | 4 | 19 |
| | % | 31,25 | 8,33 | 39,58 |
| Идиопатический фиброзирующий альвеолит | абс. | – | 4 | 4 |
| | % | | 8,33 | 8,33 |
| Итого ... | абс. | 35 | 13 | 48 |
| | % | 72,92 | 27,08 | 100,0 |

По месту проживания из общего количества больных ИБЛ 26 (54,17%) детей проживали в сельских районах Республики Башкортостан, из которых 4-е ребенка переехали в Республику Башкортостан из других регионов Российской Федерации, 16 (33,33%) больных – в городах республики и 6 (12,50%) человек – в г. Уфа (рисунок 4).

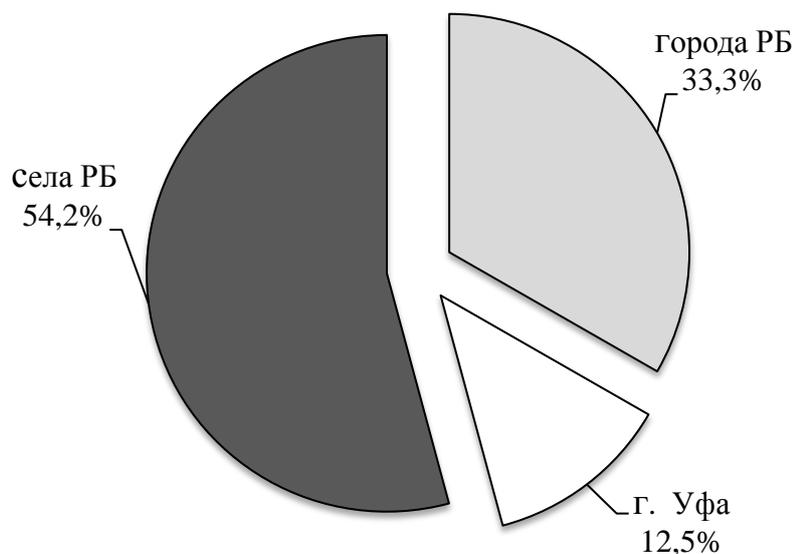


Рисунок 4 – Распределение больных ИБЛ по месту жительства, %

С целью дифференциальной диагностики ИБЛ и других болезней легких была выделена группа сравнения. Ее составили 94 больных с бронхо-легочной патологией, у которых диагноз ИБЛ в результате обследования был исключен (таблица 7).

Наибольшее количество в группе сравнения составили больные с пневмонией – 62 (65,96%) ребенка и хроническим бронхитом – 20 (21,27%) детей. Наименьшее количество больных было выделено в группу с рецидивирующим бронхитом и острым бронхиолитом (5,32%, n=5 и 7,45%, n=7 детей соответственно).

Таблица 7 – Распределение больных в группе сравнения по возрасту

| Возраст, лет | Нозологическая форма | | | | | | | | Итого | |
|-----------------|----------------------|--------|------------------------|--------|----------------------|-------|--------------------------------|-------|-------|--------|
| | пневмония | | хронический бронхит | | острый бронхиолит | | рецидивиру- ющий бронхит | | | |
| До 1 года | 47 | 50,00% | – | – | 7 | 7,45% | – | – | 54 | 57,45% |
| 1–2 года | 5 | 5,32% | 1 | 1,06% | – | – | 2 | 2,13% | 8 | 8,51% |
| 3–6 | 5 | 5,32% | 4 | 4,25% | – | – | 3 | 3,19% | 12 | 12,76% |
| 7–11 | 5 | 5,32% | 8 | 8,51% | – | – | – | – | 13 | 13,83% |
| 12–17 | – | – | 7 | 7,45% | – | – | – | – | 7 | 7,45% |
| Всего ... | 62 | 65,96% | 20 | 21,27% | 7 | 7,45% | 5 | 5,32% | 94 | 100% |

В возрастном аспекте, как и в основной группе, наибольшее количество составили больные дети в возрасте до одного года (57,45%), причем также отмечается преобладание мальчиков над девочками (44,68%, n=42 и 5,32%, n=5 соответственно). Наименьшее количество больных было выделено в группу в возрасте 1–2 лет. Лишь 1 (2,08%) ребенок составил подгруппу детей в возрасте от 16- до 17-ти лет, что позволило объединить детей в возрасте 12–15 лет и 16–17 лет в одну группу.

В группе сравнения так же, как и в основной группе, чаще встречались мальчики, что представлено в таблице 8.

Таблица 8 – Распределение больных другими острыми и хроническими заболеваниями легких в зависимости от пола

| Нозологическая форма | Пол | | Итого |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|
| | муж. | жен. | |
| Пневмония | 50 (53,19%) | 12 (12,77%) | 62 (65,96%) |
| Хронический бронхит | 17 (18,08%) | 3 (3,19%) | 20 (21,27%) |
| Острый бронхиолит | 5 (5,32%) | 2 (2,13%) | 7 (7,45%) |
| Рецидивирующий бронхит | 3 (3,19%) | 2 (2,13%) | 5 (5,32%) |
| Всего | 75 (79,78%) | 19 (20,22%) | 94 (100%) |

Из общего количества больных в группе сравнения 66 (70,21%) детей проживали в сельских районах Республики Башкортостан, 20 (21,28%) – в городах республики и 8 (8,51%) детей – в г. Уфа (рисунок 5).

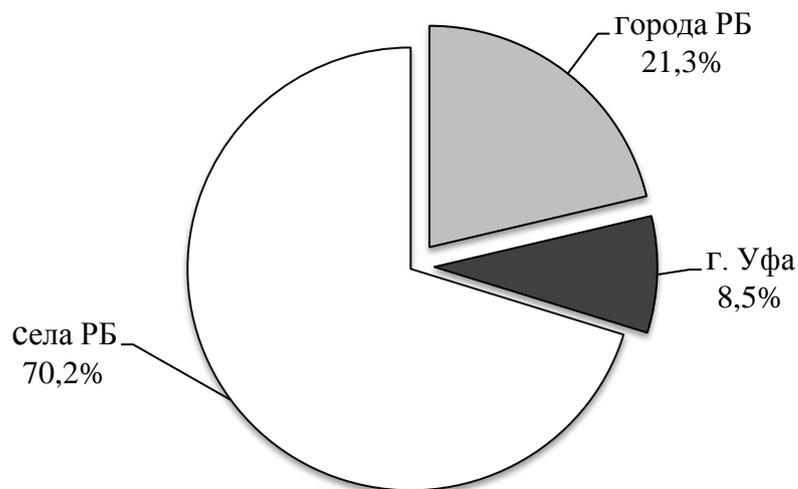


Рисунок 5 – Распределение детей в группе сравнения по месту жительства, %

Таким образом, в группе сравнения преобладали дети, проживающие в селах республики, тогда как в основной группе их распределение по городам и селам республики было примерно одинаково.

Длительность же течения заболевания у больных в группе сравнения в отличие от основной группы на момент наблюдения в среднем составляла от нескольких дней до 2-х месяцев.

2.2. Методы исследования

При постановке диагноза применялся комплекс клинико–лабораторных и инструментальных методов обследования. Клиническое обследование проводилось по общепринятым стандартам, включая сбор анамнеза, осмотр, пальпацию, перкуссию и аускультацию легких. Лабораторные методы обследования включали общий анализ крови, мочи, копрологию, биохимический анализ крови (общий белок, общий билирубин, АЛТ, мочевины, креатинин), иммунологическое исследование крови (концентрация ЦИК, комплемента, сывороточные иммуноглобулины А, М, G, Е, хемилюминесценция крови с аллергенами). Инструментальные методы включали обзорную рентгенографию и компьютерную томографию органов грудной клетки, функциональные методы – электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (Эхо-КГ), спирографию, а прочие – фибробронхоскопию (ФТБС).

После первичного обследования в условиях стационара и верификации диагноза больные наблюдались амбулаторно и госпитализировались либо в плановом порядке для динамического наблюдения, либо в периоды обострения заболевания. Обострением заболевания считали период максимально выраженных клинических проявлений: усиление кашля, затрудненное дыхание, одышка и ха-

раактерные для обострения показатели клинического осмотра и лабораторно-инструментального обследования.

Клинический анализ крови, биохимический анализ крови и общий анализ мочи проводились с использованием автоматических анализаторов. Подсчет лейкоцитарной формулы и определение скорости оседания эритроцитов выполнялись ручным методом Панченкова.

Для оценки системы иммунитета проводилось количественное определение уровня иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (компьютерная программа «Имуноглобулин» в режиме SC-4), а содержание общего IgE – методом иммуноферментного анализа. Уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) определялся методом селективной преципитации полиэтиленгликолем (нормой считали [84] уровень ЦИК до 20 у. е. у детей до года и до 50 у. е. у детей старше года).

В качестве альтернативной методики кожных тестов с целью определения сенсibilизации организма к аллергенам использовался метод люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) цельной крови (прибор ХЛМ–003) со стандартными водными экстрактами бытовых, эпидермальных, пыльцевых и грибковых аллергенов – *Candida albicans*, *Rhizopus nigricans*, *Aspergillus fumigatos*, *Mucor mucedo* и др. производства г. Ставрополь [53]. Метод ХЛ основан на определении характера свечения биологического материала, связанного с реакциями свободно-радикального окисления, происходящего в нейтрофилах под воздействием различных агентов, в том числе аллергенов. В качестве главного показателя использовалась светосумма хемилюминесценции, за величину которой принимается площадь, измеряемая под кривой записи излучения за 5 минут, и выражается в условных единицах в минуту.

Определение газового состава крови (psO_2) выполнялось на автоматическом анализаторе.

С целью изучения функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась спирометрия с помощью компьютерной пульмонологической системы Jaeger MS IOS, Германия. Функциональное исследование внешнего дыхания выполняли в утрен-

ние часы, натошак. Исследование выполняли сидя, после предварительной тренировки ребенка. Для определения степени нарушения дыхания пользовались десятиступенчатой таблицей градации снижения форсированного выдоха у детей по Клемент Р. Ф. и Зильберт Н. А. (1994). Оценивали ЖЕЛ и ФЖЕЛ, объем форсированного выдоха за одну секунду – ОФВ–1. Из отношения «поток–объем» определяли объемную скорость форсированного выдоха.

Состояние сердечно-сосудистой системы исследовалось с помощью многоканального электрокардиографа и ультразвукового эхокардиографа по общепринятым методикам в режиме реального времени с одновременной обработкой данных на компьютере по заранее разработанной диалоговой программе.

Для получения реальной картины состояния бронхиального дерева и исключения пороков развития бронхиального дерева 39 (27,46%) детям была проведена фибротрахеобронхоскопия (ФТБС) с помощью фибробронхоскопа Olympus BF type MP160F диаметром 5,9 мм, 3,5 мм или 2,5 мм. ФТБС выполняли натошак, в положении больного «лежа на спине», под анестезией, доступом через носовой ход.

Всем 142-м больным было проведено традиционное рентгенологическое обследование и компьютерная томография органов грудной клетки.

Обзорную рентгенографию органов грудной клетки в прямой, а при необходимости и в боковой проекции выполняли в положении «стоя». Для детей младших возрастных групп рентгенологическое исследование выполняли в подвешенном состоянии на стойке. В работе были задействованы цифровые рентгенодиагностические комплексы Bucky Diagnost (фирмы Philips, Голландия), Duo Diagnost (фирмы Philips, Голландия), Siregraph (фирмы Siemens, Германия), Ares RS (фирмы MS Westffalia, Германия).

На полученных и представленных к изучению рентгенограммах обращали внимание на равномерность/неравномерность пневматизации легочных полей, наличие или отсутствие участков эмфизематозного вздутия, инфильтративных наложений, безвоздушных участков легких, состояние легочного рисунка с преобладанием того или иного компонента – интерстициальный, сосудистый, пе-

рибронхиальные наложения. При анализе тех или иных рентгенологических проявлений, с целью унификации диагностического процесса, использовали шкалу Швахмана-Брансфилда, учитывающую пять категорий изменений, с присвоением каждой индивидуального индекса – от 0 до 5 баллов. В дальнейшем баллы суммировались, что позволяло сделать общее рентгенологическое заключение.

С целью уточнения диагноза как неинвазивный аналог пункционной биопсии всем пациентам была проведена мультиспиральная компьютерная томография высокого разрешения. В рамках настоящего исследования были задействованы многосрезовые компьютерные томографы MX8000 Dual (фирмы Phillips, Голландия) и Aquilion 64 (фирмы Toshiba, Япония). Томографию выполняли в спиральном режиме сканирования с выделяемой толщиной среза от 0,5 до 1,3 мм. После регистрации пациент занимал горизонтальное положение на томографическом столе в положении «лежа на спине». Затем обследуемый, вместе с декой стола, перемещался в просвет апертуры «Гентри», где посредством световых центраторов определялась зона интереса. Впоследствии на мониторе дисплея по заданной зоне интереса уточнялись параметры сканирования – протяженность и ширина поля обзора, напряжение, сила тока на рентгеновской трубке. Детям младших возрастных групп исследование проводили в условиях медикаментозного сна. Пациентам старшего возраста, после предварительной тренировки с задержкой дыхания, исследование выполняли с функциональными пробами – на вдохе и на выдохе (экспираторная и инспираторная КТ). Полученные изображения реконструировали на мониторе дисплея с матрицей разрешения 512×512. При анализе были задействованы «фильтры», позволяющие отдельно анализировать костные структуры, ткань легких, элементы средостения. Для уточнения состояния трахеобронхиального дерева и исключения врожденных пороков развития использовалась функция виртуальной бронхоскопии. При метаматематической реконструкции выделенных срезов получали 2D и 3D изображения, определяли суммарную емкость правого и левого легкого, соотношение тех или иных анатомических структур в трехмерном изображении и в двух взаимно перпендикулярных плоскостях. При работе прежде всего с аксиальными изображениями учитывали: степень

пневматизации легочных полей; наличие или отсутствие очагов эмфизематозного, буллезного вздутия; участков инфильтрации, консолидации, умеренного снижения воздушности – по типу зон «матового стекла» [80, 81]. Обращали внимание на усиление ретикулярного рисунка, утолщение перибронховаскулярного, междолькового, внутридолькового интерстиция, наличие или отсутствие центрилобулярных уплотнений и уплотнений дистальной бронхиолы – Y-образные структуры, формирование участков локального и распространенного пневмофиброза с исходом последнего в «сотное легкое». Применительно к участкам гипервентиляции выделяли несколько типов эмфизематозного вздутия:

- панлобулярную эмфизему, объединяющую несколько анатомических областей;
- центрилобулярную эмфизему – на уровне в проксимальных отделах ацинуса респираторных бронхиол и прилежащих альвеолах;
- парасептальную эмфизему – в виде разграниченных друг с другом тонкими перегородками полостей, прослеживаемых вдоль висцерального листка плевры;
- буллезную эмфизему – кистовидное вздутие легочной ткани с полной потерей элементов легочного рисунка на этом уровне.

Важным диагностическим критерием при заболеваниях легких, в ходе процесса анализа полученных при проведении КТ признаков являлась преимущественная локализация и распространённость патологических изменений в легких.

Математико-статистическая обработка полученных результатов

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с применением компьютерных программ: Microsoft Office Excel, Statistica 6.0. Графическое выражение полученных данных осуществлялось с помощью компьютерной программы «MicrosoftExcel». Полученные результаты выражали в системе Международных единиц. Для номинальных данных приведены абсолютные числа больных, выборочная оценка долей в процентах. Для каждого показателя проверялась

статистическая гипотеза о нормальности распределения данных с использованием критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения данные, обработанные методами вариационной статистики, выражали в виде средней арифметической и ее стандартного отклонения ($M \pm m$), в случае распределения, отличного от нормального, данные выражали в виде медианы значений (Me) с указанием межквартильного размаха ($LQ-UQ$). Статистическую значимость различий (p) между сравниваемыми количественными показателями определяли с расчетом критерия Манна-Уитни, для качественных показателей использовали критерий χ^2 для таблиц сопряженности 2×2 с поправкой Йейтса на непрерывность, при $n < 5$ использовался точный критерий Фишера. О статистической значимости установленных различий судили по уровню значения $p < 0,05$, что отвечает стандартам, принятым для медико-биологических исследований. Исследование связи между признаками производилось с использованием метода ранговой корреляции по Спирмену (r). О статистической значимости рассчитанного коэффициента судили по уровню значения $p < 0,05$. При $p > 0,05$ полагали, что между сравниваемыми совокупностями не обнаружено различий по изучаемому признаку.

Глава 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

3.1. Данные анамнеза детей с интерстициальными и воспалительными болезнями легких

С целью уточнения факторов риска формирования интерстициального поражения легких был изучен анамнез жизни и болезни наблюдаемых детей.

Анализировались заболевания органов дыхания близких родственников в 3-х поколениях, аллергологический анамнез и курение родителей.

Отягощенную наследственность имело 41,67% детей с ИБЛ (n=20). Среди болезней органов дыхания был выявлен хронический бронхит или хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) у близких родственников 80,0% детей с отягощенной наследственностью (n=16), аллергозаболевания (контактный дерматит, аллергический ринит) были выявлены у близких родственников только в 4-х случаях (20,0%).

Пассивное курение было установлено в 47,92% случаев у детей с ИБЛ (n=23). Причем у 19 детей курили только отцы, у 3 детей – только матери, которые отрицали активное курение во время беременности. Только у одного ребенка с гиперчувствительным пневмонитом курили оба родителя.

Далее был изучен перинатальный период детей основной группы (осложнения во время беременности, заболевания детей после рождения).

Неблагополучие во внутриутробном периоде было выявлено у 25-ти детей основной группы (52,08%). У большинства матерей наблюдались гестоз 1-ой половины беременности (n=10), угроза прерывания беременности (n=7) и острое респираторные заболевания (n=6), перенесенные во время беременности (таблица 9).

Таблица 9 – Патологические состояния во время беременности у матерей детей основной группы (n=48)

| Патологическое состояние | Число детей | |
|------------------------------------|-------------|-------|
| | абс. | % |
| Гестоз 1-ой половины | 10 | 20,83 |
| Гестоз 2-ой половины | 2 | 4,17 |
| Угроза прерывания беременности | 7 | 14,58 |
| Острое респираторное заболевание | 6 | 12,50 |
| Сочетание патологических состояний | 5 | 10,42 |

Установлено, что недоношенными были рождены 8 (16,67%) детей из группы с ИБЛ (таблица 10), причем 5 (10,42%) из них – дети с облитерирующим бронхолитом и 3 – с ИФА. Масса их тела при рождении составляла в среднем 1850 г (1365–2350).

Четыре ребенка (8,33%) после рождения находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Двое детей (4,17%) имели сочетание патологических состояний – 1 задержку внутриутробного развития (ЗВУР) с респираторным дистресс-синдромом (РДС) и одному ЗВУР с РДС и внутриутробной пневмонией.

Манифестация заболевания у детей в группе с ИБЛ в среднем наблюдалась в возрасте 7-и месяцев (от 2- месяцев до 3-х лет). Облитерирующий бронхолит манифестировал в среднем в возрасте от одного до 7-ми месяцев с медианой 2 месяца ($p=0,003575$), ЭАА – в возрасте 4-х месяцев – 4-х лет с медианой 7-мь месяцев ($p=0,004244$), а ИФА – в возрасте 10-и лет (10–11 лет) (рисунок 6).

Таблица 10 – Патологические состояния детей основной группы (n=48) в постнатальном периоде

| Патологическое состояние | Число детей | |
|------------------------------------|-------------|-------|
| | абс. | % |
| Недоношенность | 8 | 16,67 |
| Респираторный дистресс-синдром | 3 | 6,25 |
| Внутриутробная пневмония | 3 | 6,25 |
| Задержка внутриутробного развития | 2 | 4,17 |
| Несколько патологических состояний | 2 | 4,17 |

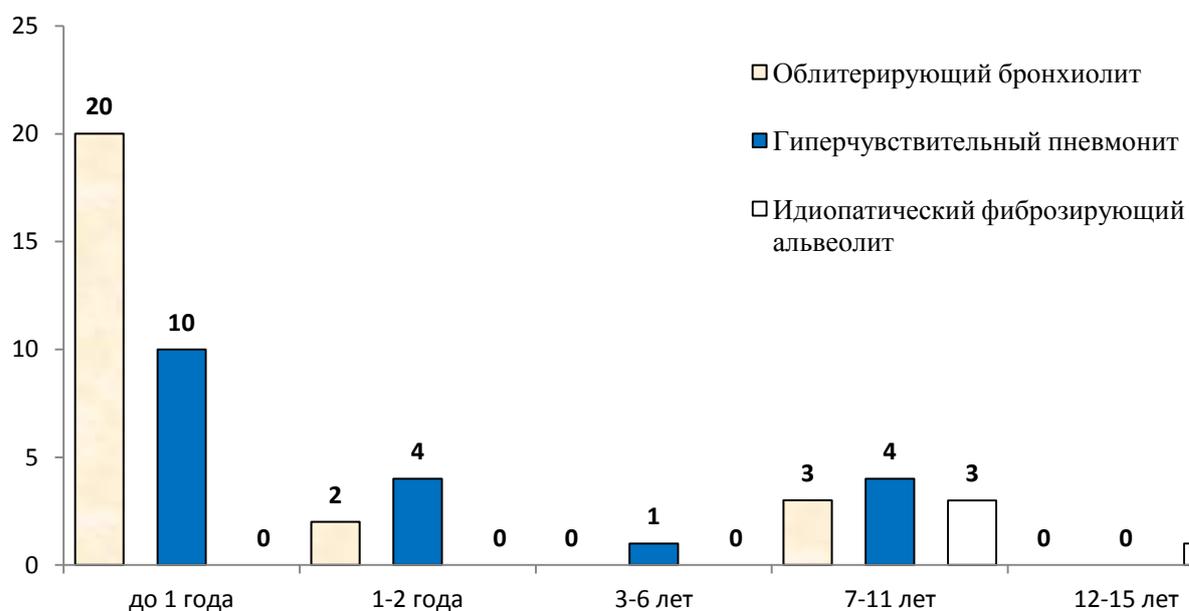


Рисунок 6 – Возраст манифестации заболеваний в группе детей с ИБЛ

Средний возраст больных в группе сравнения составил 9 месяцев (от 6- месяцев до 5-ти лет). Сроки манифестации рецидивирующего и хронического бронхита представлены на рисунке 7.

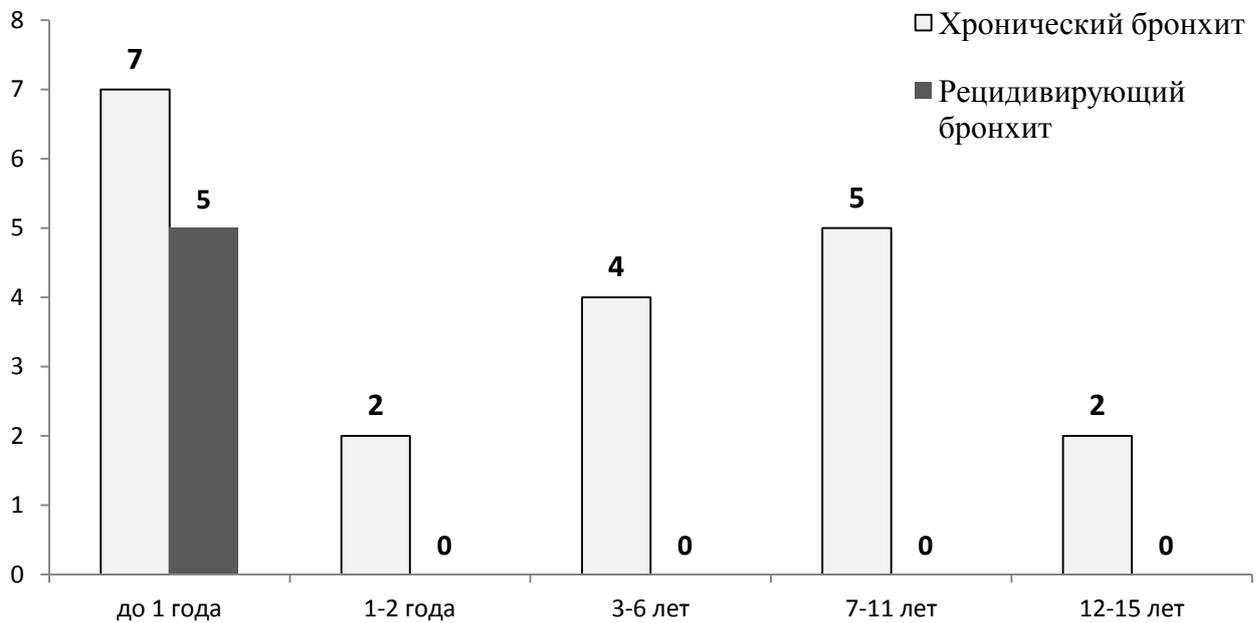


Рисунок 7 – Возраст манифестации заболеваний у детей в группе сравнения

В среднем манифестация заболеваний в группе сравнения наблюдалась в возрасте 2-х лет 6-ти месяцев (от 4- месяцев до 4-х лет).

Четырнадцать (29,17%) детей с облитерирующим бронхиолитом и 2 (4,17%) с ИФА проживали в селах, причем часть из них – в домах с печным отоплением (n=4, 8,33%). Десять детей с ЭАА (20,83%) также проживали в сельских районах республики, как правило, в домах с печным отоплением. На сырость в жилых помещениях указывали все больные с гиперчувствительным пневмонитом. У трети больных отмечалось ухудшение общего состояния при употреблении кисломолочных продуктов (n=7, 14,58%). Ухудшение состояния при контакте с птицами (голуби, волнистые попугаи и др.) больные отрицали.

Диагноз хронического ЭАА на момент осмотра был выставлен 12-ти детям (25,0% детей с ИБЛ). Трое (6,25%) детей имели подострое течение заболевания. Учитывая отсутствие существенных различий между исследуемыми признаками

в группе пациентов с ЭАА в зависимости от хронизации процесса, в дальнейшей работе зависимость признаков от течения болезни не нашла отражения.

Четырнадцать (29,17%) детей из группы ИБЛ неоднократно наблюдались с диагнозом хронического облитерирующего бронхиолита, 11 (22,92%) детям этот диагноз был выставлен впервые.

Изучая причины возникновения облитерирующего бронхиолита, установлено, что в большинстве случаев (44,0%, n=11) облитерации бронхиол предшествует какая-либо инфекция (имеется факт перенесенного острого бронхиолита). В 16,0% наблюдений (n=4) облитерирующий бронхиолит был исходом бронхо-легочной дисплазии (рисунок 8).

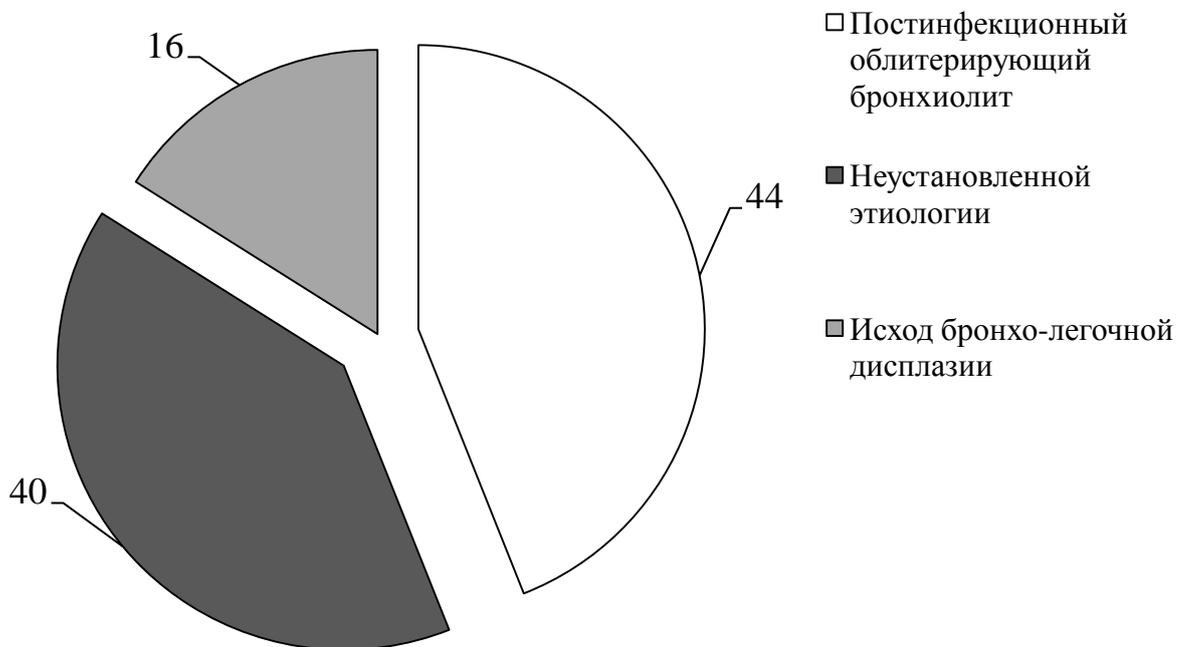


Рисунок 8 – Причины облитерирующего бронхиолита у детей (n=25), %

Первые клинические проявления болезней и жалобы на момент осмотра детей основной группы и группы сравнения представлены в таблице 11, из которой видно, что при манифестации заболевания во всех группах у детей были жалобы на кашель и одышку. Только у 2 детей с ИФА достаточно быстро сформировались изменения концевых фаланг пальцев кисти – признаки хронической дыхательной недостаточности, на которые пациенты указывали уже при первой госпи-

тализации в пульмонологические отделения. Двое детей отмечали снижение массы тела при манифестации заболевания.

Таблица 11 – Клинические проявления у детей с ИБЛ

| Клинические проявления | | Основная группа (n=48) | | Группа сравнения (n=94) |
|---------------------------------|------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| | | облитерирующий бронхолит (n=25) | альвеолиты (ЭАА и ИФА) (n=23) | |
| Первые проявления | | | | |
| Кашель | абс. | 23 | 21 | 83 |
| | % | 92,0 | 91,30 | 88,30 |
| Одышка | абс. | 19 | 17 | 69 |
| | % | 76,0 | 73,91 | 73,40 |
| Снижение массы тела | абс. | – | 6 | – |
| | % | | 26,09 | |
| Повышение температуры | абс. | 2 | 8 | 40 |
| | % | 8,0 | 34,78 | 42,55* |
| Изменение пальцев рук | абс. | – | 2 | – |
| | % | | 8,70 | |
| Жалобы на момент осмотра | | | | |
| Кашель | абс. | 23 | 23 | 88 |
| | % | 92,0 | 100,0 | 93,62 |
| Одышка | абс. | 21 | 16 | 66 |
| | % | 84,0 | 69,56 | 70,21 |
| Снижение массы тела | абс. | – | 2 | – |
| | % | | 8,70 | |
| Повышение температуры | абс. | 6 | 4 | 31 |
| | % | 24,0 | 17,39 | 32,98 |

Основная группа и группа сравнения: * – $\chi^2=24,389$, $p=0,000001$.

Таким образом, первыми клиническими проявлениями в группе ИБЛ были кашель в 91,67% случаев (n=44) и/или одышка в 75,00% (n=36). Повышение температуры тела в начале заболевания наблюдалось у 8 (16,67%) больных с ЭАА и у 2 (4,17%) больных с облитерирующим бронхолитом. Изменения концевых фаланг пальцев рук при манифестации заболевания отмечались только у 2 (4,17%) больных с ИФА. А снижение массы тела обнаружилось только у больных с альвеолитами – 2 (4,17%) больных, страдающих ИФА, и 4 (8,33%) больных с ЭАА.

На момент осмотра пациенты в основной группе предъявляли жалобы на малопродуктивный кашель в 95,83% случаев (n=46), одышку – в 77,08% (n=37) и повышение температуры тела – в 20,83% случаев (n=10). На снижение массы тела жаловались 2 (4,17%) детей с ЭАА.

Первыми клиническими проявлениями в группе сравнения, как и в основной группе, были кашель и/или одышка. Но повышение температуры тела в начале болезни отмечали 42,55% (n=40) детей. Снижение массы тела, признаки хронической дыхательной недостаточности при манифестации заболевания не были выявлены.

Итак, в основной группе только 8 (16,67%) детей были рождены преждевременно. В группе сравнения дети рожденные преждевременно, встречались в 45,74% случаев (n=43), что достоверно чаще в сравнении с основной группой ($\chi^2=11,673$, $p=0,00063$). В группе с ИБЛ дети, рожденные преждевременно, достоверно чаще встречались в группе детей с ИФА и не встречались в группе больных с ЭАА ($\chi^2=13,8$, $p=0,001$). Связь между ИБЛ и сроком гестации (преждевременные роды или срочные роды) подтверждается корреляционной связью между исследуемыми признаками ($r = -0,468$, $p=0,000796$).

У всех больных ЭАА в анамнезе было указано на проживание в сырых помещениях, у трети больных – ухудшение общего состояния при употреблении кисломолочных продуктов. Остальные дети с ИБЛ не отмечали ухудшения состояния при употреблении каких-либо продуктов, не указывали на проживание в сырых помещениях.

Первыми клиническими проявлениями в группе ИБЛ были кашель и/или одышка в 91,67% (n=44), как и в группе сравнения (74,47%, n=70). Кашель у детей с ИБЛ чаще носил малопродуктивный характер.

Повышение температуры тела в начале заболевания наблюдалось только в 20,83% случаев в группе больных с ИБЛ (n=10), что существенно реже, чем в группе сравнения (42,55%, n=40) ($\chi^2=24,389$, $p=0,000001$). Изменения концевых фаланг пальцев рук при манифестации заболевания отмечались только у 2 (4,17%) больных с ИФА. А снижение массы тела в отличие от группы сравнения отмечено только у больных с альвеолитами – 2 (4,17%) детей, страдающих ИФА, и 4 (8,33%) детей с ЭАА. В основной группе жалобы на снижение массы тела при манифестации заболевания наиболее характерны для детей с ИФА ($p=0,067$).

На момент осмотра пациенты в основной группе, также как и при манифестации заболевания, предъявляли жалобы на кашель в 95,83% случаев (n=46), одышку – в 77,08% (n=37). На повышение температуры тела жаловались 20,83% детей (n=10). Жалобы на снижение массы тела, которые встречались только у больных в основной группе, выявлены у 2-х детей (4,17%) с ЭАА ($p=0,046$). В группе сравнения, так же как в группе пациентов с ИБЛ, основными жалобами были жалобы на кашель у 88 детей (93,62%), одышку – у 66 детей (70,2%) и повышение температуры тела – у 31 ребенка (32,98%).

3.2. Данные клинического осмотра детей с интерстициальными и другими воспалительными болезнями легких

С целью уточнения клинической картины ИБЛ у детей были учтены данные объективного осмотра, перкуссии и аускультации легких (таблица 12).

Таблица 12 – Клинические проявления заболеваний у детей с ИБЛ

| Клинические проявления | | Основная группа (n=48) | | Группа сравнения (n=94) |
|--|------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| | | облитерирующий бронхолит (n=25) | альвеолиты (ЭАА и ИФА) (n=23) | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Данные объективного осмотра: | | | | |
| Изменения пальцев рук | абс. | 5 | 5 | - |
| | % | 20,0 | 21,74 | |
| Деформация грудной клетки | абс. | 2 | 4 | 13 |
| | % | 4,17 | 17,39 | 13,83 |
| Участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания | абс. | 15 | 9 | 37 |
| | % | 60,0 | 39,13 | 39,36 |
| Перкуторный тон: | | | | |
| Притупление | абс. | 2 | 1 | 27 |
| | % | 8,0 | 4,35 | 28,72* |
| Тимпанический звук | абс. | 7 | 10 | 18 |
| | % | 28,0 | 43,48 | 19,15* |
| Коробочный звук | абс. | 14 | 6 | 49 |
| | % | 56,0 | 26,1 | 52,13* |
| Легочный звук | абс. | 2 | 6 | 11 |
| | % | 4,17 | 26,09 | 11,70* |
| Аускультативная картина в легких: | | | | |
| Везикулярное дыхание | абс. | – | 4 | – |
| | % | | 17,39 | |
| Жесткое дыхание | абс. | 19 | 14 | 53 |
| | % | 76,0 | 60,87 | 56,38** |

| Продолжение таблицы 12 | | | | |
|------------------------|------|-------------------|-------------------|-----------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Ослабленное дыхание | абс. | 6 | 5 | 41 |
| | % | 24,0 | 21,74 | 43,62** |
| Мелкопузырчатые хрипы | абс. | 15 | 11 | 77 |
| | % | 60,0 | 47,83 | 81,91*** |
| Крепитирующие хрипы | абс. | 16 | 2 | 14 |
| | % | 64,0 ^x | 8,70 ^x | 14,89**** |
| Сухие хрипы | абс. | 14 | – | 23 |
| | % | 56,0 | | 24,47 |

Основная группа и группа сравнения: * – $\chi^2=12,168$, $p=0,0068$, ** – $\chi^2=12,354$, $p=0,002$, *** – $\chi^2=12,281$, $p=0,00046$, **** – $\chi^2=9,302$, $p=0,0023$; ^x – $\chi^2=15,633$, $p=0,00008$.

При объективном осмотре в группе больных с ИБЛ признаки хронической дыхательной недостаточности – пальцы «барабанные палочки» и ногти «часовые стекла», – были выявлены у 5-ти детей с облитерирующим бронхиолитом, 5-ть детей с альвеолитами, 3-е детей с ИФА и 2-е детей с ЭАА.

Деформация грудной клетки при осмотре отмечалась только у 2-х детей с облитерирующим бронхиолитом и 4-х детей с ЭАА.

Чаще всего при облитерирующим бронхиолите перкуторно над легкими был выявлен коробочный звук, при ЭАА в равной степени обнаруживался как легочный, так и тимпанический и коробочный звук, а при ИФА – тимпанический характер перкуторного тона.

При аускультации у детей с облитерирующим бронхиолитом в легких в равной степени выслушивалось как жесткое, так и ослабленное дыхание, влажные мелкопузырчатые и/или крепитирующие хрипы, а у 14 детей – сухие хрипы. При ЭАА чаще всего были выявлены влажные мелкопузырчатые хрипы на фоне жесткого дыхания. При ИФА в равной степени встречалось как жесткое, так и ослабленное дыхание. Хрипы в легких при аускультации у детей с ИФА не вы-

слушивались, что связано с поступлением пациентов в пульмонологическое отделение на плановое обследование вне обострения. А везикулярное дыхание и отсутствие хрипов отмечено лишь у 4 детей с ЭАА, поступивших в отделение пульмонологии также на плановое обследование вне обострения.

Итак, при объективном осмотре больных с интерстициальными болезнями легких обращало на себя внимание участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания в 24 (50,0%) случаях. В группе сравнения участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания отмечено у 37 (39,36%) детей.

Со стороны костно-суставной системы в 6 (12,50%) наблюдениях из группы больных с ИБЛ имела место килевидная деформация грудной клетки и/или ее уплощение, которые встречались как у детей с ЭАА, так и с облитерирующим бронхиолитом. В группе сравнения деформация грудной клетки наблюдалась у 13 (13,83%) детей и не встречалась у детей с острым бронхиолитом.

В отличие от группы сравнения признаки хронического бронхолегочного процесса – «барабанные палочки» и «часовые стекла», – встречались только у детей с ИБЛ в 20,83% (n=10) случаев. Из них в 75% всех случаев – у больных с ИФА (n=3), в 20,00% всех случаев – у больных с облитерирующим бронхиолитом (n=5) и в 10,53% (n=2) всех случаев – ЭАА ($\chi^2=10,708$, $p=0,0047$).

При проведении перкуссии достоверно чаще в основной группе обнаруживался тимпанический перкуторный тон (35,40%, n=17) или коробочный звук (41,7%, n=20), а в группе сравнения – притупление перкуторного тона (28,72%, n=27) или коробочный звук (52,13%, n=49) ($\chi^2=12,168$, $p=0,0068$). Зависимость между ИБЛ и перкуторным тоном подтверждается корреляционной связью между исследуемыми признаками ($r=0,308$, $p=0,033$).

При аускультации чаще всего как в основной группе, так и в группе сравнения выслушивалось жесткое или ослабленное дыхание.

Влажные хрипы в легких достоверно чаще ($\chi^2=12,281$, $p=0,00046$) были выявлены у больных в группе сравнения (81,91%, n=77). Крепитирующие хрипы характерны для детей с ИБЛ (37,5%, n=18) ($\chi^2=9,302$, $p=0,0023$) и еще больше – для детей с облитерирующим бронхиолитом ($\chi^2=15,633$, $p=0,00008$), что также

подтверждается корреляционной связью между характером хрипов и клиническим диагнозом ($r=0,317$, $p=0,028$). Признаки бронхиальной обструкции (сухие свистящие хрипы) выслушивались у детей только с облитерирующим бронхолитом (29,17%, $n=14$) и не были выявлены у детей с альвеолитами.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, обнаруженные особенности в анамнезе, жалобах, данных объективного осмотра у пациентов в группе ИБЛ, а именно:

- указание на сырость в жилых помещениях (для гиперчувствительного пневмонита),
- малопродуктивный кашель и одышка чаще без повышения температуры тела,
- потеря массы тела при манифестации заболевания и в последующем,
- изменения концевых фаланг пальцев кисти по типу «барабанных палочек» и ногтей – «часовых стекол»,
- тимпанический или коробочный звук при перкуссии легких,
- жесткое или ослабленное дыхание с двух сторон,
- крепитирующие хрипы на вдохе при аускультации легких – могут позволить заподозрить интерстициальное поражение легких у детей, но в целом, не дают основания с точностью сделать вывод о характере патологического процесса.

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

4.1. Результаты лабораторных методов обследования детей с интерстициальными и воспалительными болезнями легких

С целью выявления особенностей у детей при ИБЛ был проведен анализ результатов лабораторных методов обследования – общего анализа крови (ОАК), биохимического анализа крови и иммунологических показателей крови.

При анализе результатов ОАК в основной группе статистически значимых различий в основной группе и группе сравнения выявлено не было. Уровень лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина у детей в основной группе существенно не отличался от показателей в группе сравнения. Уровень эритроцитов менее $4,0 \cdot 10^{12}/л$ наблюдался у 33,33% (n=16) детей в основной группе и у 27,66% (n=26) детей в группе сравнения. Уровень гемоглобина менее 110 г/л выявлен у 17 (35,42%) больных в основной группе. Уровень гемоглобина менее 100 г/л наблюдался у 6 (12,5%) детей с ИБЛ и чаще встречался у детей, страдающих ЭАА. Повышение уровня эозинофилов (до 12%) наблюдалось у 2-х детей с ИФА. Повышение уровня СОЭ более 10 мм/ч встречалось лишь у 4,17% (n=2) детей с обострением облитерирующего бронхиолита, в группе сравнения этот уровень встречался чаще – у 16 (17,02%) детей.

Показатели биохимического анализа крови в целом не имели статистических различий в исследуемых группах пациентов и находились в пределах возрастных норм.

При определении иммунологических показателей у 24 (50,00%) детей из группы с ИБЛ выявлена дисиммуноглобулинемия, причем за счет повышения как уровня иммуноглобулина класса G, так и класса M. Средние уровни Ig G и Ig M в зависимости от возраста у детей основной группы и группы сравнения представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Средние показатели иммуноглобулина M и G у детей основной группы (I) и группы сравнения (II)

| Возраст | Группы | Ig M, г/л | Ig G, г/л | Норма | |
|----------------|-----------|-------------|--------------|-----------|-----------|
| | | M+m | | Ig M, г/л | Ig G, г/л |
| До года | I (n=27) | 1,64±1,44 | 6,04±2,92 | 0,12–1,2 | 2,0–11,8 |
| | II (n=57) | 2,34±1,76 | 5,98±2,6 | | |
| 2–3 года | I (n=1) | 0,15 | 5,0 | 0,46–1,9 | 5,2–13,6 |
| | II (n=6) | 0,96±0,52 | 6,4±0,78 | | |
| 4–7 лет | I (n=4) | 1,27±0,72 * | 11,9±2,42 * | 0,4–2,1 | 5,4–14,2 |
| | II (n=13) | 1,31±0,52 * | 10,59±5,07 * | | |
| 8 лет и старше | I (n=16) | 0,94±0,49 * | 8,49±2,92 * | 0,55–1,75 | 7,3–16,0 |
| | II (n=16) | 1,81±1,17 * | 11,62±3,17 * | | |

* – p (I, II) <0,05.

Из таблицы видно, что средний уровень IgM у детей до года был выше нормы в обеих исследуемых группах. Средний уровень IgM у детей 4–7 лет в основной группе был достоверно ниже, чем у детей группы сравнения, тогда как средний уровень IgG у них был достоверно выше (p<0,05). У детей 8-и лет и старше основной группы средние уровни IgM и IgG были достоверно ниже, чем у детей в группе сравнения (p<0,05).

В среднем уровень иммуноглобулина M был достоверно выше в группе больных с облитерирующим бронхиолитом – 1,2 (0,8–1,8) г/л по сравнению

с группой детей, страдающих гиперчувствительным пневмонитом – 0,99 (0,6–1,0) г/л ($p=0,0122$).

Уровень иммуноглобулина класса Е был в пределах нормальных показателей у детей во всех исследуемых группах.

Повышение содержания ЦИК более 20 у. е. у детей до 1 года и более 50 у. е. у детей старше 1 года имело место у 16 (33,33%) детей в основной группе. Уровень ЦИК составил в среднем 17 (12–35) у. е., что достоверно ниже, чем в группе сравнения – 25 (18–36) у. е. ($p=0,0253$) (таблица 14). При этом у всех детей с ИФА в анамнезе при манифестации заболевания был отмечен повышенный уровень ЦИК.

Таблица 14 – Средние показатели ЦИК (у. е.) у детей с ИБЛ

| Возраст | Группы | | Норма |
|---------------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------|
| | основная, $n_1=48$ | сравнения, $n_2=92$ | |
| | среднее/ медиана и 25–75% | среднее/ медиана и 25–75% | |
| до 1 года ($n_1=27, n_2=57$) | 33,4±25,01 | 27,7±17,81 | < 20 у. е. |
| старше 1 года ($n_1=21, n_2=35$) | 13,58±5,23* | 27,86±12,5* | < 50 у. е. |
| Средний уровень ЦИК, у. е. | 17,0** 12,0–35,0 | 25,0** 18,0–36,0 | – |

* – $p<0,05$, ** – $p=0,0253$.

Средний уровень ЦИК был выше нормы у детей до 1 года в обеих группах. У детей старше года средний уровень ЦИК был в пределах возрастной нормы, и достоверно ниже – у детей в основной группе ($p<0,05$). У 7 (14,6%) детей основной группы уровень ЦИК был повышен более чем в 2 раза, а у 2 (4,2%) детей с облитерирующим бронхиолитом этот уровень соответствовал 99 у. е. и 104 у. е. В группе сравнения лишь у 1 (1,06%) ребенка с пневмонией

уровень ЦИК составлял 94 у. е., и у 17 (18,09%) детей уровень ЦИК был повышен более чем в 2 раза.

Всем больным основной группы с подозрением на ЭАА (n=44) была проведена хемилюминесценция крови со стандартными бытовыми, пыльцевыми и грибковыми аллергенами фабричного производства. У всех больных с ЭАА (n=19) и лишь у 5-ти с облитерирующим бронхолитом была выявлена грибковая сенсibilизация (рисунок 9), преимущественно к грибкам Rhizopus. Сенсibilизации к бытовым и пыльцевым аллергенам выявлено не было.

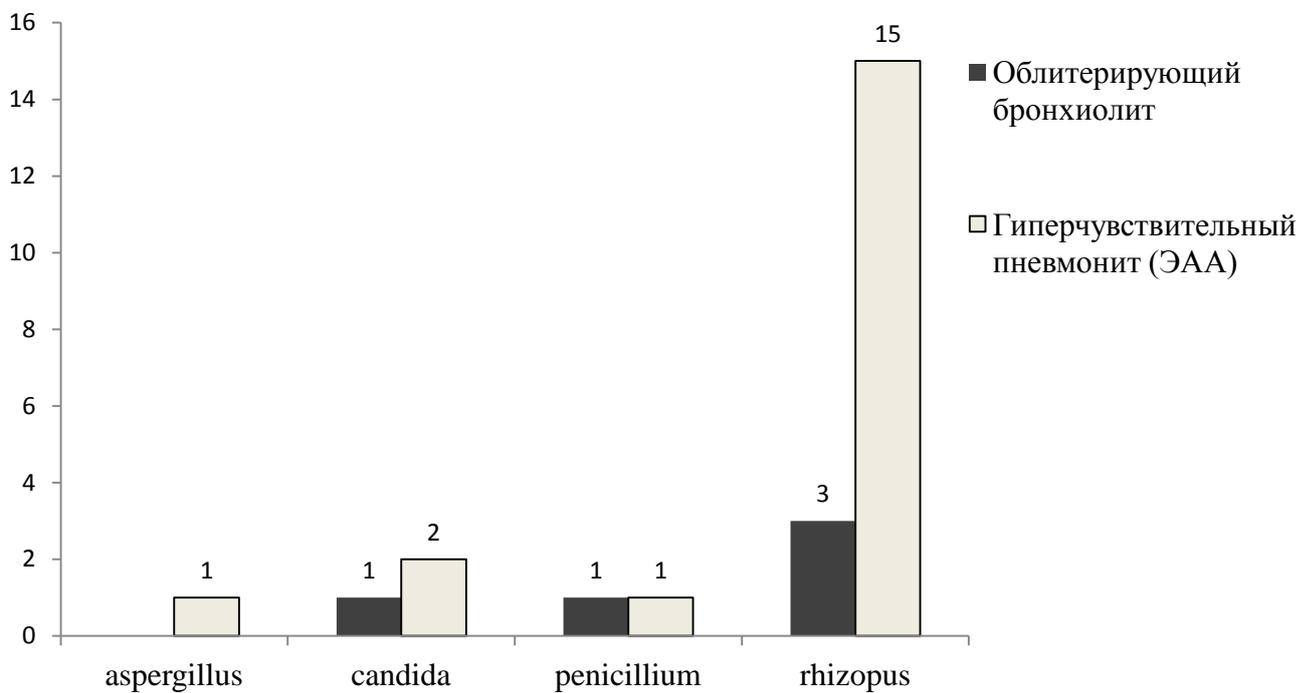


Рисунок 9 – Структура грибковой сенсibilизации у детей с ИБЛ (n=44) (абс.)

Уровень сатурации (psO_2) у детей в основной группе составил $93,42 \pm 1,36\%$.

Результаты бактериологических мазков из зева на флору у детей в основной группе представлены на рисунке 10.

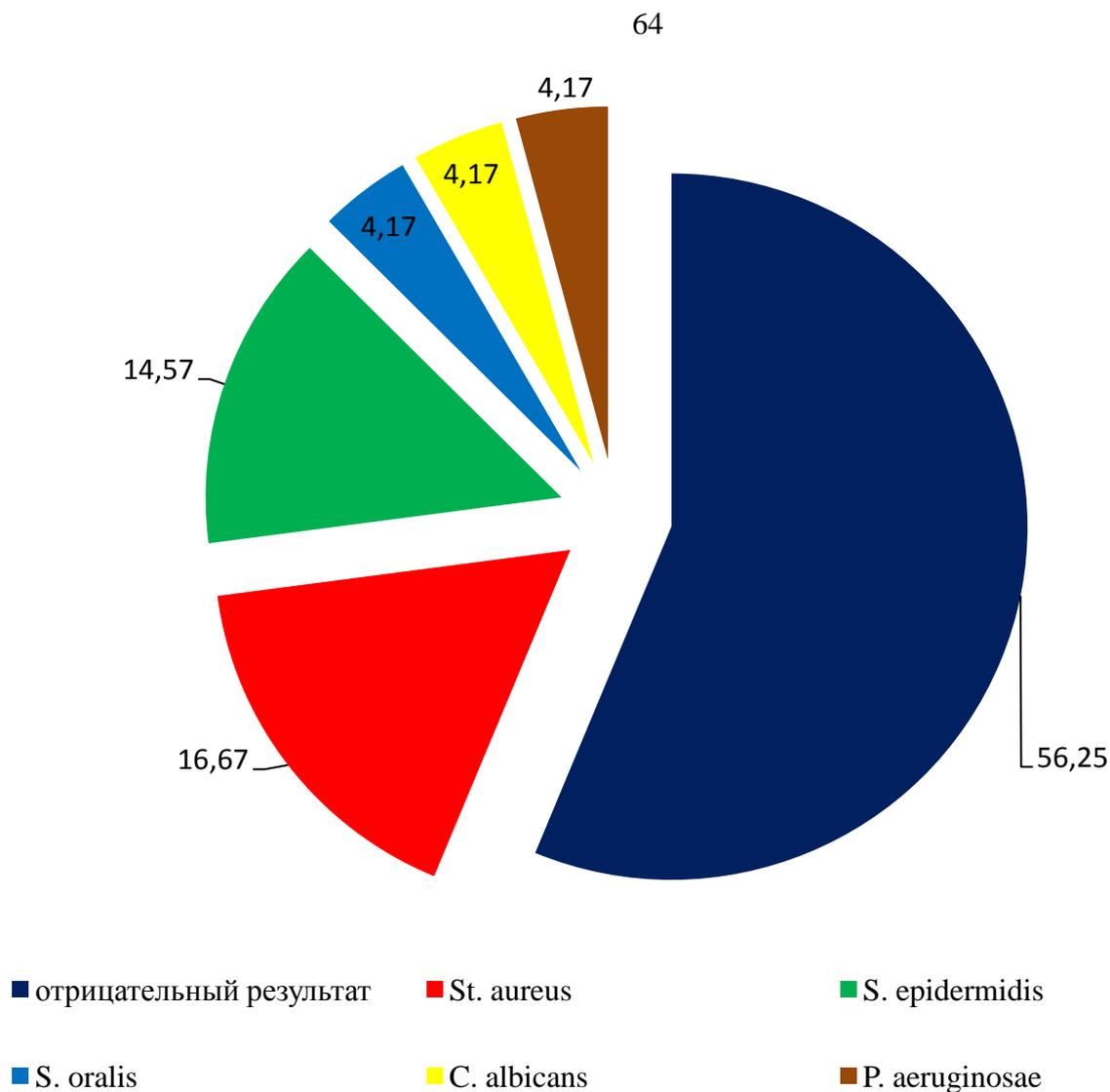


Рисунок 10 – Результаты бактериологического мазка из зева у детей в основной группе, %

Установлено, что результат бактериологического исследования мазка из зева у детей в основной группе чаще всего носил отрицательный результат, как и в группе сравнения (рисунок 11).

Далее по частоте дети в группе ИБЛ чаще выделяли из зева *Staph. aureus* (16,67%, n=8) и *Str. epidermidis* (14,57%, n=7). В группе сравнения в равных степенях высевались *Staph. aureus*, *E. coli* и *C. albicans* (8,51%) (p=0,00029).

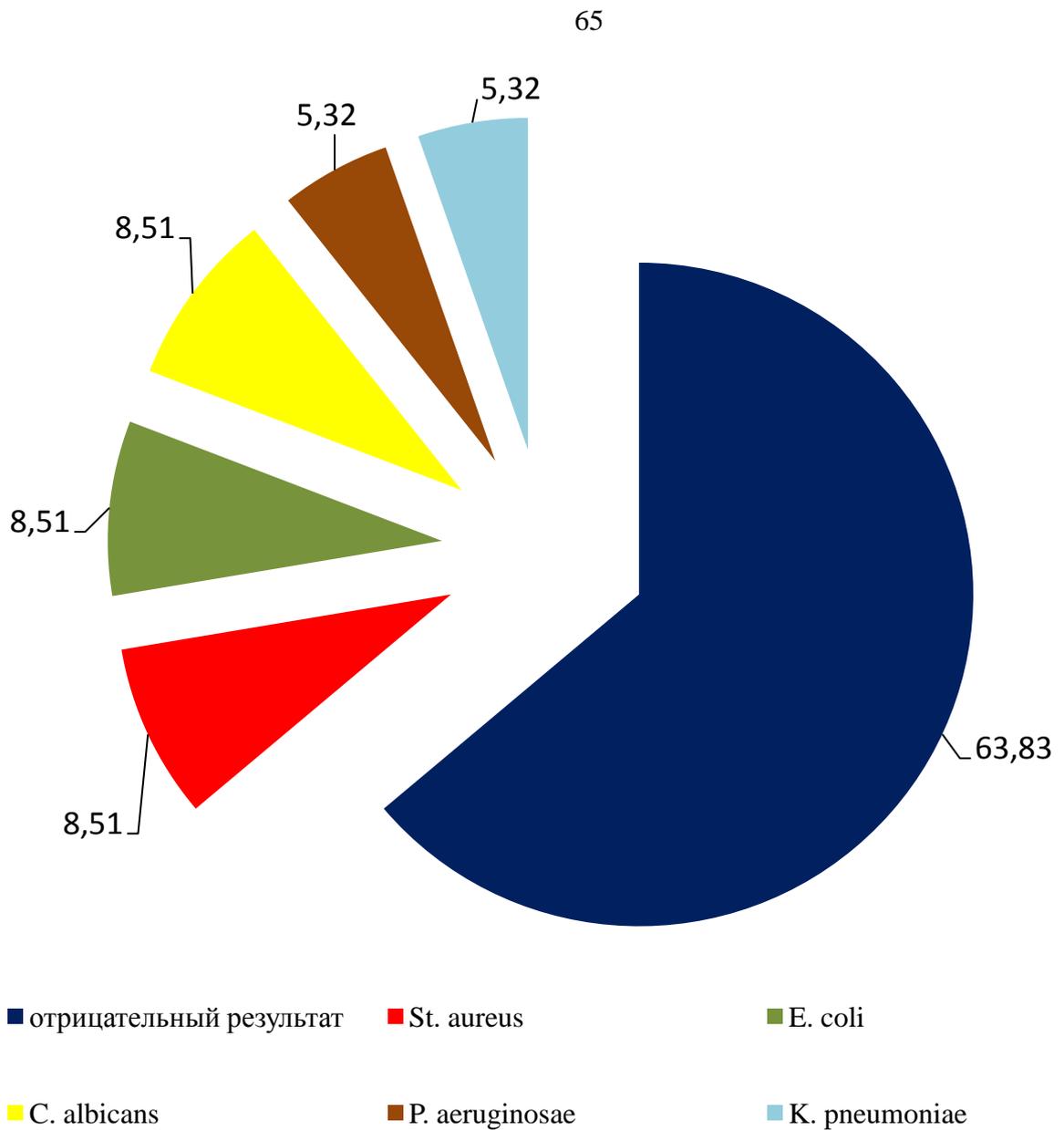


Рисунок 11 – Результаты бактериологического мазка из зева у детей в группе сравнения, %

Таким образом, можно сделать вывод об отсутствии специфических изменений в результатах лабораторных методов обследования (ОАК, биохимического анализа крови, иммунологических тестов) у детей с ИБЛ.

4.2. Результаты функциональных методов обследования детей с интерстициальными и воспалительными болезнями легких

С целью выявления нарушений функции внешнего дыхания (ФВД) больным 6-ти лет и старше была проведена спирография (n=36).

Средние показатели ФВД отражены в таблице 15.

По результатам проведенного исследования нарушения функции внешнего дыхания (ФВД) у всех детей основной группы (n=16) не имели выраженного характера.

Показатели и ФЖЕЛ, и ОФВ-1 были слегка или умеренно снижены у 10 (20,83%) обследованных детей в группе с ИБЛ. Нормальный индекс Тиффно или его повышение более 70% и снижение ФЖЕЛ и ОФВ-1 менее 75% выявлено у 1 (2,08%) ребенка с ИФА и у 3 (6,25%) детей с ЭАА, что указывает на рестриктивный характер нарушения ФВД. У 4 (8,33%) детей с облитерирующим бронхиолитом и 3 (6,25%) детей с ЭАА изменения носили смешанный характер с преобладанием рестрикции (рисунок 12). У 2 (4,17%) больных с облитерирующим бронхиолитом были отмечены обструктивные нарушения ФВД. Бронхиальная проходимость была снижена у 4 (8,33%) детей с облитерирующим бронхиолитом и у 2 (4,17%) детей с ЭАА.

Нарушения ФВД носили более выраженный характер у детей в группе сравнения (n=20). Показатели и ФЖЕЛ, и ОФВ-1 были выражено, снижены у 6 (6,38%) обследованных детей в группе сравнения, умеренные и легкие нарушения ФЖЕЛ, ОФВ-1 выявлены у 14 (14,89%) детей. Повышение индекса Тиффно более 70% и снижение ОФВ-1 менее 75% выявлено у 7 (7,45%) детей. Снижение ОФВ-1 менее 75%, снижение уровня индекса Тиффно, нормальный показатель ФЖЕЛ (n=4) или снижение его менее 75% (n=9) обнаруживались у 13 (13,83%) детей, что указывает на обструктивный или смешанный характер нарушений ФВД соответственно (рисунок 13).

Таблица 15 – Средние показатели внешнего дыхания при проведении функционального исследования у детей

| Вент. показатели | Среднее значение нормы | Группы | |
|------------------|------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| | | основная (n=16) | сравнения (n=20) |
| | | средние значения/медиана и 25–75% | |
| ЖЕЛ | 87,4 | 90,0* 82,5–92,5 | 39,0 * 34,0–64,0 |
| ФЖЕЛ | 78,1 | 82,0* 75,5–83,5 | 35,0* 29,0–65,5 |
| ОФВ–1 | 78,1 | 84,9* ±16,2 | 37,0* 31,0–67,3 |
| МОС25 | 71,7 | 78,3* ±21,9 | 48,0 * 24,0–53,0 |
| МОС50 | 71,5 | 97,0* 54,5–110,0 | 39,5 * 20,0–51,0 |
| МОС75 | 61,2 | 94,0* 57,0–104,5 | 50,4* ±22,6 |

* – $p < 0,05$.

Таким образом, показатели ФЖЕЛ, ОФВ-1, МОС 25, МОС 50, МОС 75 были достоверно выше у детей в основной группе ($p < 0,05$). Показатели ФЖЕЛ были снижены у 10 (20,83%) детей с ИБЛ, и это более выражено у детей с гиперчувствительным пневмонитом. Нормальный индекс Тиффно или его повышение более 70% и снижение ФЖЕЛ и ОФВ-1 менее 75% выявлены у 1 (2,08%) ребенка с ИФА и 3 (6,25%) детей ЭАА, что подтверждает рестриктивный характер нарушений ФВД.

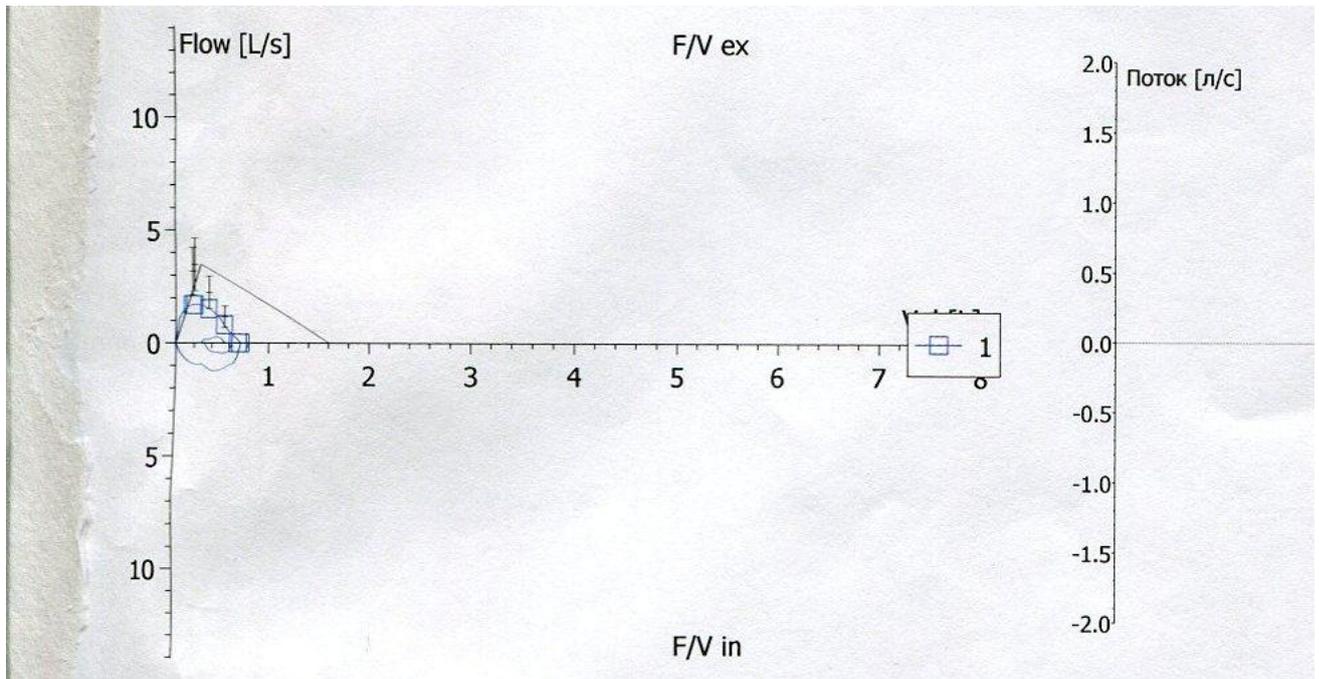


Рисунок 12 – Кривая «поток-объем» больного В., 9 лет.
Нарушение ФВД по смешанному типу с преобладанием рестрикции

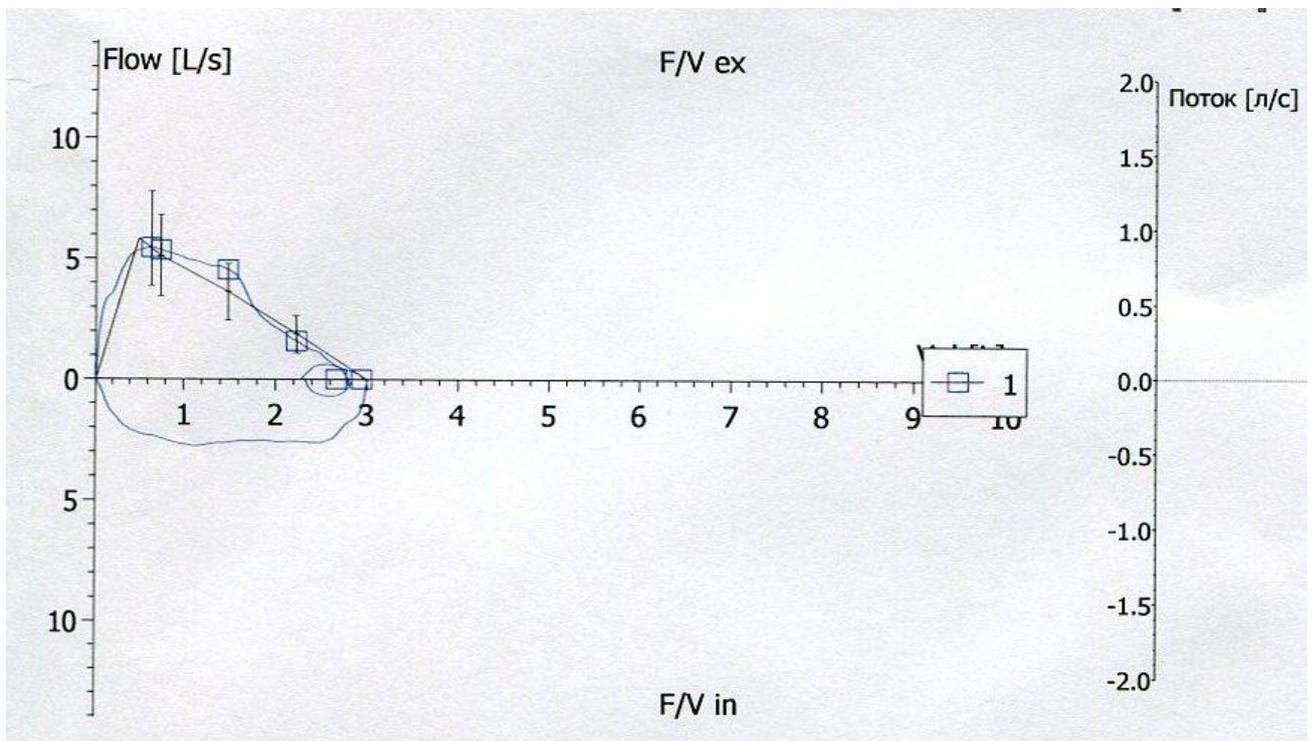


Рисунок 13 – Кривая «поток-объем» больного А., 14 лет.
Обструктивный тип нарушений ФВД

У 4 (8,33%) больных облитерирующим бронхиолитом и 3 (6,25%) детей с ЭАА изменения носили смешанный характер с преобладанием рестрикции. Бронхиальная проходимость была снижена у 4 (8,33%) детей с облитерирующим бронхиолитом и 2 (4,17%) детей с ЭАА. В группе сравнения чаще всего обнаруживался смешанный тип нарушения вентиляции с преобладанием обструкции, однако в 7,45% случаев (n=7) имело место преобладание рестриктивного типа нарушений.

С целью уточнения состояния сердечно-сосудистой системы больным были проведены электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (Эхо-КГ). Результаты ЭКГ у детей в основной группе представлены на рисунке 14.

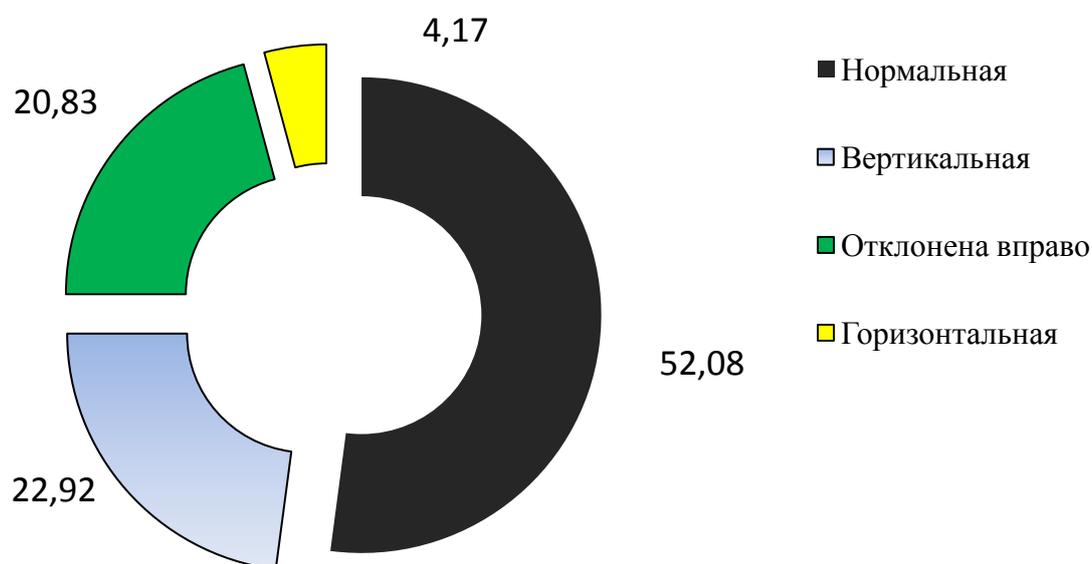


Рисунок 14 – Характер положения электрической оси сердца на ЭКГ у детей в основной группе (n=48), %

Наиболее характерным положением электрической оси сердца (ЭОС) на ЭКГ было нормальное положение. Отклонение ЭОС вправо отмечалось у 22,92% (n=10) детей.

Для детей в группе сравнения наиболее характерным положением ЭОС на ЭКГ было в равной степени как нормальное, так и вертикальное положение (по

30,85%, n=29) (рисунок 15). Отклонение ЭОС вправо отмечалось в 23,41% (n=22) случаев.

Как в основной группе, так и в группе сравнения у детей на ЭКГ преобладал синусовый ритм. У 3 (6,25%) детей в основной группе наблюдалась миграция водителя ритма, у 3 (6,25%) детей – правопредсердный ритм, и у 2 (4,2%) детей – аритмия. Правопредсердный ритм зарегистрирован только у детей с ИФА, а аритмия только у больных с ЭАА.

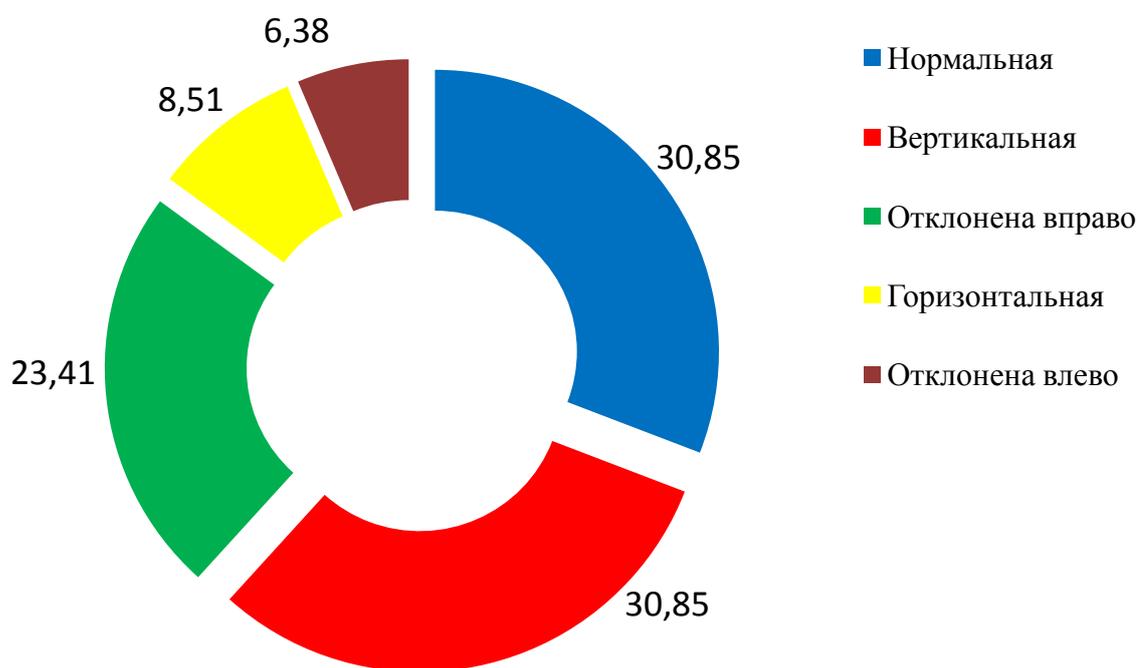


Рисунок 15 – Характер положения электрической оси сердца на ЭКГ у детей в группе сравнения, %

Отклонение электрической оси сердца (ЭОС) вправо имело место у 10 (20,83%) детей из группы с ИБЛ, причем чаще у детей с облитерирующим бронхолитом ($\chi^2=12,323$, $p=0,055$).

При анализе эхокардиограмм выраженных изменений не было найдено. У 2-х детей как из основной группы, так и из группы сравнения (4,17 и 2,13% соответственно) было обнаружено небольшое расширение правого желудочка. Признаков легочной гипертензии ни у одного ребенка обнаружено не было.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, обнаруженные особенности в показателях периферической крови, иммунологических тестах, а именно:

- нормальные показатели общего анализа крови или его незначительные изменения;
- нормальные показатели биохимического анализа крови;
- дисиммуноглобулинемия, повышенный уровень ЦИК при иммунологическом обследовании;
- сенсibilизация к аллергенам, в том числе к грибковым (для ЭАА);
- рестриктивный характер нарушения ФВД или смешанный тип нарушений с преобладанием рестрикции – позволяют заподозрить интерстициальное поражение легких у детей, но в целом, неспецифичны. А применение спирографии ограничено возрастом пациентов. Выявленный смешанный тип с преобладанием рестрикции нарушения ФВД встречается и у детей с другими заболеваниями органов дыхания.

Глава 5. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

5.1. Результаты традиционной рентгенографии органов грудной клетки у детей с интерстициальными и другими воспалительными болезнями легких

В последующем с целью верификации диагноза, исключения специфического процесса в легких, наглядного представления о состоянии органов грудной клетки всем больным основной группы и группы сравнения была проведена рентгенография органов грудной клетки (ОГК).

По данным традиционной рентгенографии в этих группах больных имели место:

- а) вздутие легочной ткани, участки повышенной воздушности, эмфизема;
- б) участки пониженной воздушности, безвоздушные участки легкого (ателектазы);
- в) усиление сосудисто-интерстициального рисунка;
- г) усиление легочного рисунка за счет перибронхиальных наложений (уплотнений);
- д) деформация легочного рисунка;
- е) очагово-инфильтративные уплотнения;
- ж) очаги пневмофиброза, пневмосклероза.

Наглядно результаты рентгенографии ОГК у детей в основной группе и группе сравнения отражены в таблице 16.

Таблица 16 – Рентгенологические проявления у детей с ИБЛ по данным традиционной рентгенографии ОГК

| Рентгенологические проявления | | Группы | | |
|--|------|----------------------------------|-----------------------------|------------------|
| | | основная (n=48) | | сравнения (n=94) |
| | | облитерирующий бронхиолит (n=25) | альвеолиты (ЭАА+ИФА) (n=23) | |
| Вздутие легочной ткани | абс. | 15 | 15 | 47 |
| | % | 60,0 | 65,22 | 50,0 |
| Участки повышенной воздушности | абс. | 11 | 8 | 10 |
| | % | 44,0 | 34,78 | 10,64 |
| Участки пониженной воздушности | абс. | 6 | – | 2 |
| | % | 24,0 | | 2,13 |
| Очагово-инфильтративные тени (уплотнения) | абс. | 4 | 6 | 55 |
| | % | 16,0 | 26,09 | 58,51* |
| Усиление легочного (сосудисто-интерстициального) рисунка | абс. | 21 | 23 | 71 |
| | % | 84,0 | 100,0 | 75,53** |
| Перибронхиальные наложения | абс. | 9 | 3 | 16 |
| | % | 36,0 | 13,04 | 17,02 |
| Очаги пневмофиброза, пневмосклероза | абс. | 11 | 11 | 17 |
| | % | 44,0 | 47,83 | 18,09 |
| Плевральные осложнения | абс. | – | – | 20 |
| | % | | | 21,28 |
| Расширение средостения за счет правых отделов сердца | абс. | – | – | – |
| | % | | | |

Основная группа и группа сравнения: * $\chi^2=12,313$, $p=0,00045$, ** $\chi^2=3,807$, $p=0,051$.

Усиление легочного (сосудисто-интерстициального) рисунка наблюдалось у 21-го ребенка с облитерирующим бронхиолитом в основной группе (рисунок 16).

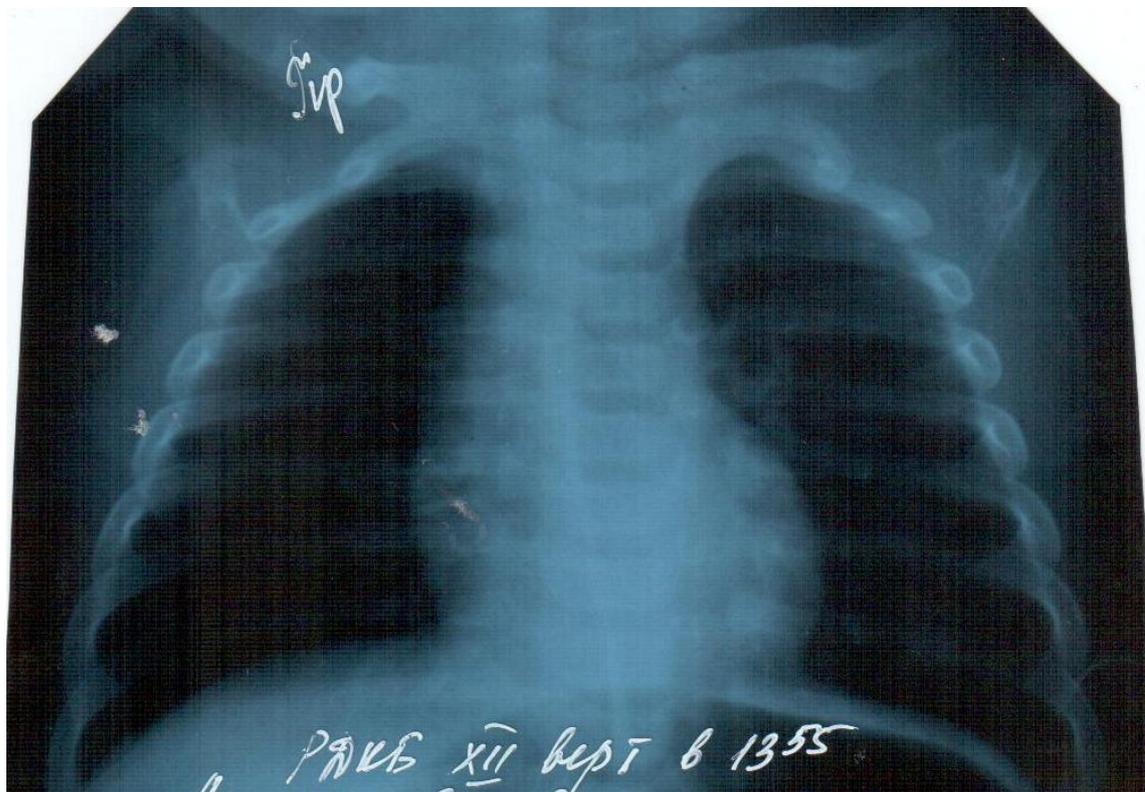


Рисунок 16 – Рентгенограмма в прямой проекции больного с облитерирующим бронхиолитом А., 5 мес.

С достаточной частотой у детей с облитерирующим бронхиолитом обнаруживались следующие изменения: вздутие легочной ткани ($n=15$), участки повышенной ($n=11$) и пониженной воздушности легких ($n=6$), перибронхиальные наложения ($n=9$) и очаги пневмофиброза/пневмосклероза ($n=11$). Очагово-подобные тени (мелкоочаговые уплотнения) во внутренних зонах легких выявлены только у 4-х детей в возрасте до одного года.

На рентгенограммах легких у детей с альвеолитами усиление легочного (сосудисто-интерстициального) рисунка наблюдалось у всех больных ($n=23$). Деформация легочного рисунка была отмечена лишь у 2-х детей, вздутие легочной ткани – у 12-ти детей. У 5-ти больных с ЭАА в возрасте до 2-х лет выявлены

очагово-подобные тени (мелкоочаговые уплотнения) во внутренних зонах легких. У 6-ти детей с ЭАА было отмечено чередование участков повышенной и пониженной воздушности легких (рисунок 17). Перибронхиальных наложений отмечено не было. Плевральных осложнений не выявлено, так же как и увеличения сердца за счет правых отделов.

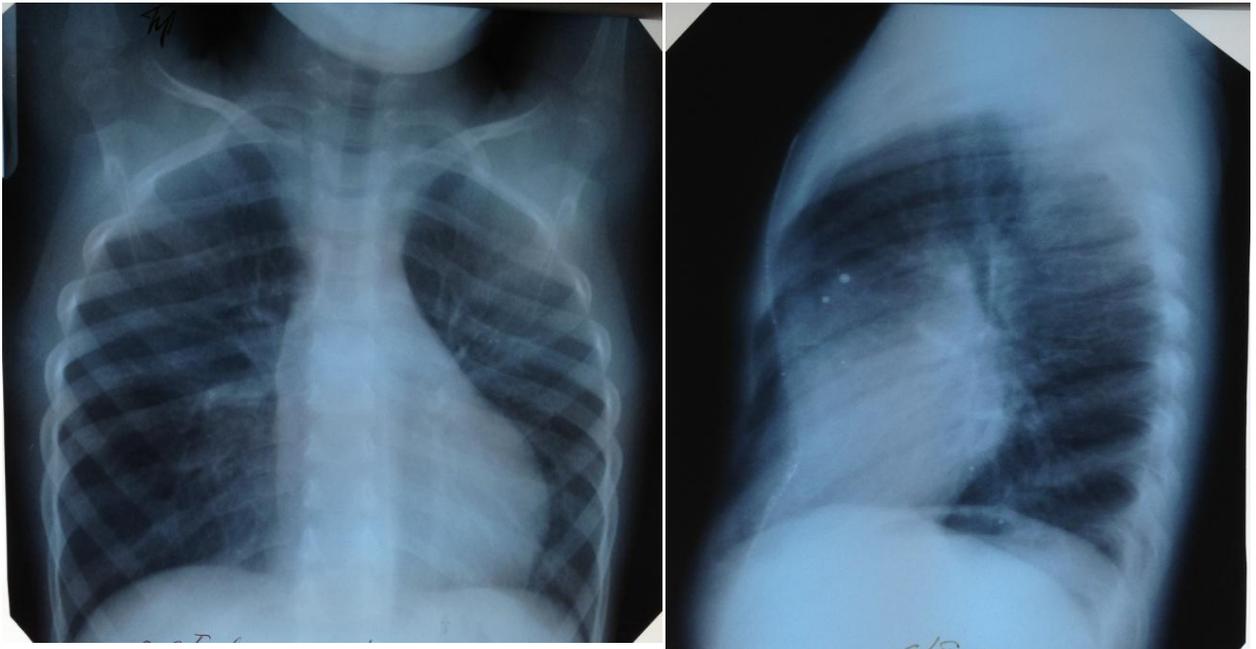


Рисунок 17 – Рентгенограмма в прямой и боковой проекции больной с ЭАА – Б., 4 лет

В отличие от рентгенологических проявлений у детей с ЭАА, у 3-х детей с ИФА на рентгенограммах ОГК наблюдались перибронхиальные наложения и очаги пневмофиброза/пневмосклероза. Усиление легочного (сосудисто-интерстициального) рисунка вплоть до его деформации наблюдалось у всех больных с ИФА (n=4). Вздутие легочной ткани было отмечено у 3-х детей.

В результате, по данным традиционной рентгенографии у больных в группе с ИБЛ в 91,67% (n=44) случаев имело место усиление легочного (сосудисто-интерстициального) рисунка, деформация его – в 29,17% (n=14) случаев, у 30 (62,50%) детей было обнаружено вздутие легочной ткани. Очаги пневмофиброза, пневмосклероза были выявлены у 22 (45,83%) детей, очагово-подобные

тени (мелкоочаговые уплотнения) во внутренних зонах легких – в 18,75% (n=9), и чаще у детей в возрасте до 2-х лет только с облитерирующим бронхиолитом и гиперчувствительным пневмонитом. Участки повышенной воздушности легких были обнаружены у детей в группе ИБЛ в 39,58% случаев (n=19), участки пониженной воздушности – в 37,50% (n=18) случаев.

На рентгенограммах легких у детей в группе сравнения усиление легочного (сосудисто-интерстициального) рисунка наблюдалось у 71 (75,53%) пациента. С достаточной частотой обнаруживались следующие изменения на рентгенограммах ОГК: очаговые/инфильтративные тени у 55 (58,51%) детей, вздутие легочной ткани (50,00%, n=47), перибронхиальные наложения (17,02%, n=16) и очаги пневмофиброза/пневмосклероза (18,09%, n=17). Плевральные осложения в виде реакции междолевой плевры выявлены у 20 (21,28%) детей. Увеличения сердца за счет правых отделов, также как и в основной группе, обнаружено не было.

При пневмониях усиление сосудисто-интерстициального легочного рисунка отмечалось у 43 (45,74%) детей, а деформация его – лишь у 4,26% (n=4) детей. Вздутие легочной ткани наблюдалось у 34,04% (n=32) пациентов. Очаговые/инфильтративные тени в легких различной локализации были обнаружены только у детей с пневмониями в 52,13% (n=49). Фиброзно-склеротические изменения носили невыраженный и локальный характер и были выявлены у 4,26% (n=4) детей с пневмониями.

При остром бронхиолите усиление сосудисто-интерстициального легочного рисунка отмечалось у 6 (6,38%) детей, а вздутие легочной ткани отличало всех больных в этой группе (n=7). В 6,38% (n=6) случаев на рентгенограмме ОГК отмечались очаговоподобные тени во внутренних зонах легких. Деформации легочного рисунка и фиброзно-склеротических изменений выявлено не было.

При бронхитах у детей очаговых/инфильтративных теней на рентгенограмме ОГК выявлено не было. Вздутие легочной ткани обнаруживалось только у 8 (8,51%) детей с хроническим бронхитом. Усиление сосудисто-интерстициального легочного рисунка отмечалось у 21 (22,34%) ребенка, а де-

формация его носила более выраженный характер у детей с хроническим бронхитом и наблюдалась у 13 (13,83 детей) аненный характер в сравнении с больными пневмониями и были выявлены у 13,38% (n=13) детей.

Сравнивая изменения на рентгенограммах у детей с облитерирующим бронхиолитом (n=25) и у детей с бронхитами и бронхиолитом в группе сравнения (n=32), достоверных различий мы не выявили. У детей с альвеолитами (n=23) достоверно чаще (100,0%, n=23), чем у детей с пневмонией (n=62) в группе сравнения (70,94%, n=44) было обнаружено усиление сосудисто-интерстициального рисунка ($p=0,000001$) и очаги пневмофиброза/пневмосклероза (47,83%, n=11 и 6,45%, n=4 соответственно) ($p=0,042$). А очаговые/инфильтративные тени на рентгенограммах органов грудной клетки достоверно чаще определялись у детей с пневмонией ($p=0,0036$).

Таким образом, по данным традиционной рентгенографии органов грудной клетки, можно сделать вывод, что для больных в группе ИБЛ более характерно усиление легочного (сосудисто-интерстициального) рисунка, чем для детей в группе сравнения ($\chi^2=3,807$, $p=0,051$). Очаговые/инфильтративные тени или очаговоподобные тени более характерны для группы сравнения, причем для детей с пневмониями и острым бронхиолитом ($\chi^2=12,313$, $p=0,00045$). Связь между обнаружением очаговых/инфильтративных теней в зависимости от нозологической формы подтверждается корреляционной связью между ними ($r=0,416$, $p=0,000091$). Только у детей с бронхиолитами и гиперчувствительным пневмонитом (ЭАА) чаще в возрасте до 2-х лет были выявлены очагово-подобные тени (мелкоочаговые уплотнения) во внутренних зонах легких.

Участки повышенной воздушности легких были обнаружены у детей в группе ИБЛ в 39,58% случаев (n=19), что чаще, чем в группе сравнения (10,64%, n=10). Участки пониженной воздушности отмечались у 18 (37,50%) детей в группе ИБЛ и лишь в 2,13% случаев (n=2) в возрасте до одного года – у детей в группе сравнения.

Плевральных осложнений у детей с ИБЛ отмечено не было.

Очаги пневмофиброза/пневмосклероза были выявлены у 22 (45,83%) детей в основной группе, что значительно чаще, чем у пациентов в группе сравнения (18,09%, n=17).

Такой метод рентгенологического обследования как бронхография, в виду инвазивности процедуры, детям ни в одной из групп не проводился. А с целью исключения аномалий и пороков развития трахеобронхиального дерева 14-ти больным основной группы и 25-ти пациентам в группе сравнения была проведена фибротрахеобронхоскопия (ФТБС).

В результате обследования выявлено, что у всех больных из группы ИБЛ имелись признаки диффузного катарального бронхита (29,17%, n=14), в группе сравнения чаще всего был выявлен слизисто-гнойный бронхит 1–2-й степени воспаления (19,15%, n=18). Аномалии ветвления бронхов второго порядка были обнаружены у 3 (6,25%) детей из группы ИБЛ и у 8 (8,51%) детей – в группе сравнения. Прولاпс мембранозной части трахеи был выявлен у 2 (4,17%) детей в основной группе и 3 (3,19%) детей в группе сравнения.

Исходя из вышеизложенного, традиционная рентгенография органов грудной клетки позволяет заподозрить интерстициальное поражение легких и дифференцировать широкий круг заболеваний легких, но не позволяет дифференцировать нозологическую форму в группе ИБЛ.

5.2. Результаты компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки детей с интерстициальными и воспалительными болезнями легких

В последующем, с целью морфологической верификации патологических изменений в легких, а также объема и агрессивности патологического процесса

всем детям в обеих группах была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки высокого разрешения (КТВР ОГК).

По данным КТВР ОГК в этих группах больных имели место:

- а) участки матового стекла;
- б) интерстициальный, бронхоальвеолярный, плевропневмонический тип инфильтрации;
- в) сегментарные, субсегментарные ателектазы;
- г) буллезная, панлобулярная, центрилобулярная, парасептальная эмфизема;
- д) Y-образные структуры дистальных бронхиол;
- е) бронхоэктазы, бронхиолоэктазы;
- ж) перибронхиальные/перибронховаскулярные наложения;
- з) усиление междолькового, внутридолькового интерстиция;
- и) явления пневмофиброза, пневмосклероза.

Наглядно, с учетом возраста пациентов, результаты КТВР ОГК у детей с облитерирующим бронхиолитом отражены в таблице 17, из которой видно, что распространенные участки «матового стекла», интерстициальный тип инфильтрации легочной ткани был обнаружен у большинства (n=20) детей с облитерирующим бронхиолитом. Участки эмфизематозного вздутия (чаще всего центрилобулярная эмфизема у 19-ти детей) чередовались с очагами консолидации субплеврально (n=15). У 11-ти детей отмечалось усиление внутридолькового интерстиция, в 10-ти случаях – Y-образные структуры бронхиол (рисунок 18).

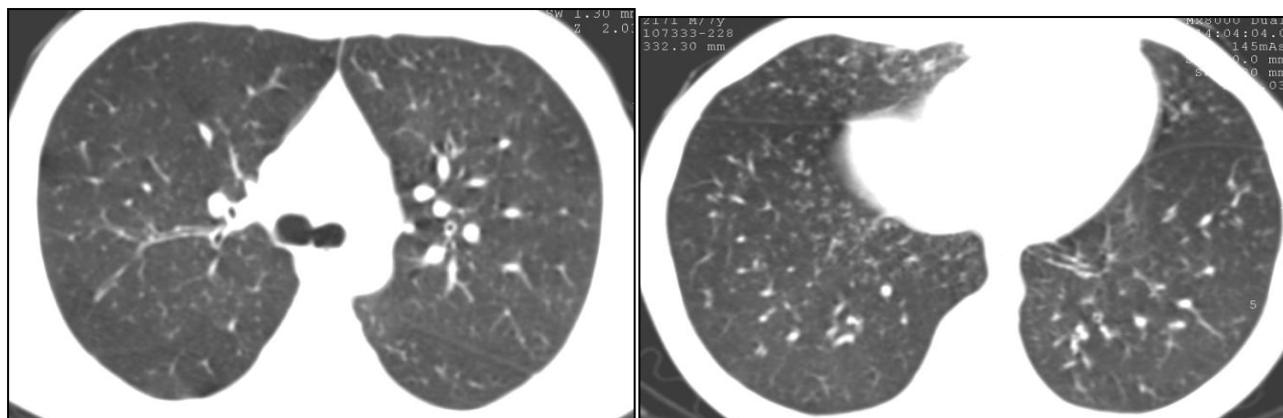


Рисунок 18– КТВР органов грудной клетки ребенка с облитерирующим бронхиолитом – У., 7 лет

Таблица 17 – Рентгенологические проявления у детей с ИБЛ по данным КТВР ОГК

| Рентгенологические проявления | | Группы | | |
|--|------|----------------------------------|-------------------------------|------------------|
| | | основная (n=48) | | сравнения (n=94) |
| | | облитерирующий бронхиолит (n=25) | альвеолиты (ЭАА и ИФА) (n=23) | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Участки «матового стекла», интерстициальный тип инфильтрации | абс. | 20 | 16 | 24 |
| | % | 80,0 | 69,56 | 25,53* |
| Бронхоальвеолярный тип инфильтрации | абс. | – | – | 50 |
| | % | – | – | 53,19 |
| Плевропневмонический тип инфильтрации | абс. | – | – | 3 |
| | % | – | – | 3,19 |
| Субсегментарные, сегментарные ателектазы | абс. | 6 | 4 | 3 |
| | % | 24,0 | 17,39 | 3,19 |
| Центрилобулярная эмфизема | абс. | 19 | 1 | 17 |
| | % | 76,0 ^X | 4,35 ^X | 18,09** |
| Панлобулярная эмфизема | абс. | – | 11 | – |
| | % | – | 47,83 ^X | – |
| Парасептальная эмфизема | абс. | – | – | 20 |
| | % | – | – | 21,28** |
| Буллезная эмфизема | абс. | – | 1 | – |
| | % | – | 4,35 | – |
| Бронхоэктазы, бронхиолоэктазы | абс. | 3 | 4 | 5 |
| | % | 12,0 | 17,39 | 5,32*** |
| Перибронхиальные наложения | абс. | 9 | 7 | 34 |
| | % | 36,0 | 30,43 | 36,17 |

| Продолжение таблицы 17 | | | | |
|---|------|------|-------|-------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Усиление междольково-го интерстиция | абс. | – | 11 | 12 |
| | % | | 47,83 | 12,77 |
| Усиление внутридолькового интерстиция | абс. | 11 | 2 | 5 |
| | % | 44,0 | 8,70 | 5,32 |
| Y-образные структуры бронхиол | абс. | 10 | – | – |
| | % | 40,0 | | |
| Выраженный ограниченный пневмофиброз, субплевральные очаги консолидации | абс. | 15 | 9 | 31 |
| | % | 60,0 | 39,13 | 33,0 |
| Диффузный пневмосклероз, картина «сотового легкого» | абс. | – | 1 | – |
| | % | | 4,35 | |

Основная группа и группа сравнения: * – $\chi^2=31,867$, $p=0,000001$, ** – $\chi^2=9,476$, $p=0,0021$ (для всех типов эмфизематозного вздутия), *** – $\chi^2=4,638$, $p=0,0039$; группа детей с бронхиолитом и группа детей с альвеолитами: $\chi^2=6,01$, $p=0,014$ (для всех типов эмфизематозного вздутия).

В группе детей с гиперчувствительным пневмонитом интерстициальный тип инфильтрации, участки «матового стекла» преимущественно в центральных отделах легких были отмечены у 14-ти детей. Остальные изменения были зарегистрированы с меньшей частотой: панлобулярная эмфизема – у 8-и детей, усиление междолькового интерстиция – у 7-и детей, перибронхиальные наложения – у 5-и пациентов, субсегментарные ателектазы – у 4-х детей с ЭАА. Выраженный очаговый пневмофиброз был выявлен у 5-и детей с гиперчувствительным пневмонитом (ЭАА) (рисунок 19).

У 2-х детей с ИФА также был отмечен интерстициальный тип инфильтрации, участки «матового стекла», которые носили распространенный характер.

У одного больного была выявлена буллезная эмфизема, еще у 3-х детей – панлобулярная эмфизема. У всех детей с ИФА (n=4) было обнаружено усиление междолькового интерстиция, очаги пневмофиброза, очаги консолидации преимущественно в средних и нижних зонах обоих легких, а у одного из них в возрасте 17 лет был обнаружен диффузный пневмофиброз с формированием картины сотого легкого.

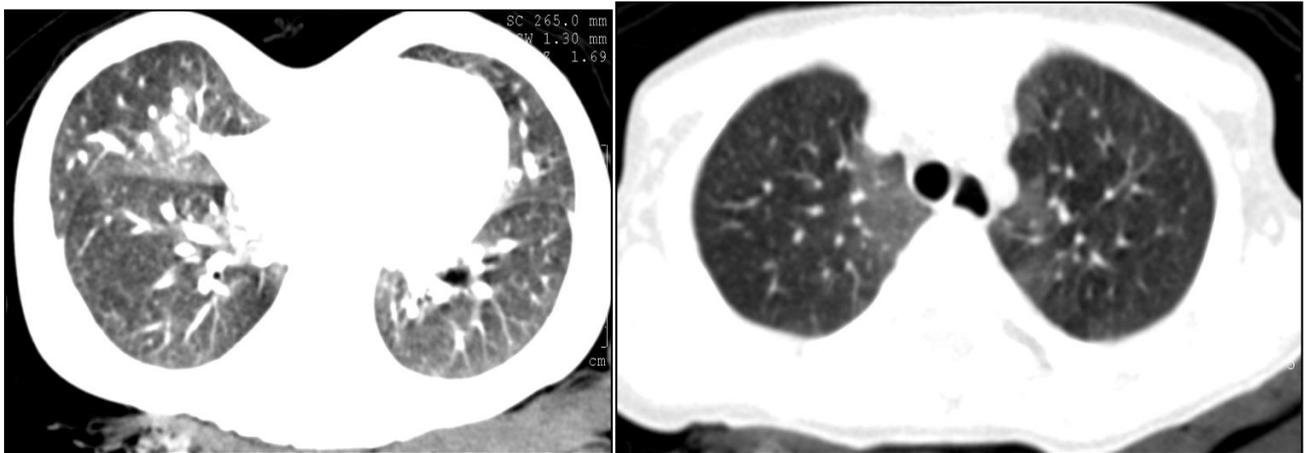


Рисунок 19 – КТВР ОГК ребенка с ЭАА – Б., 4 лет

Итак, по результатам КТВР ОГК в основной группе обследованных детей интерстициальный тип инфильтрации легочной ткани наблюдался у 36 (75,00%) пациентов. Картина «матового стекла» преимущественно в центральных отделах легких чаще наблюдалась у детей при ЭАА, у детей с облитерирующим бронхиолитом и ИФА зоны «матового стекла» носили распространенный характер. Усиление внутрималькового интерстиция выявлено только у больных с облитерирующим бронхиолитом (22,92%, n=11). У больных с альвеолитами в большей степени был усилен междольковый интерстиций. В 62,50% случаев (n=30) выявлялась центри- и панлобулярная эмфизема в легких, при бронхиолитах наблюдалась только центрилобулярная эмфизема, при альвеолитах – и панлобулярная. У 1 (2,08%) ребенка с ИФА была выявлена буллезная эмфизема. Субсегментарные ателектазы отмечались у 20,83% обследованных детей (4-х больных с ЭАА и 6-и больных с облитерирующим бронхиолитом). Y-образные структуры бронхиол (20,83%, n=10) выявлены нами только у детей с облитерирующим бронхио-

литом. Выраженные фиброзно–склеротические изменения легочной ткани по результатам КТ ОГК были обнаружены у 24 (50,00%) детей в основной группе и чаще встречались у детей с облитерирующим бронхиолитом (31,25%, n=15). Диффузный пневмофиброз с исходом в «сотовое легкое» наблюдался только у 1 (2,08%) пациента с ИФА.

В группе сравнения основным типом инфильтрации являлся бронхоальвеолярный тип (53,19%, n=50), интерстициальный тип инфильтрации легочной ткани был обнаружен у 24 (25,53%) детей. Центрилобулярная и парасептальная эмфизема выявлена в 18,09% случаев (n=17) и в 21,28% случаев (n=20) соответственно. В 12,76% случаев (n=12) отмечалось усиление междолькового интерстиция. Перибронхиальные наложения были отмечены у 34 (36,17%) детей (рисунок 20). Очаговый пневмофиброз наблюдался в 64,89% случаев (n=61), при чем выраженный – у 31 (32,98%) ребенка.

При пневмониях у детей на томограммах чаще всего обнаруживались инфильтративные наложения/тени – в 50% случаев (n=50), участки эмфизематозного вздутия были выявлены у 26 (27,66%) детей.

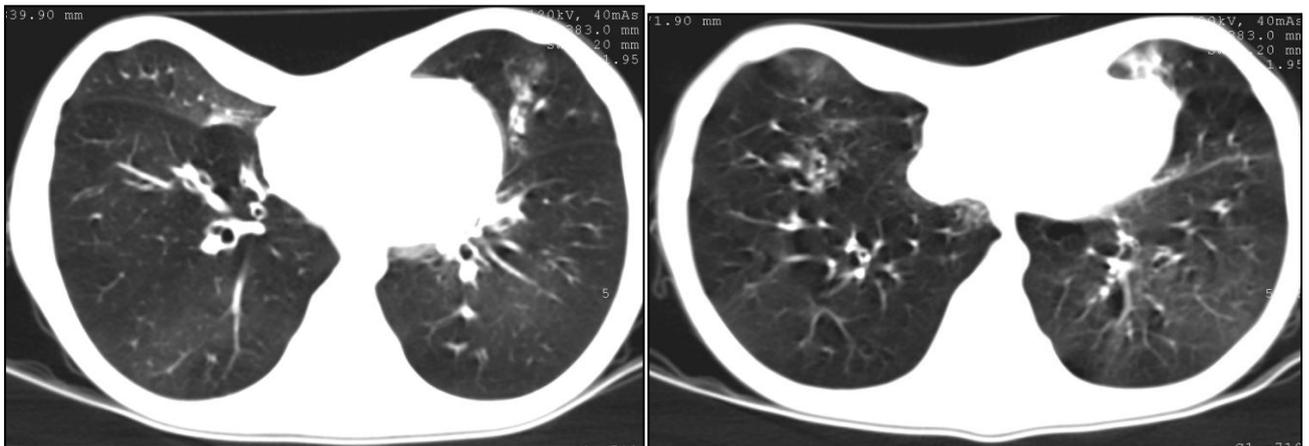


Рисунок 20 – КТВР ребенка с хроническим бронхитом – Х., 12 лет

Участки «матового стекла» и перибронхиальные наложения были выявлены в 15,96% (n=15) случаев соответственно. Очаговый пневмофиброз при прове-

дении КТ ОГК обнаруживался чаще (64,89%, n=61), чем на рентгенограммах органов грудной клетки – у 18,09% (n=17) детей.

При остром бронхолите на томограммах легких у 3 (n=3,19%) детей обнаруживались участки эмфизематозного вздутия, а также и очаговый пневмофиброз – в 3,19% (n=3) случаев.

При бронхитах были выявлены перибронхиальные наложения, очаговый пневмофиброз в 19,15% (n=18) случаев, участки эмфизематозного вздутия – в 14,89% (n=14) случаев. Участки «матового стекла» обнаруживались на томограммах у 8 (8,51%) детей.

Сравнивая изменения на томограммах у детей с облитерирующим бронхолитом (n=25) и у детей с бронхитами и бронхолитом в группе сравнения (n=32), достоверно чаще у детей в основной группе мы обнаруживаем участки «матового стекла» (p=0,0001; 80,0%, n=20 и 28,13%, n=9 соответственно) и эмфизематозного вздутия (p=0,0049; 76,0%, n=19 и 34,38%, n=11 соответственно). Инфильтративные (8,0%, n=2 и 18,75%, n=11) и перибронхиальные наложения (36,0%, n=9 и 59,38%, n=19) достоверно чаще обнаруживались у детей в группе сравнения (p=0,000001; p=0,018 соответственно).

У детей с альвеолитами (n=23) достоверно чаще (69,56%, n=16), чем у детей с пневмонией (n=62) в группе сравнения (24,19%, n=15) было обнаружено усиление сосудисто-интерстициального рисунка (p=0,0001). Очаговые/инфильтративные наложения достоверно чаще (p=0,000001) определялись у детей с пневмонией (75,81%, n=47 и 8,7%, n=2).

Таким образом, основной тип инфильтрации легочной ткани в группе детей с ИБЛ – интерстициальный. Картина «матового стекла» – частый, неспецифический признак для различных заболеваний легких, характеризующий остроту, степень агрессивности протекающего процесса, наблюдалась у 36 (75,00%) детей в основной группе, что достоверно чаще, чем у детей в группе сравнения ($\chi^2=31,867$, p=0,000001). Картина «матового стекла» преимущественно в центральных отделах легких чаще наблюдается у детей при ЭАА ($\chi^2=11,089$, p<0,01). У детей с облитерирующим бронхолитом и ИФА зоны матового стекла

носили распространенный характер, при ИФА чаще располагаясь в базальных и задне-базальных отделах легких.

Усиление внутривдолькового интерстиция выявлено в большей степени у больных с облитерирующим бронхиолитом (27,08%, n=13) в группе с ИБЛ. У больных с альвеолитами был усилен междольковый интерстиций.

Участки эмфизематозного вздутия достоверно чаще наблюдались у детей в основной группе ($\chi^2=9,476$, $p=0,0021$). Причем, участки эмфизематозного вздутия на КТ наиболее характерны для облитерирующего бронхиолита ($\chi^2=6,01$, $p=0,014$). Выявлено, что для детей с облитерирующим бронхиолитом более характерна центрилобулярная эмфизема, а для детей с альвеолитами – панлобулярная. Центрилобулярные очажки чаще обнаруживались в основной группе у детей с облитерирующим бронхиолитом, у 1 (2,08%) ребенка с ИФА выявлена буллезная эмфизема.

Бронхоэктазы/бронхиолоэктазы на КТ-томограммах отчетливо выявлялись при всех заболеваниях в основной группе (14,58%, n=7). Симптом воздушной ловушки при проведении экспираторных проб выявлен в 8,33% случаев (n=4) при облитерирующем бронхиолите.

У-образные структуры бронхиол (20,83%, n=10) выявлены нами в группе детей с ИБЛ только при облитерирующем бронхиолите.

Выраженные фиброзно-склеротические изменения легочной ткани по результатам КТ ОГК выявлено у 50,00% (n=24) детей в основной группе. Поражение мелких дыхательных путей или перибронхиальный склероз и сужение просвета периферических бронхов, по нашим данным, более характерны для детей с облитерирующим бронхиолитом (29,17%, n=14). Очаги консолидации, расположенные субплеврально, обнаруживались на томограммах только у детей с облитерирующим бронхиолитом. У детей с ИФА (6,25%, n=3) фиброзно-склеротические изменения носили более грубый характер. «Сотовое легкое», характеризующееся мелкоячеистой перестройкой архитектоники легкого, наблюдалась нами только у 1 (2,08%) пациента с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом.

Итак, при проведении рентгенологического исследования было установлено, что признаками ИБЛ являются распространенное или локализованное понижение прозрачности легких, ячеистое усиление легочного рисунка вплоть до его деформации и очаговый пневмофиброз/пневмосклероз. Рентгенологические признаки не исключали другие заболевания легких. И с целью уточнения характера поражения легких назначалось КТВР ОГК, которое позволило подтвердить ИБЛ и исключить другую патологию легких.

Выявлено, что для облитерирующего бронхиолита характерной рентгенологической картиной при КТВР ОГК являлись распространенная картина «матового стекла», усиление внутрималькового интерстиция, цетрилобулярные очажки, субсегментарные ателектазы, очаги консолидации, перибронхиальный склероз и сужение просвета периферических бронхов, Y-образные структуры бронхиол, симптом воздушной ловушки при проведении экспираторных проб.

Рентгенологическая картина по КТВР ОГК для гиперчувствительного пневмонита характеризуется следующими изменениями: участки «матового стекла», расположенные преимущественно в центральных отделах легких, усиление междолькового интерстиция и панлобулярная эмфизема.

При ИФА наиболее часто отмечали распространенный характер расположения зон «матового стекла» преимущественно в задних и задне-базальных отделах, панлобулярную и/или буллезную эмфизему, усиление междолькового интерстиция, очаговый пневмофиброз, который носил более выраженный характер, чем при других ИБЛ. Картина сотового легкого наблюдалась только у одного ребенка, страдающего идиопатическим фиброзирующим альвеолитом.

Во всех случаях у детей в группе ИБЛ, КТВР позволила дифференцировать широкий круг заболеваний и, учитывая данные анамнеза и результаты лабораторно-инструментальных методов обследования, точно установить диагноз «облитерирующий бронхиолит», «гиперчувствительный пневмонит» (ЭАА) или «идиопатический фиброзирующий альвеолит».

Ниже приведены клинические примеры больных из группы ИБЛ, наглядно демонстрирующие клинико-рентгенологические особенности у данной категории пациентов.

Пример 1. Больной Д., 4 лет, поступил в РДКБ с жалобами на кашель.

Из анамнеза: ребенок от 8-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза первого триместра, угрозы прерывания, 3-х родов в 29–30 недель путем кесарева сечения из-за преждевременной отслойки плаценты. Вес при рождении 1330. Ребенок после рождения находился на ИВЛ 3-е суток. С рождения беспокоил кашель, одышка. Наблюдался с диагнозом «бронхо-легочная дисплазия средней тяжести» – до 3-летнего возраста. Получал перорально глюкокортикостероиды (ГКС), затем ингаляционные ГКС (ИГКС). Аллергологический анамнез не отягощен.

На момент поступления: состояние ребенка средней тяжести, кожа чистая. Со стороны костно-суставной системы – килевидная деформация грудной клетки. Зев не гиперемирован. Перкуторно над легочными полями определялся тимпанический звук. В легких аускультативно жесткое дыхание, выслушивались нежные крепитирующие хрипы с обеих сторон. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Границы сердца в пределах возрастной нормы. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не пальпируются. Проведено обследование: ОАК – лейкоциты – $8,2 \cdot 10^9/\text{л}$, эоз. – 3%, с/я – 36%, лимф. – 52%, моноц. – 9%, эритроциты – $4,42 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Hb – 120 г/л, СОЭ – 10 мм/ч, в биохимическом анализе крови – общий белок – 66,8 г/л, общий билирубин – 9,4 ммоль/л, АЛТ – 23,7 Е/л, мочевины – 6,0 ммоль/л. По данным иммунологического обследования: IgA – 1,02 г/л, IgM – 1,89 г/л, IgG – 9,8 г/л, ЦИК – 14 у. е. (возрастная норма). Мазок из зева на флору – отрицательный. При проведении УЗИ ОБП органы брюшной полости, почки и мочевого пузыря – без патологии. На рентгенограмме ОГК – грудная клетка по форме бочкообразная, пневматизация легочной ткани неравномерная за счет вздутия в нижних легочных полях. Легочный рисунок обогащен, деформирован, имеет сетчато-петлистый характер. Контуры купо-

лов диафрагмы четкие, синусы свободные. Срединная тень не смещена. Сердце в поперечнике не расширено.

На полученных КТ-томограммах (рисунок 21) определялась неравномерная пневматизация легочной ткани с распространенными участками умеренно пониженной воздушности, участками относительно сохраненной пневматизации, очагами эмфизематозного вздутия. На этом фоне в проекции S2 и медиобазальных отделах слева – нежные инфильтративные уплотнения. Явления локального пневмофиброза, очаги консолидации субплеврально в S4 и S5 слева. Легочный рисунок обогащен, местами деформирован, с перибронховаскулярными изменениями. Стенки бронхов в прикорневых отделах уплотнены и утолщены, прослеживаются на протяжении в виде параллельных дорожек. Плеврокостальные, плевромедиастинальные, наддиафрагмальные спайки. Средостение расположено обычно, не смещено. Корни легких расширены, полнокровны. Заключение: хронический бронхолегочный процесс (облитерирующий бронхиолит) как исход бронхо-легочной дисплазии.

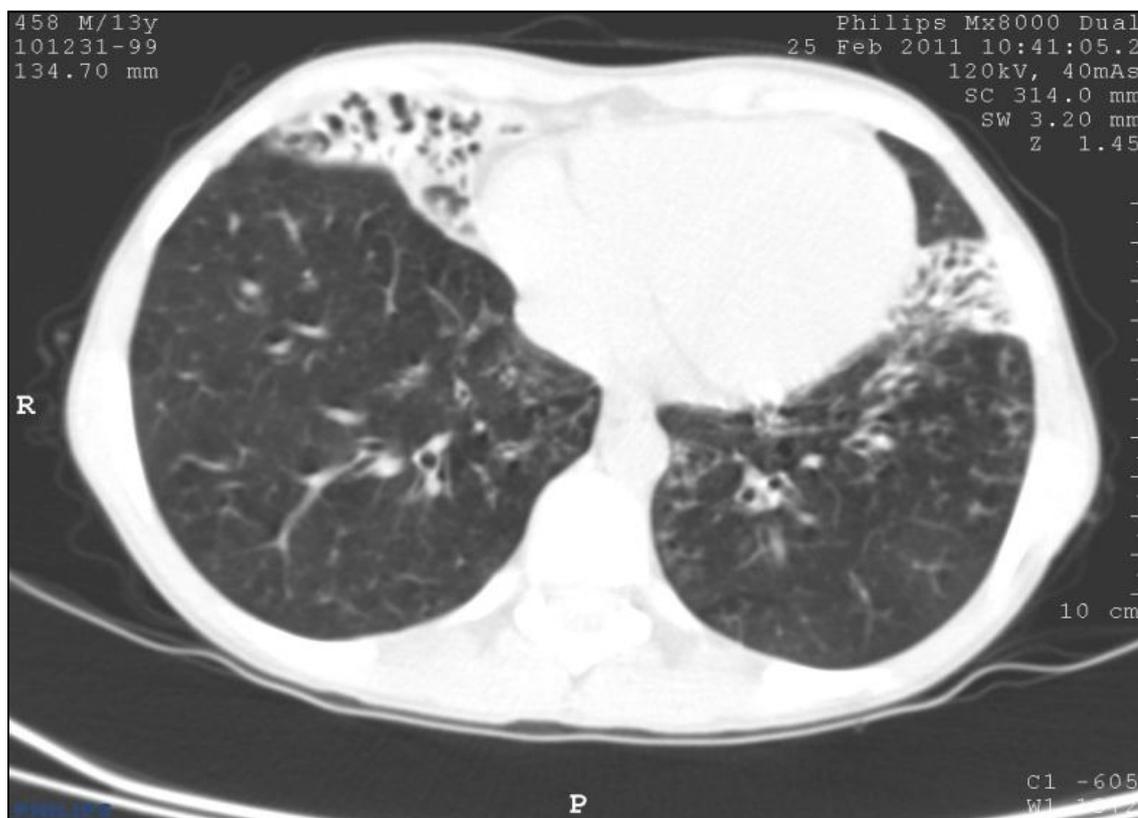


Рисунок 21 – КТВР ОГК ребенка Д., 4 лет

В результате проведенного обследования выставлен диагноз: хронический облитерирующий бронхолит, обострение, средней тяжести.

Пример 2. Больная Б., 4-х лет, поступил в РДКБ с жалобами на сухой кашель, затрудненное дыхание.

Из анамнеза: ребенок от первой беременности, первые роды в срок. Вес при рождении 3650. С 8-месячного возраста начали беспокоить эпизоды одышки и малопродуктивный кашель, отмечали улучшение состояния при отъезде из дома. Аллергоанамнез не отягощен. Ребенок проживал в сельской местности в доме с печным отоплением. Иммуноглобулин Е в пределах нормы. Выявлена сенсibilизация к грибковым аллергенам методом хемилюминесценции. С возраста 11 месяцев ребенок наблюдался пульмонологом с диагнозом «экзогенный аллергический альвеолит».

На момент поступления: состояние ребенка средней тяжести, самочувствие средней тяжести. Кожа чистая. Со стороны костно-суставной системы – воронкообразная деформация грудной клетки. Зев не гиперемирован. Перкуторно над легочными полями определялся коробочный звук. В легких аускультативно ослабленное дыхание, выслушивались нежные крепитирующие хрипы. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Границы сердца в пределах возрастной нормы. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не пальпируются. Проведено обследование: ОАК – лейкоциты $7,5 \cdot 10^9/\text{л}$, эоз. – 1%, с/я – 44%, лимф. – 52%, моноц. – 3%, эритроциты – $3,91 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Hb – 107 г/л, СОЭ – 4 мм/ч, в биохимическом анализе крови – общий белок – 63,1 г/л, общий билирубин – 9,4 ммоль/л, АЛТ 18 Е/л, мочевины – 3,5 ммоль/л. По данным иммунологического обследования: IgA – 1,91 г/л, IgM – 2,02 г/л, IgG – 15,8 г/л, ЦИК – 16 у. е., что указывает на диссиммуноглобулинемию. Мазок из зева на флору – отрицательный. При проведении УЗИ ОБП органы брюшной полости, почки и мочевого пузыря – без патологии. На рентгенограмме ОГК – пневматизация легочной ткани неравномерная. Легочный рисунок обогащен за счет сосудисто-интерстициального и перибронхиального компонента во внутренних зонах. Кон-

туры куполов диафрагмы четкие, синусы свободные. Срединная тень не смещена. Сердце в поперечнике не расширено.

На полученных КТ-томограммах (рисунок 22) определялась неравномерная пневматизация легочной ткани с участками гиповентиляции и пониженной воздушности по типу зон «матового стекла» в S1 справа, в проекции средней доли справа, в язычковых сегментах и на уровне S1–2 слева. Небольшие инфильтратоподобные изменения субплеврально на уровне S6 и в заднебазальных отделах. Легочный рисунок умеренно обогащен, местами негрубо деформирован. Единичные плеврокостальные, плевромедиастинальные, наддиафрагмальные спайки. Заключение: КТ картина обусловлена явлениями интерстициального пневмонита.

В результате проведенного обследования выставлен диагноз: хронический гиперчувствительный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит), обострение, средней тяжести.

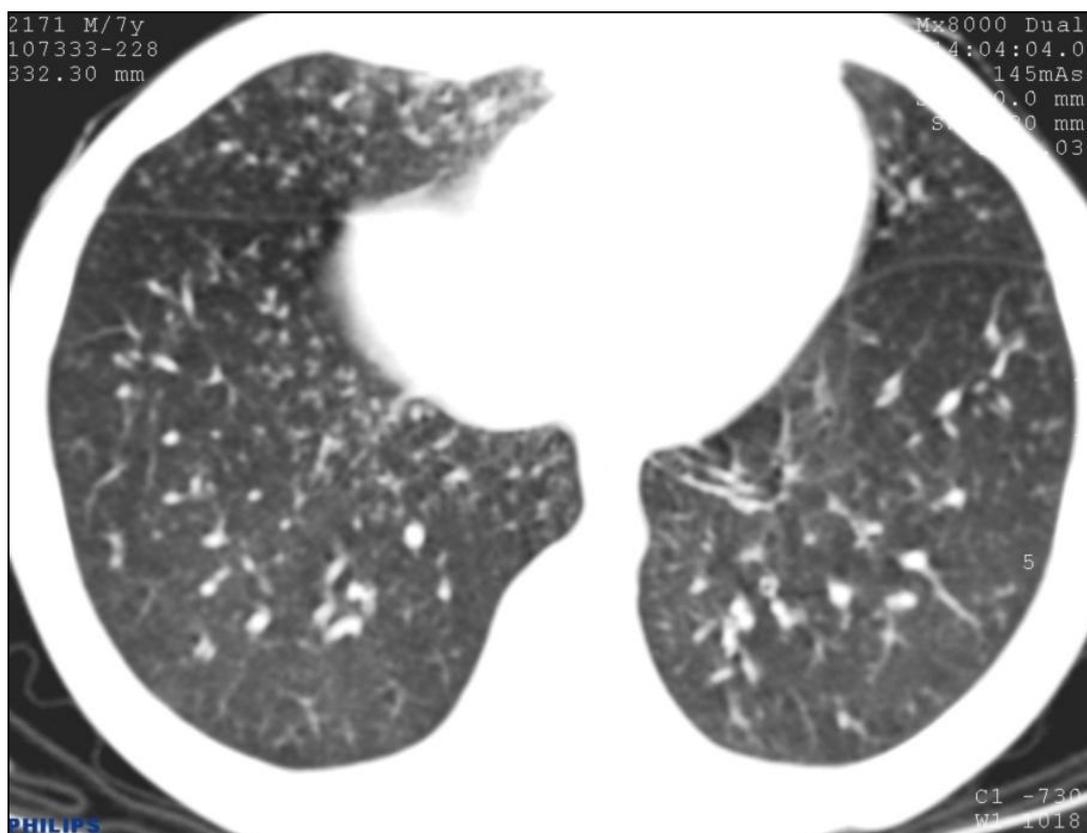


Рисунок 22 – КТВР ОГК ребенка Д., 4 лет

Пример 3. Больной Ш., 13-ти лет, поступил в РДКБ на плановое обследование, жалоб при поступлении не было.

Из анамнеза известно: ребенок от 3-й беременности, протекавшей на фоне анемии, токсикоза первого триместра, 2-е срочных родов, вес при рождении 3900. Аллергологический анамнез не отягощен. До 10-летнего возраста болел редко, только острыми респираторными заболеваниями. Посещал спортивную секцию. В возрасте 10 лет ребенок резко отказался от спорта, через 1 месяц после этого мама стала отмечать частое дыхание у ребенка, кашель при физической нагрузке и в ночное время. В районной больнице была проведена рентгенография ОГК, где были выявлены очаги сливного характера. Ребенок в тяжелом состоянии с жалобами на затрудненное дыхание, кашель, усиливающийся при физической нагрузке, боли в грудной клетке, слабость, впервые поступил в пульмонологическое отделение РДКБ.

Клинически: состояние ребенка при поступлении тяжелой степени, самочувствие средней тяжести. Дыхание с участием вспомогательной мускулатуры. ЧД 26 в минуту. В легких аускультативно жесткое дыхание, крепитирующие хрипы по всем полям. Тоны сердца ясные, ритм правильный.

По данным проведенного обследования выявлено в ОАК – лейкоциты – $12,4 \cdot 10^9/\text{л}$, с/я – 74%, лимф. – 18%, моноц. – 8%, СОЭ – 10 мм/ч, в биохимическом анализе крови – общий белок – 64,16 г/л, общий билирубин – 22,4 ммоль/л, АЛТ – 88 Е/л, мочевины – 3,3 ммоль/л. По данным иммунологического обследования: IgA – 1,39 г/л, IgM – 3,85 г/л, IgG – 12,2 г/л, НСТ – 0,62, ЦИК – 71 у. е., СРБ – отр., РФ – отр., высокие показатели CD19+, CD 25+, что, в целом, указывало на активный воспалительный процесс. Мазок из зева на флору – отрицательный. При проведении УЗИ ОБП: печень у края реберной дуги, структура диффузно неоднородная. Желчный пузырь 75*22 мм, перегиб в области дна. Поджелудочная железа, селезенка, почки, мочевого пузыря – без патологии. При проведении ЭхоКГ: открытое овальное окно 4 мм, полости правых отделов сердца слегка расширены. Расчетное давление в левом желудочке 45 мм рт. ст. На рентгенограмме ОГК по всем легочным полям – очагово-подобные тени,

в нижних отделах сливного характера. Куполы диафрагмы четкие, синусы завуалированы с обеих сторон. При проведении КТ ОГК: картина интерстициального заболевания легких (рисунок 23). На контрольных рентгенограммах через 7, 16, 27 дней – без динамики. Ребенок был осмотрен кардиоревматологом, гематологом, фтизиатром.

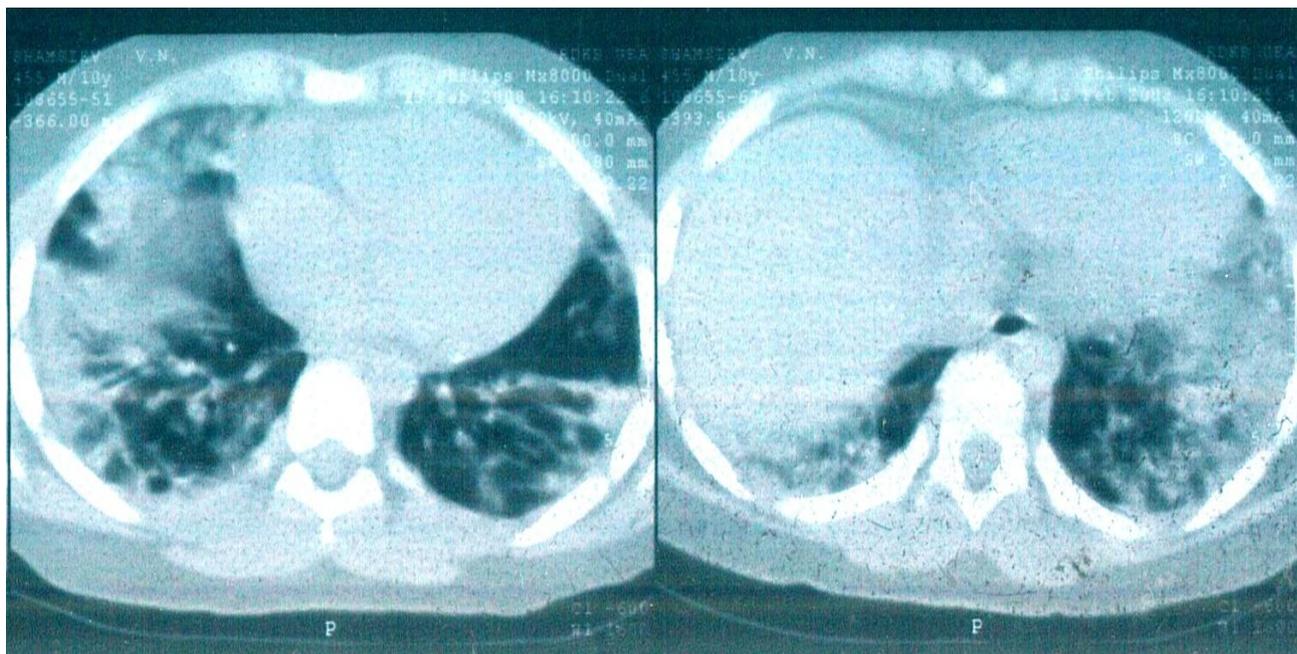


Рисунок 23 – КТВР ОГК ребенка Ш., 10 лет

В результате проведенного обследования был выставлен основной диагноз: идиопатический фиброзирующий альвеолит. Ребенку был назначен перорально преднизолон (начальная доза 40 мг в сутки), отмечалась положительная динамика – улучшилось самочувствие, перестала беспокоить одышка, исчезли хрипы в легких. Ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии.

Далее ребенок в течение года еще трижды проходил обследование и получал лечение в пульмонологическом отделении РДКБ. По данным спирографии, которую удалось сделать при повторной госпитализации, отмечалось нарушение функции внешнего дыхания по рестриктивному типу. Доза преднизолона в течение года постепенно была снижена до 5 мг в сутки. Отмечалось улучшение со-

стояния, хотя по-прежнему периодически беспокоил кашель и затрудненное дыхание при физической нагрузке.

На момент поступления: состояние ребенка удовлетворительное, кожа чистая. Зев не гиперемирован. Перкуторно над легочными полями определялся легочный звук. В легких аускультативно жесткое дыхание, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. Границы сердца в пределах возрастной нормы. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень, селезенка не пальпируются. Проведено обследование: ОАК – лейкоциты – $7,1 \cdot 10^9/\text{л}$, п/я – 1%, б – 1%, с/я – 47%, лимф. – 45%, моноц. – 5%, эритроциты – $4,11 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Hb – 121 г/л, СОЭ – 10 мм/ч, в биохимическом анализе крови – общий белок – 71,3 г/л, общий билирубин – 9,8 ммоль/л, АЛТ – 24,5 Е/л, мочевины – 4,4 ммоль/л. По данным иммунологического обследования: IgA – 1,26 г/л, IgM – 2,01 г/л, IgG – 11,2 г/л, ЦИК – 18 у. е. Мазок из зева на флору – отрицательный. При проведении УЗИ ОБП: печень у края реберной дуги, структура несколько неоднородная, средней эхогенности. Желчный пузырь – $83 \cdot 20$ мм, перегиб в области дна, стенки не утолщены. Поджелудочная железа, селезенка, почки, мочевой пузырь – без патологии. На рентгенограмме ОГК – сохраняется грубая деформация легочного рисунка за счет перипроцесса, сетчато-петлистый характер легочного рисунка в нижнелегочных полях, снижена структура корней легких. Контуры куполов диафрагмы дифференцируются, плевро-диафрагмальные спайки.

На полученных КТ-томограммах определялась повышенная пневматизация легочной ткани с более выраженными участками эмфизематозного вздутия и местами участками уплотнения (рисунок 24). Легочный рисунок деформирован, принимает крупноочаговое строение. Распространенные ретикулярные наложения на всех уровнях, усиливающиеся в задних и базальных отделах обоих легких. Множественные плевральные «септы», плеврокостальные, плевромедиастинальные, наддиафрагмальные спайки. Заключение: по КТ картина интерстициального пневмонита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые с целью уточнения клинических и рентгенологических проявлений интерстициальных болезней легких у детей проведено изучение результатов обследования пациентов с такими заболеваниями как облитерирующий бронхолит, гиперчувствительный пневмонит (экзогенный аллергический альвеолит) и идиопатический фиброзирующий альвеолит. Необходимо отметить, что все чаще пациенты с интерстициальными болезнями легких встречаются в практике врачей терапевтов, аллергологов и др. [16, 21, 47], но в детской популяции эта группа заболеваний остается мало изучена [11]. Основной проблемой пациентов с ИБЛ является выраженная прогрессирующая одышка, которая у детей длительное время может расцениваться как проявление других заболеваний [17]. А от своевременной и точной диагностики напрямую зависят правильность лечения и улучшение качества жизни больных [42, 55]. Применение КТВР значительно упростило диагностику ИБЛ, минуя такие инвазивные методы исследования, как бронхография и биопсия легких [5, 36].

Учитывая вышесказанное, целью настоящего исследования стало совершенствование диагностики интерстициальных болезней легких у детей с использованием современных дифференциально-диагностических критериев.

Нами было обследовано 25 детей с облитерирующим бронхолитом, 19 детей с гиперчувствительным пневмонитом (ЭАА) и 4 ребенка с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом.

В результате обследования выявлено, что ИБЛ у детей достоверно чаще встречаются у мальчиков ($p=0,034$). Наиболее часто встречающейся патологией интерстициальной ткани легких у детей является облитерирующий бронхолит, что, возможно, связано с достаточным распространением у детей острого бронхолита, который в отдельных случаях, согласно данным Спичак Т. В. (1996), Бойцовой Е. В. (2001), приводит к облитерации бронхолит [8, 72].

Анализируя распределение выявленных больных ИБЛ в городах и районах республики, отмечено, что наибольшее количество таких больных проживает в сельской местности (54,2%) и лишь 12,5% – в г. Уфа. Сведения о распространенности ИБЛ среди детей в Российской Федерации отсутствуют. Эпидемиологических исследований в России не проводилось.

Средний возраст детей с ИБЛ составил 12 месяцев (от 8 месяцев до 10 лет). Длительность течения заболевания на момент осмотра варьировала от одного месяца до 2,5 лет, медиана – 5 месяцев.

По нашим данным, возраст манифестации ИБЛ у детей в среднем составляет 7 месяцев (2 месяца – 3 года). Манифестация облитерирующего бронхиолита и гиперчувствительного пневмонита (ЭАА) у детей чаще наступает в возрасте до 1 года, тогда как ИФА развивается в школьном возрасте (10–11 лет) ($p < 0,05$).

Эти данные отчасти согласуются с сообщениями L. Fan et al. и R. Dinwiddie et al. (2002), согласно которым ИБЛ у детей развивается преимущественно до одного года [132, 139, 141]. Нестеренко В. Н. (1995) в своем исследовании указывает, что ЭАА может возникать у детей разного возраста, в том числе и раннего [47]. А ИФА наблюдается преимущественно после 4-го десятилетия жизни, с некоторым преобладанием у мужчин [3, 91, 95].

До поступления в специализированное пульмонологическое отделение все дети наблюдались с различными диагнозами, большинство из которых – пневмония (47,92% детей, $n=23$) и рецидивирующий бронхит (27,08%, $n=13$).

На момент осмотра 35 (72,92%) детей с ИБЛ находились в стадии обострения заболевания. Одиннадцати (22,92%) детям диагноз облитерирующего бронхиолита и 4 (8,33%) детям диагноз гиперчувствительного пневмонита (ЭАА) были установлены впервые. Трое (6,25%) детей наблюдались с подострым течением ЭАА.

При изучении анамнеза жизни и развития заболеваний в группе детей с ИБЛ выявлено, что отягощенную наследственность по пульмонологическим (хронический бронхит, ХОБЛ) и аллергологическим заболеваниям (контактный дерматит, аллергический ринит) имели 41,67% ($n=20$) детей.

Факт пассивного курения установлен в 47,92% (n=23) случаев, причем у 3-х детей курили только матери, и у одного ребенка – оба родителя.

Неблагополучие во внутриутробном периоде было выявлено у 25 (52,08%) детей с ИБЛ. У большинства матерей наблюдался гестоз 1-й половины беременности (20,83%, n=10) и угроза прерывания беременности (14,58%, n=10).

Восемь детей (16,67%) основной группы были рождены преждевременно с весом 1850 г (1365-2350). Из них 4-ро находились на ИВЛ после рождения, а затем наблюдались с диагнозом бронхо-легочной дисплазии. У всех 4-х детей в исходе развился облитерирующий бронхиолит после 3-летнего возраста.

Характеризуя начало ИБЛ, необходимо отметить, что все больные предъявляют жалобы на малопродуктивный кашель (91,67% , n=44) и/или одышку (75,0%, n=36). На повышение температуры тела предъявляют жалобы лишь 10 детей (20,83%) – 2-е детей с облитерирующим бронхиолитом и 8 с ЭАА.

Классическое описание клинической картины облитерирующего бронхиолита дано еще в работах J.F. Cordier et al. (1989) [126]. Заболевание начинается остро или подостро, появляются признаки катара верхних дыхательных путей – кашель, одышка, лихорадка или субфебрильная температура, недомогание. Спичак Т.В. (1998, 2000) указывает на постоянный кашель при облитерирующем бронхиолите [70, 71]. Власов Г.В. (2004) подчеркивает, что кашель носит малопродуктивный характер, а кардинальным признаком является прогрессирующая одышка [13]. Манифестация ЭАА так же характеризуется появлением кашля и одышки, которая носит смешанный характер (сочетание обструкции с рестрикцией) и нередко зависит от контакта с этиологическим фактором [95]. Шмелев Е.И. (2003) указывает, что первым признаком ИФА чаще всего является быстро нарастающая одышка без признаков обструкции [95]. Авдеева О. Е. и соавт. (1998) подчеркивают, что для манифестации ИФА не характерна лихорадка [1]. В 1981 г. Каганов С.Ю., Розинова Н. Н. и др. описали клинические проявления ИФА у 7-и детей, у которых наблюдалась одышка, малопродуктивный кашель и изменения ногтевых фаланг пальцев в виде «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стекол», у большинства детей была уплощена грудная клетка [67].

По данным нашего исследования, для детей с ИФА ($n=4$) при манифестации заболевания характерен и малопродуктивный кашель, и одышка, не сопровождающаяся повышением температуры тела. Двое (4,17%) больных уже при манифестации заболевания указывали на снижение массы тела и изменение концевых фаланг пальцев рук, что, по мнению Лев Н.С., Ружицкой Е.А. (2008), является прогностически неблагоприятным фактором течения заболевания [43]. Это подтверждает тот факт, что заболевание у этих детей протекало более тяжело, и изменения на томограммах при проведении рентгенографии и КТВР ОГК носили более выраженный характер.

При осмотре детей с ИБЛ в 6 (12,50%) наблюдениях (при облитерирующим бронхолите и ЭАА) со стороны костно-суставной системы обнаружена килевидная деформация грудной клетки и/или ее уплощение. Признаки хронического бронхолегочного процесса – изменение концевых фаланг пальцев рук и ногтей – зарегистрированы у 10 (20,83%) детей из группы с ИБЛ, у 5-и детей с облитерирующим бронхолитом и 5-ти с альвеолитами.

При аускультации легких Бойцова Е.В. (2001, 2004) отмечает у 87% детей с облитерирующим бронхолитом ослабление дыхания, сухие свистящие и диффузные мелкопузырчатые влажные или крепитирующие хрипы [8, 9]. Особенностью аускультативной картины, по мнению Спичак Т.В. (1997), при облитерирующем бронхолите у детей, особенно до 4-х лет, является рецидивирующий бронхообструктивный синдром, который сопровождается удлиненным свистящим выдохом, рассеянными сухими хрипами в легких [73]. Традиционной аускультативной картиной при ЭАА считаются диффузные крепитирующие и мелко-пузырчатые хрипы в легких [68]. Нестеренко В.Н. (1995) у детей при ЭАА описывает в основном крепитирующие хрипы, а также немногочисленные влажные и сухие хрипы, появление которых автор связывает с вовлечением в воспалительный процесс бронхиол и бронхов [48]. Характерным аускультативным феноменом при ИФА является крепитация в задне-базальных отделах [24, 25].

При проведении перкуссии в рамках нашего исследования у детей при ИБЛ чаще регистрировался коробочный звук ($p<0,05$), при аускультации легких – жесткое дыхание и влажные мелко-пузырчатые и/или крепитирующие хрипы

($p < 0,05$). В свою очередь, в группе детей с ИБЛ достоверно чаще крепитирующие хрипы отмечались у детей с облитерирующим бронхиолитом (33,33%, $n=16$), и лишь у 2 (4,17%) детей – с ЭАА ($p < 0,05$). Признаки бронхиальной обструкции (сухие свистящие хрипы) выслушивались только у детей при облитерирующем бронхиолите (29,17%, $n=14$), что также согласуется с данными Нестренко В.Н. (1995), Рачинского С.В., Волкова И.К. (1997), Лев Н. С., Ружицкой Е.А. (2008) [43, 48, 65].

В целом, по данным литературного обзора, нет специфических изменений при проведении лабораторных методов обследования, характерных для ИБЛ. Авдеева О. Е. подчеркивает, что лабораторные тесты при ИФА обычно не несут какой-либо ценной информации [1, 2]. До 90% больных имеют повышение СОЭ. В клиническом анализе крови во время обострения ЭАА можно обнаружить умеренный нейтрофильный лейкоцитоз. Нестренко В.Н. (1995) указывает на эозинофилию (до 18%) у нескольких больных с ЭАА [48].

При анализе результатов лабораторных тестов, изменения в ОАК в группе больных с ИБЛ не отличались от таковых в группе сравнения и не носили выраженный характер, как и показатели биохимического анализа крови.

По данным Российского респираторного общества (2009), у большинства больных при проведении иммунологических тестов обнаруживают повышенный уровень ЦИК и содержания Ig G, в частности при гиперчувствительном пневмоните [68, 88]. Авдеева О.Е. (1999) лишь у 30% пациентов с ИФА отмечает повышение общего уровня иммуноглобулинов [2].

По результатам проведенного нами иммунологического обследования у каждого второго ребенка с ИБЛ выявляется дисиммуноглобулинемия, что свидетельствует об остром воспалительном процессе или его обострении и исключает вероятность первичного иммунодефицита. Но эти изменения неспецифичны, они обнаруживались у детей и при других острых и хронических заболеваниях органов дыхания в группе сравнения. У детей до 1-го года в группе с ИБЛ средний уровень ЦИК был выше нормы. Однако по нашим данным, на момент осмотра достоверно более высокий средний уровень ЦИК отмечался у

детей в группе сравнения. Уровень иммуноглобулина класса Е был в норме у детей во всех исследуемых группах.

Диагноз гиперчувствительного пневмонита подтверждает обнаружение специфических IgG к тем или иным антигенам [68]. Хотя, по мнению Рачинского С.В., Волкова И.К. (1997), диагностическое значение определения специфических Ig G при ЭАА ограничено тем, что они довольно быстро исчезают после прекращения контакта с антигеном, могут быть обнаружены у здоровых лиц, контактирующих с антигеном [65]. Авдеева О.Е. и др. в статье «Экзогенный аллергический альвеолит» (2007) подчеркивают, что присутствие специфических антител не всегда подтверждает диагноз ЭАА, а их отсутствие не исключает наличия заболевания [4]. Однако обнаружение преципитирующих антител может помочь в диагностике гиперчувствительного пневмонита, когда имеется предположение о наличии заболевания, построенное на клинических данных, а природа «виновного» агента не ясна. Из-за часто возникающих неспецифических реакций также оказались ненадежными специфическая стимуляция Т-лимфоцитов и кожные пробы.

В этой связи в качестве альтернативы определения специфических IgG и кожным тестам в исследовании использовался метод хемилюминесценции крови с аллергенами, который позволяет объективно оценивать и изучать ранние стадии метаболических изменений, развивающихся в гранулоцитах при их активации, и количественно оценивать их активность. Семенов А.В., Миненкова Т.А., Мизерницкий Ю.Л. (2012) указывают на использование микрометода хемилюминесцентного определения функциональной активности нейтрофилов крови для выявления стимулирующего эффекта ряда грибковых аллергенов (*Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata* и др.), что может служить дополнительным подтверждением повышенной чувствительности к грибам у детей с аллергическими заболеваниями легких, и, следовательно, одним из факторов диагностики и лечебных мероприятий [86].

У всех детей (n=19) с гиперчувствительным пневмонитом и лишь у 5-ти с облитерирующим бронхиолитом была выявлена грибковая сенсibilизация, преимущественно – к грибам *Rhizopus*. Сенсibilизации к пыльцевым и бытовым

аллергенам у этих больных выявлено не было. Данный факт в комплексе с анамнезом (указанием на сырость в жилом помещении, улучшением состояния при отъезде из дома) и данными рентгенографии и КТВР ОГК позволил выставить диагноз «гиперчувствительный пневмонит» (ЭАА).

Исследование функции внешнего дыхания методом спирографии является одним из основных в диагностике ИБЛ. Смешанный тип нарушения ФВД с преобладанием обструктивного компонента характерен для облитерирующего бронхолита, рестриктивный или смешанный характер нарушений ФВД с преобладанием рестрикции – для больных ЭАА [17, 43, 73, 94]. Нестеренко В.Н. (1995) отмечает рестриктивные нарушения ФВД у детей с ЭАА только при тяжелой форме заболевания, а у подавляющего большинства больных отмечает обструктивные нарушения [48]. Российское респираторное общество (2009) указывает в качестве критерия диагностики облитерирующего бронхолита на стойкую необратимую обструкцию дыхательных путей, при гиперчувствительном пневмоните – на смешанные (рестриктивные и обструктивные) нарушения вентиляции, снижение диффузионной способности легких, а при ИФА – на нарушения вентиляции по рестриктивному типу [68, 88].

При анализе результатов спирографии детей с ИБЛ установлено, что показатели ФЖЕЛ были снижены у 10 (20,83%) детей, что более выражено при гиперчувствительном пневмоните. Нормальный индекс Тиффно или его повышение более 70% и снижение ФЖЕЛ и ОФВ-1 менее 75% выявлено у одного больного с ИФА и 3-х детей с ЭАА (8,33%), что подтверждает рестриктивный характер нарушений ФВД. У 3-х больных с ЭАА и 4-х с облитерирующим бронхолитом (14,58%) изменения носили смешанный характер с преобладанием рестрикции. У 2-х больных с облитерирующим бронхолитом (4,17%) преобладает обструктивный компонент нарушения ФВД. Интересен тот факт, что нарушение функции внешнего дыхания с преобладанием рестрикции был зарегистрирован и у детей в группе сравнения в 7,45% случаев (n=7). А само обследование ограничено возрастом детей.

ЭКГ и ЭхоКГ являются основными методами диагностики формирования легочного сердца как осложнения ИБЛ [56]. По данным Спичак Т.В. (1997), каж-

дый 6-й ребенок с облитерирующим бронхиолитом по ЭКГ имеет признаки перегрузки правых отделов сердца [72]. Авдеева О. Е. (1998) указывает на повышение давления в легочной артерии при ИФА с быстрым формированием хронического легочного сердца и правожелудочковой недостаточностью [1]. Каганов С.Ю., Розина Н.Н. и др. (1981) на ЭКГ обнаружили у 3-х из 7-и детей с ИФА признаки перегрузки правых отделов сердца без признаков легочной гипертензии [67].

При оценке функции сердечно-сосудистой системы при проведении ЭКГ и по данным Эхо-КГ у больных с ИБЛ легочной гипертензии выявлено не было, что, видимо, связано с высокими компенсаторными возможностями детского организма. Лишь у 2 (4,17%) детей с ИБЛ было обнаружено небольшое расширение правого желудочка.

С целью исключения аномалий и пороков развития трахеобронхиального дерева 14-ти больным основной группы и 25-ти пациентам в группе сравнения была проведена фибротрахеобронхоскопия (ФТБС). В результате установлено наличие у больных в группе ИБЛ диффузного катарального бронхита, что исключало гнойно-воспалительный процесс в бронхах.

Одними из ведущих методов диагностики ИБЛ остаются рентгенологические методы диагностики. Российское респираторное общество (2009) указывает на мозаичность легочного рисунка, признаки «воздушной ловушки» при облитерирующем бронхиолите, диффузные инфильтративные изменения, симптом «матового стекла», фиброз – при гиперчувствительном пневмоните как на ведущие признаки [68]. ИФА характеризуется признаками диффузного легочного фиброза с развитием «сотового легкого» и уменьшением легочных полей. Бойцова Е.В. (2001), проанализировав рентгенограммы грудной клетки детей с хроническим бронхиолитом через 5–8 лет после начала заболевания, обнаружила у большинства больных признаки поражения мелких дыхательных путей или участки повышения прозрачности и обеднения легочного рисунка [8]. Рентгенологические симптомы гиперинфляции чаще локализовались в проекции нижних и средних отделов легких. Половина из числа наблюдавшихся детей с хроническим бронхиолитом имели фиброзно-склеротические изменения (перибронхи-

альные утолщения и локальный пневмосклероз) на рентгенограммах, а также довольно частой находкой были плевральные спайки. В 7-ми случаях при рентгенологическом исследовании не обнаружено отклонений от нормальной рентгенограммы.

Рентгенологические признаки ЭАА варьируют в зависимости от формы болезни. В статье «Интерстициальные болезни легких у детей» Давыдова В.М. (2010) отмечает, что многие пациенты с острым и подострым ЭАА имеют нормальную рентгенограмму [17]. Нестеренко В.Н. (1995) при рентгенологическом обследовании органов грудной клетки у всех больных с острым ЭАА указывает на усиление бронхо-сосудистого рисунка с появлением нежных, мелкоочаговых или крупноочаговых теней, охватывающих несколько сегментов [48]. При хронической форме ЭАА у детей отмечается усиление бронхо-сосудистого рисунка, диссеминированные тени, обструктивные проявления, у ряда детей – кальцинаты, симптомы диффузного пневмофиброза/склероза [20, 44, 45].

Наиболее частым признаком ИФА являются двусторонние диссеминированные изменения ретикулярного или ретикуломодулярного характера, более выраженные в нижних отделах легких [12, 93, 110, 111, 144]. На ранних этапах развития заболевания может наблюдаться лишь некоторое уменьшение объема легочных полей и понижение прозрачности легких по типу «матового стекла», данные изменения особенно заметны при сравнении серийных рентгенограмм [22]. По данным Авдеевой О.Е. (1998), до 16% пациентов с гистологически доказанным диагнозом ИФА могут иметь неизмененную рентгенологическую картину [2].

Оценивая рентгенологическую картину ОГК у детей в группе с ИБЛ, мы пришли к выводу, что отличительной особенностью в определенной степени может служить ячеистое усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента ($p=0,051$), распространенное или локализованное повышение прозрачности легких, чередование с участками пониженной воздушности и очаги пневмофиброза. Распространенные участки повышенной воздушности обнаружены у 19-ти детей (39,58%) в основной группе. Усиление легочного рисунка за счет интерстициального компонента – у большинства детей (91,67%, $n=44$): у всех детей с альвеолитами

(n=23) и у 21-го больного с облитерирующим бронхиолитом. Очаги пневмофиброза/пневмосклероза при проведении традиционной рентгенографии ОГК выявлены в 45,83% (n=22) всех случаев ИБЛ, причем при альвеолитах очаги пневмофиброза обнаруживаются только у детей старше 7-и лет (n=11).

Значительный прогресс в диагностике ИБЛ связан с внедрением в практику компьютерной томографии органов грудной клетки высокого разрешения, которая позволяет оценить характер патологических изменений в легких, а также объем и агрессивность патологического процесса [78, 85]. Результаты КТВР ОГК у детей с интерстициальными болезнями легких недостаточно освещены в литературе, упоминания об изменениях на КТ-томограммах у детей при ИБЛ носят спорадический характер.

Котляров П.М., Георгиади С.Г. (2002) обследовали группу из 38-ми взрослых больных с идиопатическими интерстициальными пневмонитами [41]. Общим для всех ИИП было усиление легочного рисунка в нижних долях обоих легких. Облитерирующий бронхиолит отличался появлением в нижних долях легких на фоне усиленного сосудистого рисунка инфильтративных изменений низкой плотности. Изменения локализовались субплеврально, в реберно-диафрагмальных углах. Те же авторы в 2003 г. описывают при констриктивном бронхиолите «пеструю» картину легочной ткани за счет чередования участков повышенной и пониженной плотности, бессистемно чередующихся друг с другом [36]. По их мнению, один из вариантов констриктивного бронхиолита, возникающий у детей после перенесенного вирусного бронхиолита, имеет односторонний характер с развитием бронхоэктазов с тонкой стенкой, участков центрилобулярной эмфиземы, снижением прозрачности легких. Попова Е.Н. (2005) при облитерирующем бронхиолите указывает на умеренную распространенность «матового стекла» (30–45%), деформацию бронхиального дерева со своеобразной картиной «дерева в почках» [59].

Бойцова Е. В. (2001) описывает поражение мелких дыхательных путей или перибронхиальный склероз и сужение просвета периферических бронхов у 1/3 детей с облитерирующим бронхиолитом [8]. Косвенные симптомы хронической обструкции мелких бронхов – негомогенность вентиляции в виде дискретных

сегментарных или субсегментарных участков повышения прозрачности легкого отмечается у 86% больных. Перибронхиальные изменения, цилиндрические расширения проксимальных бронхов и участки пневмосклероза выявлялись чаще, чем при обычной рентгенографии. Цилиндрические бронхоэктазы были выявлены у 23% детей. Часто (57%) встречались плевродиафрагмальные и плеврокардиальные спайки. У части обследованных больных наблюдались изменения объема одного легкого.

Компьютерная томография высокого разрешения с большой точностью выявляет ранние изменения легочной паренхимы при ЭАА. Отмечаются изменения в виде мелких (милиарных) очаговых теней, расположенных преимущественно в области средних отделов легких, иногда понижение прозрачности легочной ткани – симптом «матового стекла». Характерно для ЭАА исчезновение рентгенологических изменений после прекращения контакта с аллергеном. При хронической форме рентгенологические изменения значительные: диффузное усиление и деформация легочного рисунка за счет фиброзного утолщения легочного интерстиция, ячеистость, кистозные просветления – картина «сотового легкого». На ранних стадиях заболевания рентгенологических признаков может не быть. В дальнейшем признаки диффузного фиброза – снижение прозрачности легочной ткани (симптом «матового стекла»), сетчато-тяжистый рисунок, мелкоочаговые тени, при большей выраженности отмечаются тяжистые уплотнения, ячеистые просветления, сужение легочных полей, высокое стояние диафрагмы [17].

КТ-паттерн и распределение изменений в большинстве случаев являются патогномоничными для ИФА. Авдеева О.Е. (1998) считает, что характерными находками являются нерегулярные линейные тени, снижение прозрачности легочных полей по типу «матового стекла» и кистозные просветления размерами от 2-х до 20-ти мм в диаметре [2]. Признаки «сотового легкого» выявляют в 90%, по сравнению с 15–30% при обзорной рентгенографии. Наибольшие изменения выявляют в базальных и субплевральных отделах легких. По данным Степанян И.Э., Дмитриева Л.И. (2006), при ИФА симптомы матового стекла сочетаются с мозаично-фиброзированными утолщенными альвеолярными перегородками и интраальвеолярной грануляционной тканью [74]. Виноградова Д.Н. и др. (2003) описы-

вает распространенные зоны «матового стекла», утолщение междольковых перегородок, равномерное утолщение стенок бронхов в средних и нижних зонах легких у большинства из 36-ти обследованных пациентов с ИФА [12]. А воздушные кисты, расширение терминальных бронхиол – бронхиолоэктазы, тракционные бронхоэктазы – являются признаками фиброзного ремоделирования легочной ткани при ИФА.

Анализ полученных нами данных при проведении компьютерной томографии высокого разрешения органов грудной клетки показал, что для ИБЛ характерен интерстициальный тип инфильтрации легочной ткани (75,00%, n=36) ($p<0,05$). Картина «матового стекла», имеющая распространенный характер, чаще обнаруживается при облитерирующем бронхиолите и идиопатическом фиброзирующим альвеолите, при гиперчувствительном пневмоните изменения чаще локализируются в центральных отделах легких ($p<0,01$). Для детей, страдающих облитерирующим бронхиолитом, более специфичны перибронхиальные уплотнения, центрилобулярная эмфизема, очаги консолидации, перибронхиальный склероз и сужение просвета периферических бронхов, что, в целом согласуется с данными Бойцовой Е. В. (2001). Только при облитерирующем бронхиолите при проведении КТ ОГК встречались Y-образные структуры бронхиол (20,83%, n=10). У детей с альвеолитами в большей степени усилен междольковый интерстиций, что, в целом, согласуется с данными Виноградовой Д.Н. и др. (2003). Также при альвеолитах часто отмечается панлобулярная эмфизема. Субсегментарные ателектазы встречаются у 20,83% (n=10) детей с облитерирующим бронхиолитом (n=6) и гиперчувствительным пневмонитом (n=4). Фиброзно-склеротические изменения на КТВР ОГК имеют более выраженный характер у детей при ИФА. Только у одного больного с ИФА сформировалась картина сотового легкого.

Таким образом, анализ результатов, полученных в ходе выполненного исследования, позволил разработать и предложить для внедрения в практику алгоритм дифференциальной диагностики ИБЛ у детей (рисунок 25, 26) и сформулировать следующие выводы.

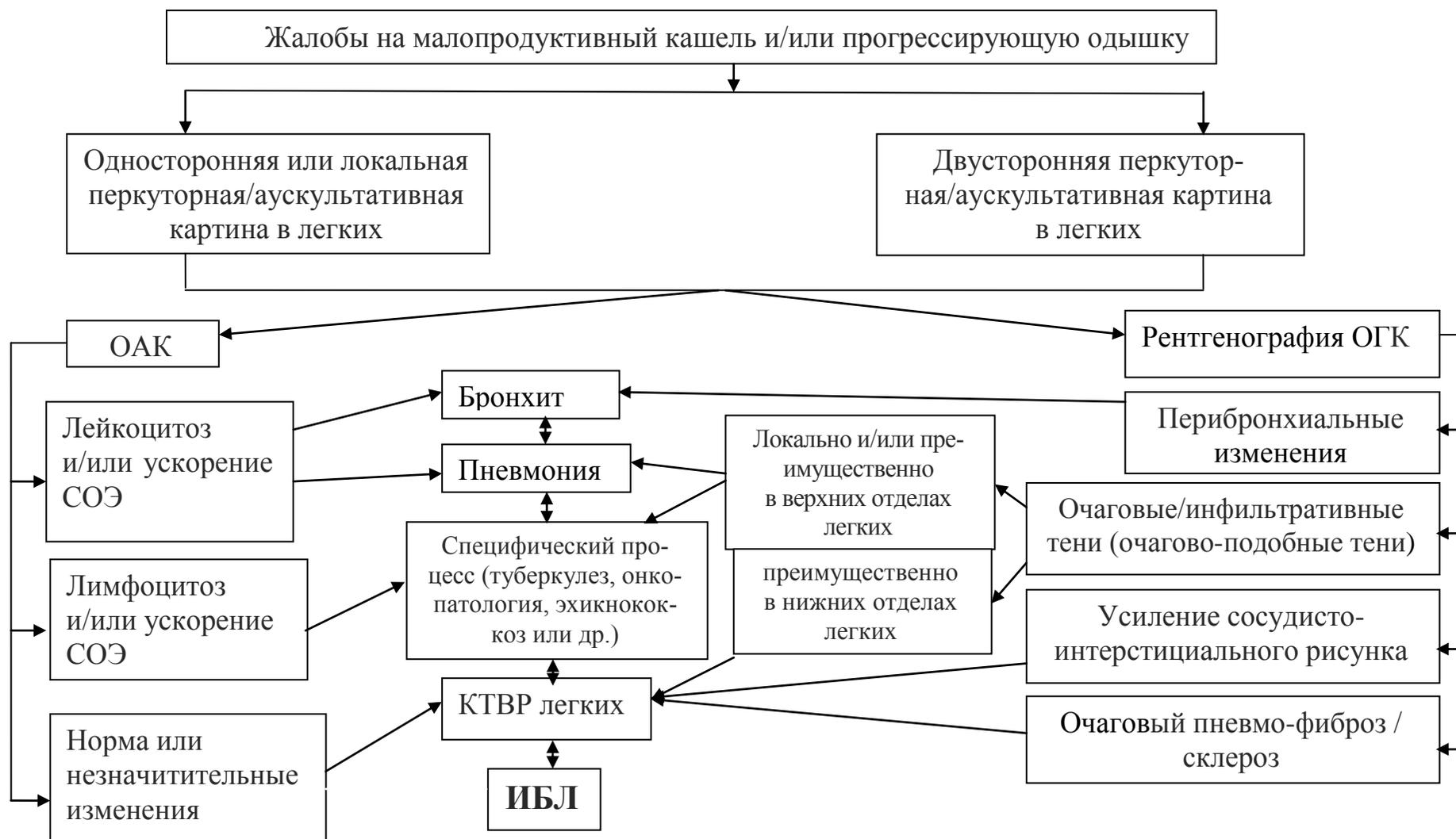


Рисунок 25 – Алгоритм дифференциальной диагностики болезней органов дыхания у детей

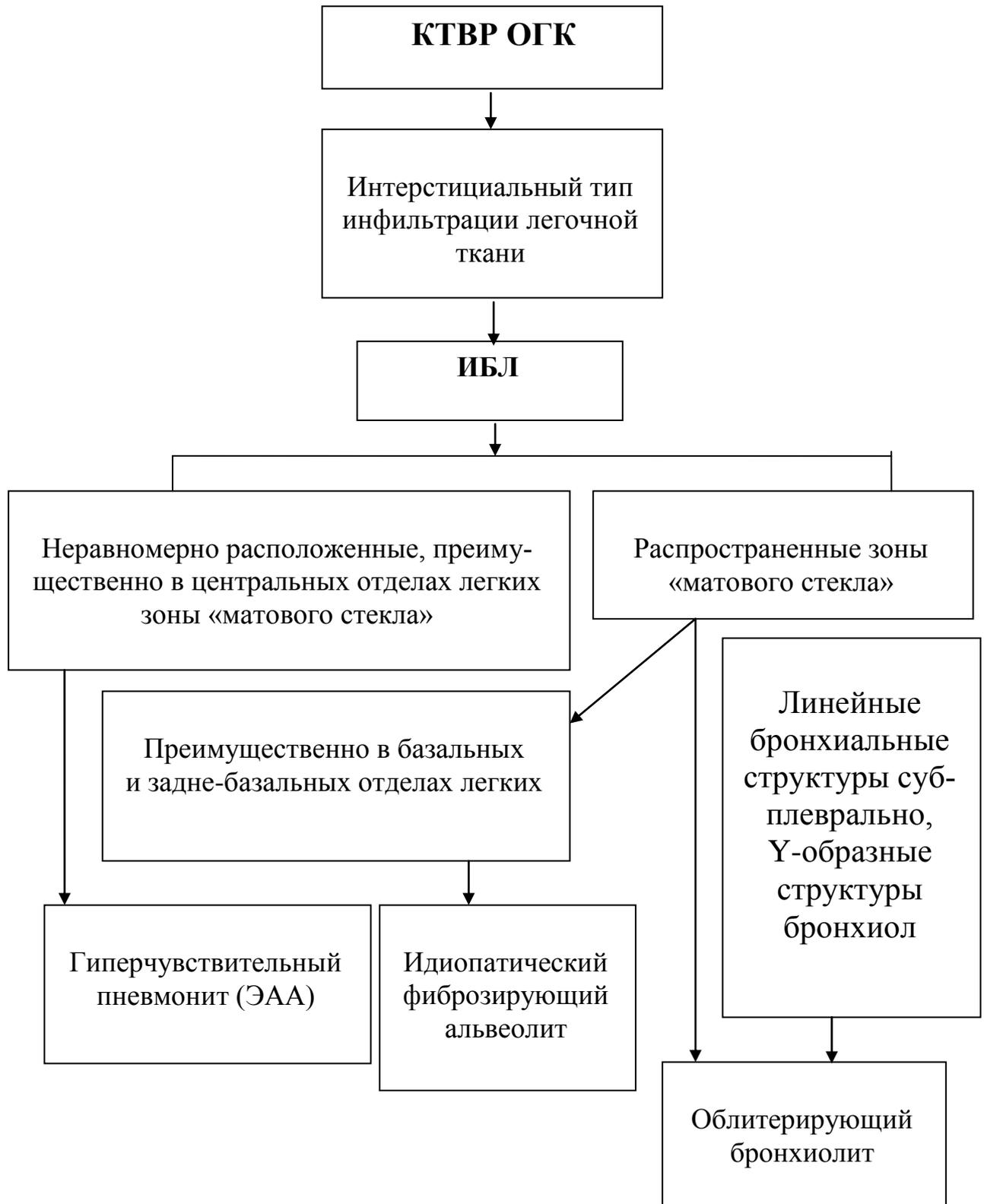


Рисунок 26 – Схема дифференциальной диагностики ИБЛ при проведении КТ ВР ОГК

ВЫВОДЫ

1. Превалирующей патологией в структуре интерстициальных болезней легких у детей является облитерирующий бронхиолит (52,08%), реже встречается гиперчувствительный пневмонит (39,59%) и идиопатический фиброзирующий альвеолит (8,33%). Манифестация облитерирующего бронхиолита и гиперчувствительного пневмонита наблюдается у детей в возрасте до одного года, идиопатического фиброзирующего альвеолита – в возрасте 10–11 лет.

2. Основными проявлениями, характерными для всех форм интерстициальных болезней легких у детей, являются малопродуктивный кашель, прогрессирующая одышка преимущественно без повышения температуры тела, двусторонние аускультативные изменения в легких, рестриктивные нарушения функции внешнего дыхания, отсутствие специфических изменений в общем и биохимическом анализах крови. Особенностью гиперчувствительного пневмонита является сенсibilизация к грибковым аллергенам.

3. При интерстициальных болезнях легких у детей имеется сходная рентгенологическая картина, характеризующаяся на традиционной рентгенограмме органов грудной клетки ячеистым усилением легочного рисунка за счет сосудисто-интерстициального компонента, мелкоочаговыми уплотнениями и формированием очагов локального пневмофиброза; на компьютерной томограмме – интерстициальным типом инфильтрации легочной ткани, очагами консолидации, участками эмфизематозного вздутия, очаговыми и распространенными фиброзно-склеротическими изменениями в обоих легких.

4. Компьютерная томография органов грудной клетки высокого разрешения позволяет определить дифференциально-диагностические критерии облитерирующего бронхиолита – распространенная картина «матового стекла», линейные бронхиальные структуры в субплевральных областях, Y-образные структуры бронхиол, а также гиперчувствительного пневмонита – неравномерно распо-

ложенные, преимущественно в центральных отделах легких, зоны «матового стекла»; идиопатического фиброзирующего альвеолита – распространенные зоны «матового стекла», преимущественно в базальных и задне-базальных отделах легких, участки эмфизематозно-буллезного вздутия с тенденцией к формированию картины сотового легкого.

5. Диагноз интерстициальных болезней легких у детей может быть установлен только при комплексном обследовании, включающем клинико-лабораторные, инструментальные и рентгенологические методы, анализ результатов которых дает возможность своевременно выявить ту или иную форму заболевания.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для своевременного выявления интерстициальных болезней легких и верификации их формы необходим комплексный подход к оценке данных анамнеза, клинических, лабораторных, функциональных и рентгенологических методов обследования, включая обязательное проведение иммунологических тестов, хемилюминесценцию крови с аллергенами и компьютерную томографию легких в режиме высокого разрешения.

2. Для диагностики облитерирующего бронхиолита, гиперчувствительного пневмонита (экзогенного аллергического альвеолита) и идиопатического фиброзирующего альвеолита рекомендуется использовать разработанные нами дифференциально-диагностические критерии, представленные в виде алгоритма дифференциальной диагностики и программы для ЭВМ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Изучение интерстициальных болезней легких у детей имеет перспективу дальнейшего развития. Актуальной задачей остается разработка дифференциально-диагностических критериев различных интерстициальных болезней легких на основании результатов компьютерной томографии органов грудной клетки. Важной задачей является изучение катамнестических данных, исходов облитерирующего бронхиолита, гиперчувствительного пневмонита (экзогенного аллергического альвеолита) и идиопатического фиброзирующего альвеолита, анализ эффективности терапии детей с интерстициальными болезнями легких.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
- ДИП – десквамативная интерстициальная пневмония
- ЖЕЛ – жизненная емкость легких
- ИБЛ – интерстициальные болезни легких
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИИП – идиопатическая интерстициальная пневмония
- ИЛФ – идиопатический легочный фиброз
- ИФА – идиопатический фиброзирующий альвеолит
- КТ ВР – компьютерная томография высокого разрешения
- ЛИП – лимфоцитарная интерстициальная пневмония
- МКБ-10 – международная классификация болезней 10-го пересмотра (1992 г.)
- МОС-25 – максимальная объемная скорость в момент выдоха 25% ФЖЕЛ, оставшейся в легких
- МОС-50 – максимальная объемная скорость в момент выдоха 50% ФЖЕЛ, оставшейся в легких
- МОС-75 – максимальная объемная скорость в момент выдоха 75% ФЖЕЛ, оставшейся в легких
- ОАК – общий анализ крови
- ОГК – органы грудной клетки
- ОИП – острая интерстициальная пневмония
- ОФВ-1 – объем форсированного выдоха за 1 сек.
- РДС – респираторный дистресс-синдром
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- ФВД – функция внешнего дыхания
- ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
- ФТБС – фибротрахеобронхоскопия

ХЛ – хемиллюминесценция крови

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦИК – циркулирующие иммунокомплексы

ЭАА – экзогенный аллергический альвеолит, гиперчувствительный пневмонит

ЭКГ – электрокардиография, электрокардиограмма

ЭОС – электрическая ось сердца

ЭхоКГ – эхокардиография

ATS – Американское торакальное общество

ERS – Европейское респираторное общество

Ig – иммуноглобулин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева, О.Е. Идиопатический фиброзирующий альвеолит / О.Е. Авдеева, С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин // Рус. мед. журнал. – 1998. – № 6 (4). – С. 228-241.
2. Авдеева, О.Е. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: современные подходы к диагностике и терапии / О.Е. Авдеева, С.Н. Авдеев // Consilium medicum. – 2002. – № 4 (4). – С. 195-201.
3. Авдеев, С. Н. Остро протекающие диффузные паренхиаматозные заболевания легких / С. Н. Авдеев // Consilium medicum. – 2009. – № 7. – С. 28-34.
4. Авдеев, С.Н. Экзогенно-аллергический альвеолит / С.Н. Авдеев, О.Е. Авдеева, А.Г. Чучалин // Рус. мед. журнал. – 2007. – № 6. – С. 20-32.
5. Акопов, А.Л. Инвазивные методы диагностики интерстициальных болезней легких / А.Л. Акопов, В.И. Егоров, А.С. Агишев // Вестн. хирургии им. И.И. Грекова. – 2005. – № 3. – С. 112-116
6. Анохин, М.И. Спирография у детей / М.И. Анохин. – М.: Медицина, 2003. – 120 с.
7. Богорад, А.Е. Идиопатический гемосидероз легких у детей / А.Е. Богорад, Н.Н. Розина, В.С. Сухоруков // Рос. вестн. перинатол. И педиатрии. – 2003. – № 4. – С. 29-35.
8. Бойцова, Е.В. Новые методы диагностики хронического бронхиолита у детей / Е.В. Бойцова // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2001. – № 3. – С. 36-40.
9. Бойцова, Е.В. Облитерирующий бронхиолит у детей / Е.В. Бойцова // Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей : руководство / под ред. А.Н. Кокосова. – СПб.: СпецЛит, 2004. – С. 285-302.
10. Болезни органов дыхания у детей: руководство для врачей / под ред. С.В. Рачинского, В.К. Таточенко. – М.: Медицина, 1987. – 496 с.

11. Бронхофиброскопические и гистологические исследования в дифференциальной диагностике интерстициальных заболеваний легких у детей / М. Шелест, Л. Долежел, В. Поганка, В. Героут // Пробл. туберкул. и болезн. органов дыхания. – 1997. – № 6. – С. 48-50.
12. Виноградова, Д.Н. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: возможности компьютерной томографии в первичном распознавании и уточнении стадии патологического процесса / Д.Н. Виноградова, В.И. Амосов, М.М. Илькович // Пульмонология. – 2003. – № 3. – С. 54-58.
13. Власов, Г.В. Облитерирующий бронхиолит / Г.В. Власов // Мед. визуализация. – 2004. – № 2. – С. 46-56.
14. Гаврисюк, В.К. Интерстициальные заболевания легких: вопросы терминологии, классификации и эпидемиологии / В.К. Гаврисюк // Здоровье Украины. Пульмонология. Аллергология. Риноларингология. – 2010. – № 1. – С. 18-19.
15. Гликозилированный муцин-антиген ZEG5 – сывороточный маркер активности и тяжести при интерстициальных заболеваниях легких / О.Е. Авдеева, С. Лебедип, С.И. Авдеев [и др.] // Пульмонология. – 1998. – № 2. – С. 22-27.
16. Гоголева, М.Н. Медико-социальная характеристика качества жизни больных саркоидозом и идиопатическим фиброзирующим альвеолитом / М.Н. Гоголева // Вестн. СПбМА им. И.И. Мечникова. – 2008. – № 1. – С. 13-16.
17. Давыдова, В.М. Интерстициальные болезни легких у детей / В.М. Давыдова // Практич. медицина. – 2010. – № 6 (45). – С. 22-28.
18. Детская пульмонология / Н.Л. Аряев, Н.В. Котова, Е.А. Старец [и др.]; под ред. Н.Л. Аряева.— Киев: Здоров'я, 2005. – 608 с.
19. Диагностические критерии диффузного интерстициального фиброза легких у детей / С.Ю. Каганов, Н.Н. Розина, С.Н. Ардашникова [и др.] // Вопр. охр. матер. и детства. – 1981. – № 5. – С. 11–16.
20. Дифференциальная диагностика и лечение различных вариантов экзогенно-аллергического альвеолита / Н. Макарьянц, Л. Лепеха, Е. Шмелев [и др.] // Врач. – 2013. – № 2. – С. 7-12.

21. Зайцева, А.С. Анализ естественного течения фиброзирующих альвеолитов: от участкового терапевта до специализированного пульмонологического отделения / А.С. Зайцева, И.Э. Степанян, Е.И. Шмелев // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 8. – С. 9-16.
22. Идиопатическая интерстициальная пневмония: возрастные особенности / И.Э. Степанян, Л.Н. Дмитриева, И.В. Сивокозов, Е.А. Шергина // Клин. геронтология. – 2006. – № 8. – С. 25-29.
23. Идиопатический фиброзирующий альвеолит / Б. Корнев, Е. Попова, В. Краева, В. Осипенко // Врач. – 2001. – № 11. – С. 24-27.
24. Идиопатический фиброзирующий альвеолит как одна из форм идиопатических интерстициальных пневмоний / Ю.И. Фещенко, В.К. Гаврисюк, Н.Е. Моногарова, А.И. Ячник // Украинск. мед. журнал. – 2004. – № 4. – С. 5-11.
25. Идиопатический фиброзирующий альвеолит // Пульмонология. – 1999. – № 1. – С. 10-23.
26. Илькович, М.М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит: противоречия в современных представлениях / М.М. Илькович, Л.Н. Новикова, М.Г. Королева // Пульмонология. – 2003. – № 3. – С. 98-104.
27. Илькович, М.М. Интерстициальные болезни легких / М.М. Илькович // Заболевания органов дыхания. – СПб., 1998. – С. 109-318.
28. Интерстициальные болезни легких : практич. руководство / Е.А. Коган, Б.М. Корнев, Е.Н. Попова [и др.], под ред. Н.А. Мухина. – М.: Литтерра, 2007. – 432 с.
29. Интерстициальные заболевания легких: руководство для врачей / под ред. М.М. Ильковича, А.Н. Кокосова. – СПб.: Нормедиздат, 2005. – 560 с.
30. Клинико-морфологическая характеристика интерстициальных болезней легких / Н.А. Мухин, В.В. Серов, Е.А. Коган [и др.] // Клин. медицина. – 1995. – № 3. – С. 77-80.
31. Ковалева, Л.Ф. Лабораторная диагностика инфекционного воспаления при облитерирующем бронхиолите в подростковом и молодом возрасте /

Л.Ф. Ковалева, Е.А. Суркова, Т.Е. Гембицкая // *Consilium Medicum*. Болезни органов дыхания. – 2011. – № 1. – С. 34-36.

32. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике интерстициальных пневмоний / А.Л. Юдин, Н.И. Афанасьева, Ю.А. Абович, С.Г. Георгиади // *Мед. визуализация*. – 2002. – № 4. – С. 40-48.

33. Конрад, Н.О. Клинико-функциональная характеристика альвеолитов: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Конрад Нонна Оттомаровна. – М., 1991. – 23 с.

34. Косарев, В.В. Экзогенно-аллергический альвеолит: проблемы диагностики / В.В. Косарев, С.А. Бабанов // *Рус. мед. журнал*. – 2013. – № 7. – С. 35, 38.

35. Котляров, П.М. Бронхиолиты возможности и задачи рентгенологической диагностики / П.М. Котляров, С.Г. Георгиади // *Радиология-практика*. – 2003. – № 1. – С. 15-19.

36. Котляров, П.М. Бронхиолиты: возможности рентгенологической диагностики / П.М. Котляров, С.Г. Георгиади // *Пульмонология*. – 2003. – № 1. – С. 89-94.

37. Котляров, П.М. Компьютерно-томографические признаки диффузных заболеваний легких / П.М. Котляров, С.Г. Георгиади // *Пульмонология*. – 2004. – № 3. – С. 103-107.

38. Котляров, П.М. Лучевая диагностика синдрома Хаммена-Рича и идиопатических интерстициальных пневмоний / П.М. Котляров, А.Л. Юдин, С.Г. Георгиади // *Радиология-практика*. – 2002. – № 4. – С. 22-29.

39. Котляров, П.М. Лучевая диагностика синдрома Хаммена-Рича и идиопатических интерстициальных пневмоний / П.М. Котляров, А.Л. Юдин, С.Г. Георгиади // *Мед. визуализация*. – 2002. – № 3. – С. 46-51.

40. Котляров, П.М. Новые технологии и прогресс диагностики диффузных заболеваний легких / П.М. Котляров, С.Г. Георгиади // *Пульмонология*. – 2005. – № 6. – С. 61-69.

41. Котляров, П.М. Рентгенодиагностика различных видов идиопатических интерстициальных пневмоний / П.М. Котляров, С.Г. Георгиади // Мед. визуализация. – 2002. – № 3. – С. 4-11.
42. Лев, Н.С. Интерстициальные болезни легких у детей / Н.С. Лев // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2008. – № 5. – С. 28-35.
43. Лев, Н.С. Клинические формы интерстициальных болезней легких у детей, принципы диагностики / Н.С. Лев, Е.А. Ружицкая // Трудный пациент. – 2008. – № 9. – С. 12-15.
44. Лучевая диагностика идиопатического фиброзирующего альвеолита / С. Терновой, Н. Мухин, В. Осипенко [и др.] // Врач. – 2002. – № 3. – С. 41-44.
45. Лучевая диагностика интерстициальных заболеваний легких / Л.И. Дмитриева, Е.И. Шмелев, И.Е. Степанян [и др.] // Вестн. рентгенол. и радиологии. – 2000. – № 2. – С. 9-17.
46. Мурыгина, Г.Л. Иммунологические аспекты воспаления при хроническом бронхолите у детей: автореф. дис. ... канд. биол. наук / Мурыгина Галина Леонидовна. – СПб., 2002. – 20 с.
47. Нейтрофилы и дисбаланс протеазы/антипротеазы при хроническом бронхолите у детей / Г.Л. Мурыгина, Е.А. Суркова, Е.В. Бойцова, Т.П. Сесь // Мед. иммунология. – 2002. – № 1. – С. 81-85.
48. Нестеренко, В.Н. Клинические варианты экзогенного аллергического альвеолита у детей / В.Н. Нестеренко // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 1995. – № 1. – С. 29-34.
49. Овсянников, Д. Ю. Интерстициальные заболевания легких у младенцев: монография / Д. Ю. Овсянников, Е. В. Бойцова, М. А. Беляшова, И. К. Ашерова. – М.: РУДН, 2014. – 182 с.
50. Особенности местного воспаления при тяжелой бронхиальной астме и хроническом бронхолите у детей / А.В. Богданова, Е.В. Бойцова, Г.Л. Мурыгина [и др.] // Педиатрия. – 2005. – № 4. – С. 8-11.

51. Острый гиперсенситивный пневмонит (аллергический альвеолит) у детей / А.Е. Богорад, М.В. Костюченко, Е.В. Сорокина [и др.] // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2002. – № 6. – С. 27-33.

52. Оценка тяжести течения хронического бронхиолита у детей / А.В. Бойцова, А.В. Богданова, Н.Г. Яковлева [и др.] // Педиатрия. – 2001. – № 5. – С. 27-30.

53. Пат. 2153673 Российская Федерация, МПК⁷ G01N033/52 G01N033/48. Способ определения сенсибилизации к аллергенам / Р.М. Хайруллина, И.Д. Рыбаков, А.Б. Бакиров, Р.Р. Фархутдинов, Р.Ш. Хасанов, З.Р. Хаматдинова; заявитель Уф. науч. – исслед. инт-т медицины труда и экологии человека и патенто-обладатель Республиканская детская клиническая больница Уф. науч. – исслед. инт-т медицины труда и экологии человека. – № 98110408/14 ; заяв. 01.06.1998; опубл. 27.07.2000.

54. Патогенетическое и клиническое обоснование применения N-ацетилцистеина (Флуимуцила) при идиопатическом фиброзирующем альвеолите / Е.Н. Попова, Б.М. Корнев, К.У. Резникова, О.В. Кондарова // Пульмонология. – 2005. – № 1. – С. 34-41.

55. Педиатрия. Нац. руководство / под ред. А.А. Баранова. – М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – С. 139-176.

56. Перлей, В.Е. Состояние легочно-сердечной гемодинамики у детей при хроническом бронхиолите по данным эходоплеркардиографии / Е.В. Перлей, Е.В. Бойцова, А.В. Богданова // Педиатрия. – 2004. – № 6. – С. 30-34.

57. Попова, Е. Кашель при интерстициальных заболеваниях легких / Е. Попова, И. Попова // Врач. – 2008. – № 2. – С. 12-15.

58. Попова, Е.Н. Идиопатический фиброзирующий альвеолит (клинико-морфологическая характеристика, механизмы прогрессирования, прогноз): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Попова Елена Николаевна. – М., 2005. – 45 с.

59. Попова, Е.Н. Идиопатический фиброзирующий альвеолит и интерстициальные пневмонии / Е.Н. Попова // Клин. медицина. – 2005. – № 6. – С. 21-27.

60. Постинфекционный облитерирующий бронхиолит в разные возрастные периоды / Т.В. Спичак, О.Ф. Лукина, Б.А. Марков, А.П. Иванов // Пульмонология. – 2002. – № 4. – С. 25-29.
61. Практическая пульмонология детского возраста: справочник / под ред. В.К. Таточенко. – М., 2006. – 272 с.
62. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения / под ред. Ю.Л. Мизерницкого, А.Д. Царегородцева. – М., 2007. – Вып. 7. – С. 58-64.
63. Пульмонология. Национальное руководство / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-медиа, 2009.
64. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний: руководство для практикующих врачей. – М.: Литтерра, 2007. – С. 514-566.
65. Рачинский, С.В. Экзогенно-аллергический альвеолит у детей / С.В. Рачинский, И.К. Волков // Рус. мед. журнал. – 1997. – № 19. – Режим доступа: <http://inf.w.s/medicine/spec/pediat/63.php>
66. Редкие заболевания легких у детей. Клинические наблюдения / под ред. Н.Н. Розиновой, Ю.Л. Мизерницкого. – М.: ООО «Оверлей», 2009. – 192 с.
67. Розинова, Н.Н. Пульмонология детского возраста и ее насущные проблемы / Н.Н. Розинова, С.Ю. Каганов // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 2000. – № 6. – С. 6-11.
68. Российское респираторное общество. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. – М., 2009. – 18 с.
69. Спичак, Т.В. Инфекционные факторы в патогенезе хронического воспаления при облитерирующем бронхиолите у детей / Т.В. Спичак, Л.К. Катосова, Л.Л. Нисевич // Педиатрия. – 2001. – № 5. – С. 31-34.
70. Спичак, Т.В. Облитерирующий бронхиолит в детском возрасте / Т.В. Спичак // Педиатрия. – 2000. – № 3. – С. 91-95.
71. Спичак, Т.В. Особенности проявлений хронического облитерирующего бронхиолита в детском возрасте / Т.В. Спичак // Педиатрия. – 1998. – № 4. – С. 42-46.

72. Спичак, Т.В. Хронический бронхиолит с облитерацией в детском возрасте: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Спичак Татьяна Владимировна. – М., 1996. – 41 с.
73. Спичак, Т.В. Хронический облитерирующий бронхиолит у детей / Т.В. Спичак, О.Ф. Лукина, В.С. Реутова // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. – 1997. – № 4. – С. 32-36.
74. Степанян, И.Э. Вопросы лучевой диагностики идиопатических интерстициальных пневмоний / И.Э. Степанян, Л.И. Дмитриева // Вестн. рентгенол. и радиологии. – 2006. – № 2. – С. 21-27.
75. Тареев, Е.М. Поражение легких при системных васкулитах / Е.М. Тареев, В.А. Насонова // Сов. медицина. – 1957. – № 9. – С. 3-6.
76. Терещенко, Ю.А. Идиопатическая интерстициальная пневмония у взрослых и детей / Ю.А. Терещенко, С.Ю. Терещенко, М.В. Власова // Пульмонология. – 2005. – № 2. – С. 119-125.
77. Терпигорев, С.А. Малоинвазивные методы диагностики диффузных интерстициальных заболеваний легких / С.А. Терпигорев // Тер. архив. – 2010. – № 4. – С. 74-78.
78. Трухан, Д.И. Интерстициальные болезни легких / Д.И. Трухан // Пульмонология: современные аспекты диагностики и лечения: учеб. пособие. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – 224 с.
79. Трухан, Д.И. Пульмонология: современные аспекты диагностики и лечения: учеб. пособие / Д.И. Трухан, И.А. Викторова. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. – 224 с.
80. Тюрин, И.Е. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике заболеваний органов дыхания / И.Е. Тюрин // Мед. визуализация. – 1999. – № 3. – С. 36-44.
81. Тюрин, И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости / И.Е. Тюрин. – СПб., 2003. – С. 326-331.

82. Финк, Д.Н. Гиперчувствительный пневмонит / Д.Н. Финк // Аллергические болезни. Диагностика и лечение / пер. с англ., под ред. Р. Паттерсона, Л.К. Гремера, П.А. Гринберга. – М.: ГЕОТАР-Медицина, 2000. – С. 574-584.
83. Хайннинкен, Г.У. Аллергический альвеолит / Г.У. Хайннинкен, Г.В. Ричерсон // Внутренние болезни / пер. с англ., под ред. Т.Р. Харрисона. – М.: Медицина, 1995. – С. 45–48.
84. Хайруллина, Р.М. Эколого-гигиенические основы иммунореабилитации в регионе с развитой нефтехимической промышленностью : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Хайруллина Раиса Масгутовна. – СПб., 1999. – 46 с.
85. Харченко, В.П. Методы компьютерно-томографических исследований в клинической практике / В.П. Харченко, П.М. Котляров, Н.А. Глаголев. – М., 2000. – 74 с.
86. Хемилюминесцентное определение активности нейтрофилов периферической крови при аллергических болезнях легких у детей с грибковой сенсибилизацией / А.В. Семенов, Т.А. Миненкова, Ю.Л. Мизерницкий // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 10. – С. 47-50.
87. Хоменко, А.Г. Экзогенный аллергический альвеолит / А.Г. Хоменко, Ст. Мюллер, В. Шиллинг. – М.: Медицина, 1987. – 270 с.
88. Хронические заболевания легких у детей / под ред. Н. Н. Розиновой, Ю. Л. Мизерницкого. – М., Практика, 2011. – 224 с.
89. Царькова, С.А. Современные аспекты диагностики и лечения острого бронхиолита у детей / С.А. Царькова // Вопр. практич. педиатрии. – 2006. – № 6. – С. 24-27.
90. Черняев, А.Л. Патологическая анатомия и классификация бронхолитов / А.Л. Черняев, А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2002. – № 2. – С. 611.
91. Чучалин, А.Г. Идиопатический легочный фиброз / А.Г. Чучалин // Тер. арх. – 2000. – Т. 72, № 3. – С. 5-12.
92. Чучалин, А.Г. Пульмонология. Белая книга / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2004. – № 1. – С. 7-36.

93. Чучалин, А.Г. Рентгенография и компьютерная томография в диагностике различных видов идиопатических интерстициальных пневмоний / А.Г. Чучалин, П.М. Котляров, С.Г. Георгиади // Пульмонология. – 2003. – № 1. – С. 89-95.
94. Шмелев, Е.И. Идиопатический фиброзирующий альвеолит / Е.И. Шмелев // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2004. – № 1. – С. 3-8.
95. Шмелев, Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких / Е.И. Шмелев // Consilium medicum. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 176—181.
96. Шмелев, Е.И. Дифференциальная диагностика интерстициальных болезней легких / Е.И. Шмелев // Справ. практич. врача. – 2005. – Т. 5, № 6. – С. 3-16.
97. A clinical study of idiopathic eosinophilic pneumonia / H. Hayakawa, A. Sato, M. Toyoshima [et al.] // Chest. – 1994. – Vol. 105. – P. 1462.
98. Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis / K.T. Tung, A.U. Wells, M.B. Rubens [et al.] // Thorax. – 1993. – Vol. 48. – P. 334-338.
99. Acute respiratory failure after interferon-gamma therapy of end-stage pulmonary fibrosis / I. Honore, H. Nunes, O. Groussard [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167, № 7. – P. 953-957.
100. Adult-onset familial pulmonary fibrosis in Japanese brothers / Y. Yoshioka, S. Saiki, Y. Tsutsumi-Islirii [et al.] // Pathol. Int. – 2004. – Vol. 54, № 1. – P. 41-46.
101. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 161. – P. 646–664.
102. American Thoracic Society. European Respiratory Society. International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias // Am. J. Res. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 165. – P. 277–304.

103. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Classification, Evaluation, and Management of Childhood Interstitial Lung Disease in Infancy / G. Kurland, R. R. Deterding, J. S. Hagood [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - Vol. 188. - Iss. 3.- P. 376-394, Aug 1, 2013.

104. Ayed, A.K. Video-assisted thoracoscopic lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease. A prospective study / A.K. Ayed // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)*. – 2003. – Vol. 44. – P. 115-118.

105. BAL findings in idiopathic nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia / S. Veeraraghavan, P.I. Latsi, A.U. Wells [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2003. – Vol. 22, № 2. – P. 239-244.

106. Bartato, A. Chronic interstitial lung disease in children / A. Bartato, C. Panlzzonlo // *Pediatr. Res. Rev.* – 2000. – № 1-2. – P. 172-178.

107. Besanson, F. Les scleroses et les forms dites «interstitielles» dela tuberculeuse pulmonaire / F. Besanson, J. De Larue // *Ann. Anatom. Med. Chirg.* – 1936. – P. 3.

108. Bois, R.M. Cryptogenic fibrosing alveolitis/idiopathic pulmonary fibrosis / R.M. Bois, A.U. Wells // *Eur. Resp. J.* – 2001. – Vol. 18. – P. s32.-s55.

109. Bokulic, R.E. Interstitial lung disease in children / R.E. Bokulic, B.C. Hilman // *Pediatr. Clin. North Am.* – 1994. – Vol. 41, № 3. – P. 543-567.

110. Bolliger, C.T. Diffuse parenchymal lung disease / C.T. Bolliger, du R.M. Bois, J.J. Egan. – Cape Town: Karger, 2007.

111. Brody, A.S. Imaging considerations: interstitial lung disease in children / A.S. Brody // *Radial. Clin. N. Am.* – 2005. – Vol. 43. – P. 391-403.

112. Bush, A. Paediatric interstitial lung disease / A. Bush, A.G. Nicholson. – European Respiratory Society, 2009.

113. CD4+ T cells in lung tissue predict responsiveness to cyclosporin A in interstitial pneumonia / Y. Yoshioka, A. Ohwada, T. Dambara [et al.] // *Respirology.* – 2002. – Vol. 7, № 4. – P. 299-304.

114. Chan-Yeung, M. Cryptogenic fibrosing alveolitis / M. Chan-Yeung, N.L. Muller // *Lancet.* – 1997. – Vol. 350, № 2. – P. 651-656.

115. Chloroquine treatment of interstitial lung disease in children / A. Avital, S. Godfrey, C. Maayan [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 1994. – Vol. 18, № 6. – P. 356-60.
116. Chronic idiopathic bronchiolitis of infancy / J. Hull, C.W. Chow, C.F. Robertson // *Arch. Dis. Child.* – 1997. – Vol. 77, № 6. – P. 512-515.
117. Chronic interstitial lung disease in children: response to high-dose intravenous methylprednisolone pulses / P. Desmarquest, A. Tamalet, B. Fauroux [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 1998. – Vol. 26. – P. 332-8.
118. Clement, A. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children / A. Clement // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 24, № 4. – P. 686-97.
119. Clement, A. Interstitial lung diseases in infants and children / A. Clement, E. Eber // *Eur. Res. J.* – 2008. – Vol. 31. – P. 658-666.
120. Clement, A. The pathogenesis of interstitial lung disease in children / A. Clement, A. Henrion-Coude, B. Faureux // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2004. – Vol. 5, № 2. – P. 94-7.
121. Clinical significance of serum KL-6 and SP-D for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease in patients with diffuse connective tissue disorders / N. Ogawa, A. Shimoyama, N. Kawabata [et al.] // *Ryumachi.* – 2003. – Vol. 43, № I. – P. 19-28.
122. Clinical spectrum of chronic interstitial lung disease in children / L.L. Fan, A.L. Mullen, S.M. Brugman [et al.] // *J. Pediatr.* – 1992. – Vol. 121, № 6. – P. 867-872.
123. Cohen, S. Idiopathic pulmonary hemosiderosis / S. Cohen // *Am. J. Med. Sci.* – 1999. – Vol. 317. – P. 67-74.
124. Colby, T.V. Pathological approach to idiopathic interstitial pneumonias useful points for clinicians / T.V. Colby // *Breath.* – 2004. – Vol. 1, № 1. – P. 43-49.
125. Colchicine in the treatment of pulmonary fibrosis / S.G. Peters, J.C. McDougall, W.W. Douglas [et al.] // *Chest.* – 1993. – Vol. 103. – P. 101-104.

126. Cordier, J.F. Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia: definition of characteristic clinical profiles in a series of 16 patients / J.F. Cordier, R. Loire, J. Brune // *Chest*. – 1989. – Vol. 96. – P. 999-1004.
127. Corrin, B. Pathology of interstitial lung disease / B. Corrin // *Semin. Res. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 15. – P. 61—76.
128. Cryptogenic organizing pneumonitis / A.G. Davidson, B.E. Heard, W.A. McAllister, M.E. Turner-Warwick // *Q. J. Med.* – 1983. – Vol. 52. – P. 382-394.
129. Daniil, Z. The effect of lung biopsy on lung function in diffuse lung disease / Z. Daniil, F.C. Gilchvist, S.Y. Marciniak // *Eur. Respir. J.* – 2000. – Vol. 16, № 1. – P. 67-73.
130. Deensmore, S.E. The bone marrow leaves its scar: new concepts in pulmonary fibrosis / S.E. Deensmore, S.D. Shapiro // *J. Clin. Invest. (United States)*. – 2004. – Vol. 111, № 2. – P. 180-200.
131. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2007. – Vol. 176, № 11. – P. 1120-8.
132. Dinwiddie, R. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland / R. Dinwiddie, N. Sharief, O. Crawford // *Pediatr. Pulmonol.* – 2002. – Vol. 34, № 1. – P. 23-9.
133. Du Bois, R.M. The genetic predisposition to interstitial lung disease: functional relevance / R.M. Du Bois // *Chest*. – 2002. – Vol. 121, № 3. – P. 14S-20S.
134. Ensminger, S.A. Is bronchoscopic lung biopsy helpful in the management of patients with diffuse lung disease? / S.A. Ensminger, U.B. Prakash // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28. – P. 1081-1084.
135. Evaluation of a diagnostic approach to pediatric interstitial lung disease / L.L. Fan, C.A. Kozinetz, R.R. Deterding [et al.] // *Pediatrics*. – 1998. – Vol. 101, № 1, pt. 1. – P. 82-85.
136. Familial Hamman-Rich syndrome. Report of eight cases / P. Swaye, H.S. Van Ordstrand, L.J. McCormack [et al.] // *Dis. Chest*. – 1969. – Vol. 55, № 1. – P. 7-12.

137. Familial interstitial lung disease in children: response to chloroquine treatment in one sibling with desquamative interstitial pneumonitis / N. Balasubramanyan, A. Murphy, J. O'Sullivan, E.J. O'Connell // *Pediatr. Pulmonol.* – 1997. – Vol. 23, № 1. – P. 55-61.
138. Fan, L.L. Chronic interstitial lung disease in children / L.L. Fan, C. Langston // *Pediatr. Pulmonol.* – 1993. – Vol. 16, № 3. – P. 184-196.
139. Fan, L.L. Diffuse interstitial lung disease in infants / L.L. Fan, C. Langston // *Pediatr. Pulmonol.* – 2001. – Suppl. 23. – P. 74-76.
140. Fan, L.L. Pediatric interstitial lung disease revisited / L.L. Fan, R.R. Deterding, C. Langston // *Pediatr. Pulmonol.* – 2004. – Vol. 38, № 5. – P. 369-78.
141. Fan, L.L. Pediatric interstitial lung disease: children are not small adults / L.L. Fan, C. Langston // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165, № 11. – P. 1466-1467.
142. Florescu, D.F. Effects of prolonged use of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a meta-analysis / D.F. Florescu, P.J. Murphy, A.C. Kalil // *Pulmonol. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 22, № 6. – P. 467-72.
143. Giaspole, I.N. Lung biopsy in diffuse parenchymal lung disease / I.N. Giaspole, A.U. Wells, R.M. du Bois // *Monaldi Arch. Chest Dis.* – 2001. – Vol. 56, № 3. – P. 225-232.
144. Green, F.H. Overview of pulmonary fibrosis / F.H. Green // *Chest.* – 2002. – Vol. 122, N 6. – P. 334-339.
145. Hamman, L. Acute diffuse interstitial fibrosis of the lungs / L. Hamman, A. Rich // *Bull. Johns Hopk. Hosp.* – 1944. – Vol. 74. – P. 177-204.
146. Hamman, L. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs / L. Hamman, A. Rich // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* – 1935. – Vol. 51. – P. 154-163.
147. Hansell, D.M. High-resolution CT of diffuse lung disease: value and limitations / D.M. Hansell // *Radiol. Clin. N. Am.* – 2001. – Vol. 39, № 6. – P. 1091-1113.

148. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia / J.P. Utz, J.H. Ryu, W.W. Douglas [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2001. – Vol. 17, № 2. – P. 175-179.

149. Hitman, B.C. Diagnosis of and treatment of Interstitial lung disease in children / B.C. Hitman, R. Amaro-Golvez // *Pediatr. Res. Rev.* – 2004. – Vol. 5, № 2. – P. 101–107.

150. Hodgson, V. Nationwide prevalence of sporadic and familial idiopathic pulmonary fibrosis: evidence of founder effect among multiplex families in Finland / V. Hodgson, T. Laitinen, P. Tukiainen // *Thorax.* – 2002. – Vol. 57, № 4. – P. 338-342.

151. Hunninghake, G.W. Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis / G.W. Hunninghake, A.R. Kalica // *Am. J. Res. Crit. Care Med.* – 1995. – Vol. 151. – P. 915–918.

152. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia / W.D. Travis, K. Matusi, J. Moss, V.J. Ferrans // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2000. – Vol. 24, № 1. – P. 19-33.

153. Idiopathic- pulmonary fibrosis in infants / E. Osika, M.H. Muller, L. Boccon-Gibod [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 1997. – Vol. 23, № 14. – P. 49-54.

154. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy / M. Selman, T.E. King, A. Pardo [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 134, № 2. – P. 135–136.

155. Idiopathic interstitial pneumonias. International multidisciplinary consensus classification by the American Thoracic Society and the European Respiratory Society. Clinico-pathological entities and diagnosis / V. Cottin, F. Capron, P. Grenier [et al.] // *Rev. Mal. Respir.* – 2004. – Vol. 21, № 2, pt. 1. – P. 299-318.

156. Imaging of small airways disease, with emphases on high resolution computed tomography / M. Zompatori, V. Poletti, M.R. Rimondi [et al.] // *Monaldi Arch. Chest Dis.* – 1997. – Vol. 52, № 3. – P. 242-248.

157. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK / J. Gribbin, R.B. Hubbard, I. Le Jeune [et al.] // *Thorax*. – 2006. – Vol. 61. – P. 980-985.

158. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis / G. Rughu, D. Weycker, J. Edelsberg [et al.] // *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 174. – P. 810-816.

159. Increased circulating levels of soluble Fas ligand are correlated with disease activity in patients with fibrosing lung diseases / K. Kuwano, T. Macyara, I. Inoshima [et al.] // *Respirology*. – 2002. – Vol. 7, № 1. – P. 15-21.

160. Increased vitronectin and endothelin-1 in the breath condensate of patients with fibrosing lung disease / G.E. Carpagnano, S.A. Kharitonov, A.U. Wells [et al.] // *Respiration*. – 2003. – Vol. 70, № 2. – P. 154-160.

161. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society // *Thorax*. – 2008. – Vol. 63. – P. 1-58.

162. Interstitial lung diseases in children / A. Clement, N. Nathan, R. Epaud [et al.] // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2010. – № 5. – P. 22.

163. Interstitial lung disease in children / R. Dinwiddie, J.S. Hagood, D.J. Vaughan [et al.] – Article in E-medicine. Last Updated: August 5, 2002. – URL: <http://www.emedicine.com/ped/topic1950.htm>

164. Ito, K. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression, and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages / K. Ito // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15. – P. 1110-1112.

165. Katzenstein, A. Diffuse alveolar damage – the role of oxygen, shock and related factor / A. Katzenstein, C.M. Bloor, A.A. Liebow // *Am. J. Pathol.* – 1976. – Vol. 85. – P. 210.

166. Katzenstein, A.A. Acute interstitial pneumonia: a clinic-pathologic, ultrastructural and cell kinetic study / A.A. Katzenstein, J.L. Myers, M.T. Mazur // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1986. – Vol. 10. – P. 256-267.

167. Katzenstein, A.A. Idiopathic pulmonary fibrosis: Clinical relevance of pathologic classification / A.A. Katzenstein, J.L. Myers // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 157. – P. 1301-1315.

168. Katzenstein, A.L. Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance / A.L. Katzenstein, R.F. Fiorelli // *Am. J. Surg. Phatol.* – 1994. – Vol. 18. – P. 136-147.

169. Katzenstein, A.L. Surgical pathology of nonneoplastic lung disease / A.L. Katzenstein, A.A. Katzenstein. – Philadelphia, W. B. Saunders, 1997. – P. 112-134.

170. Kharitonov, S.A. Biomarkers of some pulmonary diseases in exhaled breath / S.A. Kharitonov, P.J. Barnes // *Biomarkers.* – 2002. – Vol. 7., № 1. – P. 1–32.

171. Kim, J. H. Interstitial lung disease: respiratory review of 2013/ J.H. Kim, S.S. Kwon // *Thuberc Respir Dis (Seoul).* – 2013. – Vol. 75 (2). – p. 47-51.

172. Kim, R. Therapies for interstitial lung disease: past, present and future / R. Kim, K.C. Meyer // *Ther. Adv. Respir. Dis.* – 2008. – Vol. 2, № 5. – P. 319-338.

173. Liebow, A.A. New concepts and entities in pulmonary disease / A.A. Liebow, D.E. Smith // *The lung* / ed. A.A. von Liebow. – Baltimore: Wilkins, 1968. – P. 27–45.

174. Liebow, A.A. The interstitial pneumonias. Infrontiers of pulmonary radiology / A.A. Liebow, C.B. Carrington. – 1st edition. – N. Y.: Grune and Stratton, 1969. – P. 102–141.

175. Linden, M. Airway inflammation in smokers with nonobstructive and obstructive chronic bronchitis / M. Linden, J.B. Rasmussen, E. Piitulainen // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1993. – Vol. 148. – P. 1226–1233.

176. Long term clinical course of patient with idiopathic pulmonary hemosiderosis (1979—1994): prolonged survival with low-dose corticosteroid therapy / N. Kiper, A. Gocmen, U. Ozcelik [et al.] // *Pediatr. Pulmonol.* – 1999. – Vol. 27. – P. 180–184.

177. Low hospital mortality in patients with acute interstitial pneumonia / A. Quefatieh, C. Stone, B. Digiovine [et al.] // *Chest.* – 2003. – Vol. 124, № 2. – P. 554-559.

178. MacNee, W. Major Symposium: Smoking-induced lung injury. Mechanisms of cigarette smoke-induced lung inflammation pro-inflammatory and protective mechanisms / W. MacNee // Program and abstract of the 12th European Respiratory Society Annual Congress, September 14-18, 2002. – Stockholm, 2002.

179. Martinez, F.J. Role of macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease / F.J. Martinez, J.L. Curtis, R. Albert // Int. J. Chron. Obstr. Pulmon. Dis. – 2008. – Vol. 3, № 3. – P. 331-50.

180. Mechanisms of pulmonary fibrosis / V.J. Thannical, G.B. Toews, E.S. White [et al.] // Annu Rev. Med. (Unated States). – 2004. – Vol. 55. – P. 395-417.

181. Meyer, K.C. The role of bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease / K.C. Meyer // Clin. Chest. Med. – 2004. – Vol. 25. – P. 637-649.

182. Muller, N. Disease of the bronchioles: CT and histopathologic findings / N. Muller, R. Miller // Radiolodgy. – 1995. – Vol. 196, № 1. – P. 3-12.

183. Mutations in the surfactant protein C gene associated with interstitial lung disease / L.M. Noguee, A.E. Dunbar 3-rd, S. Wert [et al.] // Chest. – 2002. – Vol. 121, № 3. – P. 20-21.

184. New frontiers in CT imaging of airway disease / P. Grenier, C. Beigelman-Aubry, C. Fetila [et al.] // Eur. Radiol. – 2002. – № 12. – P. 1022-1044.

185. Olsen, J. Hamman-Rich syndrome revisited / J. Olsen, T.V. Colby, C.G. Elliott // Mayo Clin. Proc. – 1990. – Vol. 65. – P. 1538-1548.

186. Pediatric Diffuse Lung Disease / D. Vijayasekaran, S. Giridhar, N.C. Gowrishankat [et al.] // Ind. Pediatr. – 2006. – Vol. 43. – P. 899-903.

187. Pediatric diffuse lung disease: diagnosis and classification using high-resolution CT / D.A. Lynch, T. Hay, J.D. Newell Jr. [et al.] // Am. J. Roentgenol. – 1999. – Vol. 173, № 3. – P. 713-718.

188. Phan, S.H. New strategies for treatment of pulmonary fibrosis / S.H. Phan // Thorax. – 1995. – Vol. 50. – P. 415–421.

189. Reverse high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications / R.J. Kim, K.S. Lee, Y.H. Ryu [et al.] // *Am. J. Roentg.* – 2003. – Vol. 180, № 5. – P. 1251-1254.

190. Role of thoracic surgeons in the diagnosis of idiopathic interstitial lung disease / M.E. Halkos, A.A. Gal, F. Kerendi [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 79. – P. 2172-2179.

191. Ryu, A.A. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory broncholitis-associated interstitial lung disease / A.A. Ryu, A. Steer, J.G. Billingsley // *Chest.* – 2005. – Vol. 127, № 1. – P. 178-184.

192. Scadding, J.G. Fibrosing alveolitis / J.G. Scadding // *Br. Med. J.* – 1964. – № 2. – P. 686.

193. Serum surfactant proteins-A and -D as biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis / K.E. Greene, T.E. King, Y. Kumki [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2002. – Vol. 19, № 3. – P. 439-446.

194. Selman, M.R. Hypersensitivity pneumonitis: clinical manifestations, diagnostic and therapeutic strategies / M.R. Selman, Ch. Raghu // *Semin. Respir. Med.* – 1993. – Vol. 14. – P. 353–364.

195. Swigris, J.J. Idiopathic pulmonary fibrosis: challenges and opportunities for the clinician and investigator / J.J. Swigris // *Chest.* – 2005. – Vol. 127. – P. 275-283.

196. The epidemiology of interstitial lung diseases / D.B. Coultas, R.E. Zumwalt, W.C. Black [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 150, № 4. – P. 967-972.

197. The value of classifying interstitial pneumonitis in childhood according to defined histological patterns / A.G. Nicholson, H. Kim, B. Corrin [et al.] // *Histopathology.* – 1998. – Vol. 33, № 3. – P. 203-211.

198. Travis, W.D. Handling and analysis of bronchoalveolar lavage and lung biopsy specimens with approach to patterns of lung injury / W.D. Travis et al. // *ARP Atlases.* – 2007. – № 1. – P. 17-47.

199. Turner-Warwick, M. In search of a cause of cryptogenic fibrosing alveolitis (CFA): one initiating factor or many? / M. Turner-Warwick // *Thorax*. – 1998. – Vol. 53. – P. 53-59.

200. Von Plessen, C. Incidence and prevalence of cryptogenic fibrosing alveolitis in a Norwegian community / C. Von Plessen, O. Grinde, A. Gulsvik // *Respir. Med.* – 2003. – Vol. 97, № 4. – P. 428-435.

201. Walter, N. Current perspectives on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis / N. Walter, H.R. Collard, T.E. King // *Proc. ATS*. – 2006. – Vol. 3, № 4. – P. 330-338.

202. Wells, A.U. Update in diffuse parenchymal lung disease 2007 / A.U. Wells, C.M. Hogaboam // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 177, № 6. – P. 580-4.

203. Wittram, C. CT-histologic correlation of the ATS/ERS 2002 classification of idiopathic interstitial pneumonias / C. Wittram, E.J. Mark, T.C. Mcloud // *Radiographics*. – 2003. – Vol. 23, № 5. – P. 1057-1071.