

Нейроэндокринная гиперплазия младенцев (обзор современной литературы — 2018)

For cite: Zdorov'e rebenka. 2018;13(4):401-404. doi: 10.22141/2224-0551.13.4.2018.137027

Резюме. Обзор посвящен систематизации современных мировых представлений о пульмональных нейроэндокринных клетках и ассоциированном с их гиперплазией заболевании — нейроэндокринной гиперплазии младенцев. Приведены основы патогенеза, клинические и инструментальные диагностические критерии нейроэндокринной гиперплазии младенцев, дифференциальная диагностика с другими интерстициальными заболеваниями легких у детей раннего возраста. Продемонстрирован алгоритм диагностики, лечение на современном этапе и результаты катamnестического наблюдения за детьми, перенесшими нейроэндокринную гиперплазию.

Ключевые слова: нейроэндокринная гиперплазия; младенцы; интерстициальные заболевания легких; дети

Нейроэндокринная гиперплазия младенцев (*neuroendocrine cell hyperplasia of infancy, NEHI*) — редкое интерстициальное заболевание легких, характеризующееся гиперплазией пульмональных нейроэндокринных клеток, ранним появлением стойкого тахипноэ, гипоксемии, ретракции грудной клетки при дыхании, крепитации наряду с благоприятным течением и спонтанной регрессией симптомов к 24 месяцам жизни.

Пульмональные нейроэндокринные клетки (*pulmonary neuroendocrine cells, PNEC*) считаются наименее изученными. Известно, что гиперплазия PNEC участвует в патогенезе многих заболеваний, однако ее значение пока неизвестно. Пульмональные нейроэндокринные клетки расположены единично в респираторном эпителии (называемые нейроэпителиальными телами, *neuroepithelial bodies, NEBs*), тогда как сгруппированные — в дыхательных путях, часто находятся на бифуркации бронхов или бронхоальвеолярных каналах (каналах Ламберта). PNEC, в отличие от большинства клеток респираторной части легких, иннервируются и имеют микроворсинки, которые выступают в просвет ды-

хательных путей на их апикальной поверхности [1]. Единичные пульмональные нейроэндокринные клетки содержат секреторные гранулы и везикулы с плотной сердцевиной, в которых находятся различные амины и пептиды, включая гастринвысвобождающий пептид (*gastrin-releasing peptide, GRP*), серотонин (*serotonin, 5-HT*), пептид, связанный с геном кальцитонина (*calcitonin gene-related peptide, CGRP*), кальцитонин, субстанцию P, соматостатин, хромогранин А и синаптофизин (*synaptophysin, SYP*). Эти вещества высвобождаются физиологическими стимулами, такими как гипоксия, и многие из них обладают сильными, часто противоположными эффектами, которые еще предстоит выяснить. Десятилетия исследований пульмональных нейроэндокринных клеток показали их регуляторную функцию в легочном кровотоке, контроле бронхиального тонуса, модуляции иммунного ответа, поддержании пула стволовых клеток [2]. Кроме того, выявлен факт физиологической гиперплазии пульмональных нейроэндокринных клеток в легких фетального и неонатального периодов и их участия в дифференцировке, созревании и регенерации лег-

ких новорожденных. Численность PNEC в первый год жизни уменьшается [2]. Ни один другой тип клеток в легких не проявляет такого разнообразия функций.

История открытия NENI. Гиперплазия нейроэндокринных клеток впервые описана в 2005 году в исследовании, включающем 15 младенцев с симптомами интерстициального заболевания легких (*interstitial lung disease, ILD*). У детей на первом году жизни отмечалось стойкое тахипноэ, гипоксемия, ретракция грудной клетки и крепитация. Биопсия легких у 15 детей показала минимальные и неспецифические изменения, несмотря на выраженные клинические симптомы. Изначально синдром описывался как *персистирующее тахипноэ новорожденных*. Последующие исследования показали, что единственным доказанным гистопатологическим изменением в легких было увеличение пульмональных нейроэндокринных клеток. Это открытие было подтверждено окрашиванием бомбезина методом иммуногистохимии с высокоспецифическими антисыворотками [2]. Уточнение патогенеза отразилось на диагнозе. Синдром приобрел название *нейроэндокринная гиперплазия младенцев*.

Патогенез NENI. В патогенезе NENI играет роль гиперплазия PNEC, которая по невыясненным причинам сохраняется у некоторых детей после рождения и является источником дыхательных нарушений. Доказано, что PNEC, продуцируя вазоактивные вещества (бомбезин, кальцитонин и серотонин), способствуют бронхо- и вазоконстрикции, эпителиальной дифференциации и пролиферации мезенхимальных клеток (гладких мышечных клеток и фибробластов), что и определяет клинику заболевания [3].

Эпидемиология. Заболевание возникает спорадически, однако не исключена возможность влияния генетических или экологических факторов, включая вирусные инфекции [6]. Большинство детей, формирующих NENI, рождены в срок и, в отличие от пациентов с бронхолегочной дисплазией и диффузными нарушениями развития легких, не требуют интубации и респираторной поддержки сразу после рождения. Исследователи отмечают несущественное преобладание детей мужского пола.

Клинические критерии. Заболевание начинается с 1–14 месяцев, в среднем с 4 месяцев. Возможен дебют в периоде новорожденности. Предполагаемым триггером нейроэндокринной гиперплазии младенцев может быть острая респираторная вирусная инфекция [6]. У части детей с NENI в перибронхиальных лимфоцитах обнаруживается вирус Эпштейна — Барр [5].

В 100 % случаев NENI манифестирует с тахипноэ (обычно > 60 в 1 минуту), что схоже со многими интерстициальными заболеваниями [5, 6]. У части пациентов к тахипноэ присоединяется кашель (22 %), визинг (33 %), крепитация (44 %). У 89 % детей наблюдаются признаки гипоксии ($SpO_2 < 95$ %). Большинство детей демонстрируют стагнацию фи-

зического развития [5, 6]. Часто диагностируется гастроэзофагеальный рефлюкс. Отметим, что в отличие от альвеолокапиллярной симплификации и бронхолегочной дисплазии для NENI не характерна легочная артериальная гипертензия и какие-либо изменения со стороны сердца.

Дополнительные критерии. Результаты рентгенографии органов грудной клетки обычно малоинформативны. Типичную картину нейроэндокринной гиперплазии младенцев можно обнаружить при высокоразрешающей компьютерной томографии (ВРКТ) легких (рис. 1).

Патогномоничными являются участки затемнения по типу матового стекла в средней доле правого и язычковых сегментах левого легкого, а также паттерн мозаичной перфузии (симптом воздушной ловушки) более чем в 4 долях легких. Плетизмография демонстрирует повышенную функциональную остаточную емкость легких (FRC, z -score > 2), гиперинфляцию и обструкцию периферических отделов дыхательных путей, не имеющую обратного развития после ингаляции сальбутамолом [5].

Наиболее характерным симптомом, отличающим нейроэндокринную гиперплазию младенцев от других интерстициальных заболеваний легких у детей до 2 лет, является нормальная альвеолярная структура без признаков фиброза в биопсийном материале (рис. 2). Подтверждает диагноз иммуногистохимическое исследование, при котором выявляется значительное количество (более 10 %) бомбезинположительных (нейроэндокринных) клеток в стенках респираторных бронхиол [5, 8].

В некоторых случаях наблюдается увеличение перибронхиальных лимфоцитов. Бронхи, бронхиолы и альвеолы не изменены. Воздушность альвеол в субплевральной области часто повышена [9]. Наряду с этим инвазивность биопсии легких обуслови-

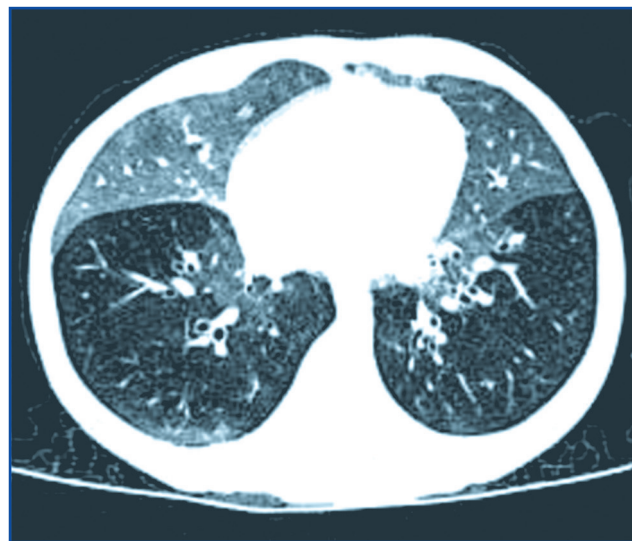


Рисунок 1. Высокоразрешающая компьютерная томография, срез на уровне средней доли правого легкого, язычковых сегментов левого легкого: участки затемнения по типу матового стекла [5]

вадет необходимость четких показаний к ее проведению. Поэтому V.C. Gomes и соавторы разработали алгоритм установки диагноза нейроэндокринной гиперплазии у младенцев, который представлен ниже (рис. 3) [7].

Дифференциальную диагностику нейроэндокринной гиперплазии младенцев обычно проводят с бронхолегочной дисплазией, диффузными нарушениями развития легких, мутацией протеинов сурфактанта, особенно ABCA3, Sp-B, Sp-C [5, 10, 11].

Лечение. Единственным эффективным методом поддерживающей терапии нейроэндокринной ги-

перплазии младенцев является кислородотерапия для предотвращения осложнений гипоксии. Оптимально поддержание $SpO_2 > 93\%$. Лечение пероральными и ингаляционными глюкокортикостероидами, азатиоприном, а также ингаляционными бронходилататорами неэффективно [8, 11].

Прогноз заболевания обычно благоприятный. К 12–24 (в 20 % к 60) месяцам дети перестают быть кислородозависимыми, а клиническая симптоматика исчезает. Вероятно, НЕН может оказывать влияние на развитие легких и формирование некоторых заболеваний. В исследовании H. Lukkarinen et al. у

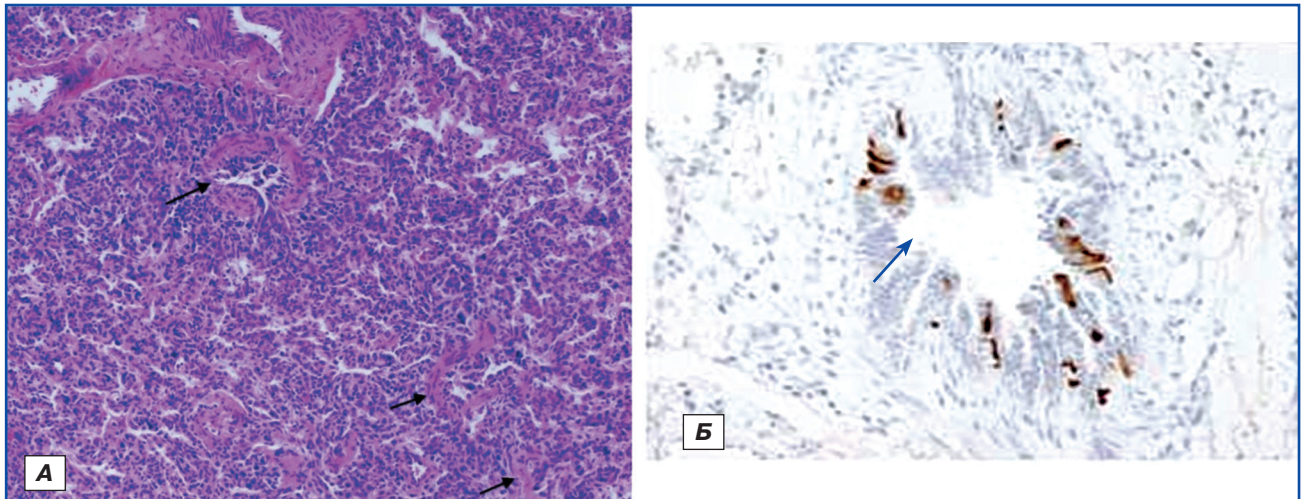


Рисунок 2. Биопсия легочной ткани, срез на уровне легочной паренхимы: А — окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 100$; Б — метод иммуногистохимии окрашиванием бомбезина, увеличение $\times 100$

Примечание: альвеолярные структуры не изменены, стрелками показаны бронхи с гиперплазированными нейроэндокринными клетками [5, 9].



Рисунок 3. Алгоритм диагностики нейроэндокринной гиперплазии младенцев [7]

60 % обстежених пацієнтів в анамнезі формувалась бронхіальна астма [5]. Крім того, до сих пор невідомо, існує чи зв'язок НЕНІ з ідіопатичною дифузною гіперплазією пульмональних нейроендокринних клітин у дорослих, при якій спостерігаються множинні карциноїдні островки та облітеруючий бронхіоліт [11, 13].

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність будь-якого конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

References

1. Song H, Yao E, Lin C, Gacayan R, Chen MH, Chuang PT. Functional characterization of pulmonary neuroendocrine cells in lung development, injury, and tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Oct 23;109(43):17531-6. doi: 10.1073/pnas.1207238109.
2. Braverman NE, D'Agostino MD, Maclean GE. Peroxisome biogenesis disorders: Biological, clinical and pathophysiological perspectives. *Dev Disabil Res Rev*. 2013;17(3):187-96. doi: 10.1002/ddr.1113.
3. Domnik NJ, Cutz E. Pulmonary neuroepithelial bodies as airway sensors: Putative role in the generation of dyspnea. *Curr Opin Pharmacol*. 2011 Jun;11(3):211-7. doi: 10.1016/j.coph.2011.04.003.
4. Deterding R. Evaluating infants and children with interstitial lung disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007 Jun;28(3):333-41. doi: 10.1055/s-2007-981654.
5. Cutz E, Yeger H, Pan J. Pulmonary neuroendocrine cell system in pediatric lung disease—recent advances. *Pediatr Dev Pathol*. 2007 Nov-Dec;10(6):419-35. doi: 10.2350/07-04-0267.1.
6. Lukkarinen H, Pelkonen A, Lohi J, et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a prospective follow-up of nine children. *Arch Dis Child*. 2013 Feb;98(2):141-4. doi: 10.1136/archdischild-2012-302115.
7. Gomes VC, Silva MC, Maia Filho JH, et al. Diagnostic criteria and follow-up in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: a case series. *J Bras Pneumol*. 2013 Sep-Oct;39(5):569-78. doi: 10.1590/S1806-37132013000500007.
8. Kuznetsova AA, Pakhomova AA, Petrova SI, Peshekhonova YuV. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2016;7(2):170-175. doi: 10.17816/PED72170-175. (in Russian).
9. Jiramethee N, Erasmus D, Noguee L, Khoo A. Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia Associated with Surfactant Protein C Gene Mutation. *Case Rep Pulmonol*. 2017;2017:9541419. doi: 10.1155/2017/9541419.
10. Carr LL, Kern JA, Deutsch GH. Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia and Neuroendocrine Hyperplasia of Infancy. *Clin Chest Med*. 2016 Sep;37(3):579-87. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.018.
11. Nevel RJ, Garnett ET, Schaudies DA, Young LR. Growth trajectories and oxygen use in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy. *Pediatr Pulmonol*. 2018 May;53(5):656-663. doi: 10.1002/ppul.23958.
12. Houin PR, Deterding RR, Young LR. Exacerbations in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy are characterized by increased air trapping. *Pediatr Pulmonol*. 2016 Mar;51(3):E9-12. doi: 10.1002/ppul.23347.
13. Caimmi S, Licari A, Caimmi D, et al. Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy: an unusual cause of hypoxemia in children. *Ital J Pediatr*. 2016 Sep 15;42(1):84. doi: 10.1186/s13052-016-0295-y.

Получено 30.04.2018 ■

Логвинова О.Л.^{1,2}

¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

²КЗОЗ «Обласна дитяча клінічна лікарня», обласний центр діагностики та лікування бронхолегеневої дисплазії у дітей, м. Харків, Україна

Нейроендокринна гіперплазія немовлят (огляд сучасної літератури — 2018)

Резюме. Огляд присвячений систематизації сучасних світових уявлень про легеневі нейроендокринні клітини та пов'язане із їх гіперплазією захворювання — нейроендокринну гіперплазію немовлят. У статті представлені основні патогенезу, клінічні та інструментальні діагностичні критерії, диференціальна діагностика з іншими інтерсти-

ціальними захворюваннями легень у дітей раннього віку. Поданий алгоритм діагностики, лікування на сучасній стадії та результати катамнестичного спостереження за дітьми, що перенесли нейроендокринну гіперплазію.

Ключові слова: нейроендокринна гіперплазія; немовлята; інтерстиціальні захворювання легень; діти

O.L. Logvinova^{1,2}

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Regional Children's Clinical Hospital, Regional Center for the Diagnosis and Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia in Children, Kharkiv, Ukraine

Neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (review of modern literature — 2018)

Abstract. The review deals with the systematization of modern world ideas about pulmonary neuroendocrine cells and a disease associated with their hyperplasia — neuroendocrine hyperplasia in infants. The pathogenesis, clinical and instrumental diagnostic criteria are presented, as well as differential diagnosis of neuroendocrine hyperplasia of infancy and other

interstitial diseases of the lungs in young children. An algorithm for the diagnosis, treatment at the present stage and the results of catamnestic observation of children suffered from neuroendocrine hyperplasia has been demonstrated.

Keywords: neuroendocrine cell hyperplasia; infants; interstitial lungs diseases; children