



УДК 616.24-002.16-053.2-07-08(048.8)

DOI: 10.22141/2224-0551.13.6.2018.143164

Логвинова О.А.^{1,2}, Гончарь М.А.¹¹Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина²КУЗ «Областная детская клиническая больница», Областной центр диагностики и лечения бронхолегочной дисплазии у детей, г. Харьков, Украина

Легочный интерстициальный гликогеноз: самостоятельная нозологическая форма или морфологическое проявление спектра интерстициальных заболеваний легких у младенцев?

For cite: Zdorov'e rebenka. 2018;13(6):585-587. doi: 10.22141/2224-0551.13.5.2018.143164

Резюме. В статье представлен современный взгляд на проблему легочного интерстициального гликогеноза; описана характерная клиническая и морфологическая картина заболевания; открыт вопрос этиологии заболевания и возможности существования легочного интерстициального гликогеноза как самостоятельной нозологической формы. Авторы осветили современные методы диагностики и лечения, а также перспективы изучения состояния в мировом научном сообществе.

Ключевые слова: легочный интерстициальный гликогеноз; младенцы; интерстициальные заболевания легких; дети

Введение

Согласно классификации интерстициальных заболеваний легких, представленной Американским торакальным обществом в 2013 году, легочный интерстициальный гликогеноз (*pulmonary interstitial glycogenosis* — PIG) относится к специфическим статусам неопределенной и недостаточно определенной этиологии и подразделяется на первичный и ассоциированный с другими легочными состояниями. Пока достоверно неизвестно, можно ли считать первичный легочный интерстициальный гликогеноз самостоятельной нозологической формой, так как ни генетические маркеры, ни другие этиологические факторы пока не известны, а диагноз устанавливается только по морфологической картине. Другие врожденные заболевания легких и сердца также ассоциированы с накоплением гликогена в пульмональном интерстиции, что наводит на мысль о врожденных метаболических нарушениях, характерных для определенной категории младенцев. Тем не менее накопление клинического и патанатомического материала открывает перспективу скорого выявления причины данного состояния.

Первичный легочный интерстициальный гликогеноз — редкое интерстициальное заболевание младенцев, характеризующееся аномальным накоплением гликогена в клетках интерстиция легкого, появлением респираторного дистресс-синдрома у новорожденного после периода относительного благополучия, развитием стойкого тахипноэ и относительно благоприятным прогнозом заболевания [1]. А.М. Canakis и его коллеги в 2002 году впервые описали новую форму детского интерстициального заболевания легких у семи новорожденных, имевших респираторное расстройство в первые дни жизни. Болезнь была названа легочным интерстициальным гликогенозом на основании обнаружения гликоген-нагруженных мезенхимальных клеток в легочном интерстиции. Ученые предположили аномалию цитодифференцирования клеток легочного интерстиция, включая мезенхимальные клетки [2]. Шесть из семи наблюдаемых младенцев имели благоприятный исход заболевания. В 3 случаях хорошая выживаемость в шестилетнем возрасте была признаком клинического и рентгенологического улучшения. Один ребенок умер от осложне-

© «Здоров'я дитини» / «Здоровье ребенка» / «Child's Health» («Zdorov'e rebenka»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для корреспонденции: Логвинова Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 1 и неонатологии, Харьковский национальный медицинский университет, пр. Науки, 4, г. Харьков, 61022, Украина; e-mail: olga.logvinova25@gmail.com; конт. тел.: +38(097) 378-33-44.

For correspondence: Olga Logvinova, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 1 and neonatology, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: olga.logvinova25@gmail.com; phone: +38(097) 378-33-44.

ний, характерных для преждевременно рожденного ребенка и бронхолегочной дисплазии.

Впоследствии легочный интерстициальный гликогеноз наблюдался у детей с респираторным дистресс-синдромом, синдромом аспирации меконием и легочной артериальной гипертензией, а также врожденными поражениями легких [3]. Клиническая картина варьировалась от персистирующего тахипноэ новорожденных до рефрактерной легочной гипертензии и дыхательной недостаточности. Небольшое число наблюдений свидетельствовало об улучшении состояния на фоне применения глюкокортикостероидов в низких дозах с хорошим долгосрочным прогнозом [4].

Несмотря на накопленный клинический опыт и описания патоморфологической картины, *PIG* остается гистологическим дескриптором неизвестной этиологии.

Эпидемиология

Легочный интерстициальный гликогеноз — заболевание редкое. Однако с учетом его относительно недавнего описания и того факта, что данное заболевание диагностируется только при биопсии легких в течение первых нескольких месяцев жизни, оно может быть недодиагностированным.

Этиопатогенез

Как отмечалось, причина *PIG* остается неясной. Легочный интерстициальный гликогеноз обусловлен аномальным накоплением гликогена в интерстиции легкого, что приводит к его утолщению и затрудняет диффузию газов через альвеолокапиллярную мембрану. Накопление гликогена также наблюдается и при других интерстициальных заболеваниях легких, особенно ассоциированных с альвеолярной симплификацией (alveolar simplification — AGAs) [5]. В 2017 году было сообщено о 28 случаях *PIG*, связанных со спектром заболеваний легких и сердечно-сосудистой системы, включая легочную артериальную гипертензию с AGAs и без нее ($n = 9$), врожденные пороки сердца ($n = 4$), нейроэндокринную гиперплазию младенцев ($n = 5$), врожденную мальформацию дыхательных путей легких ($n = 5$), врожденную лобарную эмфизему ($n = 4$) и синдром Нунан ($n = 1$). Во всех случаях *PIG* был подтвержден Шифф-положительным окрашиванием цитоплазмы, положительной иммунной реакцией для виментина и позитивными данными электронной микроскопии [1], что подтверждает вероятность ассоциации легочного интерстициального гликогеноза с другими заболеваниями.

Выявление *PIG* у близнецов дает основание предполагать генетическую предрасположенность к данному заболеванию [1, 4].

Клиника

Основными симптомами заболевания являются респираторный дистресс-синдром (РДС), не отличающийся от РДС при других респираторных расстройствах новорожденных. Некоторой особенностью можно считать появление респираторных симптомов спустя не-

сколько часов, иногда — дней или недель после рождения. При легочном интерстициальном гликогенозе РДС часто сопровождается легочной артериальной гипертензией и тяжелой дыхательной недостаточностью [7].

Дополнительные методы диагностики и их интерпретация

Типичные исследования, проводимые для неинвазивной диагностики интерстициального заболевания легких, а именно рентгенография органов грудной клетки, высокоразрешающая компьютерная томография легких и бронхоскопическое исследование с бронхоальвеолярным лаважем обычно малоинформативны. Рентгенологическая картина варьирует от локальной инфильтрации легких до визуализации «матового стекла» по всей поверхности легких [6].

Биопсия легких является золотым стандартом диагностики легочного интерстициального гликогеноза и обычно выявляет фокальное или диффузное расширение альвеолярных перегородок за счет веретенообразных клеток с бледной цитоплазмой, которые при электронной микроскопии представляют собой слабодифференцированные мезенхимальные клетки, содержащие большое количество монопартикулярного гликогена (рис. 1). Диффузная экспрессия виментина и фокальная активность актина в этих гладкомышечных клетках дают основание предполагать фенотип примитивных фибробластов [4].

Лечение

Оптимальное питание для адекватного роста и профилактики респираторных инфекций имеют важное значение для прогноза заболевания. Эффективным методом терапии легочного интерстициального гликогеноза является респираторная поддержка для предотвращения осложнений гипоксии. Оптимальным является поддержание $SpO_2 > 93\%$. Стероидная терапия в

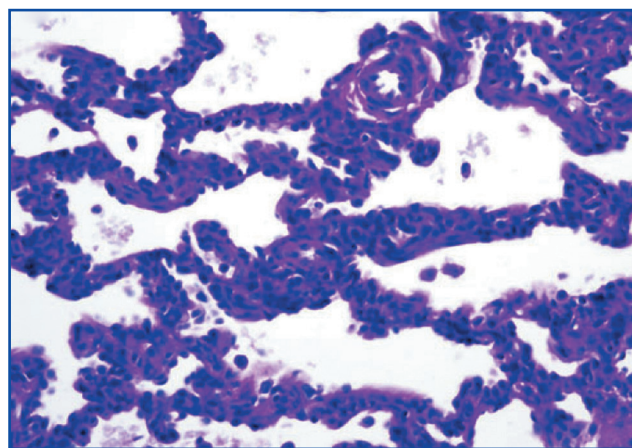


Рисунок 1. Микропрепарат легочного интерстиция ребенка 13 дней, полученный в результате интраоперационной биопсии легких. Мазок окрашен фуксиносернистой кислотой (реактив Шиффа), увеличение $\times 40$ раз. Заключение: утолщение септальной перегородки. Аккумуляция гликогена в клетках интерстиция. Гипертрофия медиа легочных артерий [7]

лечении детей с *PIG* показала позитивные результаты. Преднизолон назначался перорально или внутривенно в дозе 1–2 мг/кг/сутки до клинического улучшения состояния, затем доза постепенно снижалась [1, 6, 7].

Прогноз

Прогноз первичного *PIG* благоприятный. Обычно наступают клиническое улучшение и полное исчезновение симптомов до 6 месяцев жизни. Однако следует проявлять осторожность перед тем, как делать выводы о прогнозе *PIG*, особенно если он ассоциирован с альвеолярной симплификацией. Кроме того, при *PIG*, ассоциированном с другими состояниями, клинику и течение определяет коморбидный фон [1, 7].

Выводы

Таким образом, легочный интерстициальный гликоген — редкое интерстициальное состояние новорожденных, характеризующееся аномальным накоплением гликогена в интерстиции легкого, что приводит к его утолщению и затрудняет диффузию газов через альвеолокапиллярную мембрану. Наравне с этим этиология состояния пока неизвестна, и не исключена возможность врожденных метаболических расстройств, определяющих аномальное накопление гликогена. Подтверждением этому являются клинические описания альвеолярной симплификации, врожденных заболеваний легких и сердца, ассоциированных с *PIG*. Респираторный дистресс-синдром новорожденных — характерная картина манифестации состояния, возникающая через несколько часов, дней и даже недель после рождения, часто сопровождающаяся легочной артериальной гипертензией. Прогноз первичного легочного интерстициального гликогенеза обычно благоприятный. Однако при *PIG*, ассоциированном с другими состояниями, течение определяет коморбидный фон.

Отметим, что перспективы исследований легочного интерстициального гликогенеза направлены на многоцентровое сотрудничество для создания регистра пациентов с редкими интерстициальными заболеваниями легких, что позволит врачам и исследователям иметь более широкое информационное поле для принятия решений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

References

1. Cutz E, Chami R, Dell S, Langer J, Manson D. Pulmonary interstitial glycogenosis associated with a spectrum of neonatal pulmonary disorders. *Hum Pathol.* 2017 Oct;68:154-165. doi: 10.1016/j.humpath.2017.06.026.
2. Canakis AM, Cutz E, Manson D, O'Brodovich H. Pulmonary interstitial glycogenosis: a new variant of neonatal interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jun 1;165(11):1557-65. doi: 10.1164/rccm.2105139.
3. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Dec 1;176(11):1120-8. doi: 10.1164/rccm.200703-393OC.
4. Gail H, Young LR. Lipofibroblast Phenotype in Pulmonary Interstitial Glycogenosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Mar 15;193(6):694-6. doi: 10.1164/rccm.201509-1809LE.
5. Castillo M, Vade A, Lim-Dunham JE, Masuda E, Massarani-Wafai R. Pulmonary interstitial glycogenosis in the setting of lung growth abnormality: radiographic and pathologic correlation. *Pediatr Radiol.* 2010 Sep;40(9):1562-5. doi: 10.1007/s00247-010-1670-2.
6. Deutsch GH, Young LR. Histologic resolution of pulmonary interstitial glycogenosis. *Pediatr Dev Pathol.* 2009 Nov-Dec;12(6):475-80. doi: 10.2350/08-12-0575.1.
7. Radman MR, Goldhoff P, Jones KD, et al. Pulmonary Interstitial Glycogenosis: An Unrecognized Etiology of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Congenital Heart Disease? *Pediatr Cardiol.* 2013 Jun;34(5):1254-7. doi: 10.1007/s00246-012-0371-z.

Получено 14.06.2018

Логвінова О.Л.^{1,2}, Гончарь М.О.¹

¹Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

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

Легеневий інтерстиціальний глікогеноз: самостійна нозологічна форма або морфологічний прояв спектра інтерстиціальних захворювань легень у немовлят?

Резюме. У статті поданий сучасний погляд на проблему легеневого інтерстиціального глікогенозу; описана характерна клінічна і морфологічна картина захворювання; відкрите питання етіології захворювання і можливості наявності легеневого інтерстиціального глікогенозу як само-

стійної нозологічної форми. Автори висвітлили сучасні методи діагностики і лікування, а також перспективи вивчення стану у світовому науковому співтоваристві.

Ключові слова: легеневий інтерстиціальний глікогеноз; немовлята; інтерстиціальні захворювання легень; діти

O.L. Logvinova^{1,2}, M.A. Gonchar¹

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

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

Pulmonary interstitial glycogenosis: an independent disease or morphological manifestation of the spectrum of interstitial lung diseases in infants?

Abstract. The article presents a modern view on the problem of pulmonary interstitial glycogenosis, describes a typical clinical and morphological picture of the disease, and considers the disease etiology and the possibility of pulmonary interstitial glycogenosis to be as an independent form. The authors pre-

sented methods of modern diagnostics and treatment, as well as perspectives of studying this pathological condition in the world scientific community.

Keywords: pulmonary interstitial glycogenosis; infants; interstitial lungs diseases; children