

УДК:6/6.24-002.16/.17-007.15-039.42-053.2(048.8)

**Е.Н. Охотникова, Т.Н. Ткачева, О.И. Горбатюк**

## **Интерстициальные заболевания легких у детей (обзор иностранной литературы)**

### **Часть 3. Обследование детей с подозрением на ИЗЛ, а также принципы их лечения**

Национальна академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.4(76):18-24; doi10.15574/SP.2016.76.18

*Обзор посвящен достижениям детской пульмонологии за последние 10 лет. Приводится информация о классификации интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ) у детей, о подходах к диагностике, клинической картине и тактике лечения некоторых нозологических единиц. Особое внимание уделяется новым клиническим формам, характерным для детей младше двух лет. Статья состоит из трёх частей. В 1-й ее части даются классификационные подходы и описываются отдельные нозологические единицы ИЗЛ, которые встречаются преимущественно у младенцев; 2-я часть посвящена заболеваниям детей старшего возраста (от 2-х до 18 лет), в клинике которых имеется хронический легочной паренхиматозный процесс; в 3-й части приводится информация о методах и подходах к диагностике, а также стратегия лечения.*

**Ключевые слова:** интерстициальные заболевания легких, дети, классификация, диагностика, лечение.

Все дети с подозрением на ИЗЛ, которые отвечают критериям chILDs, должны быть поэтапно обследованы.

#### **Этапы диагностического исследования [5,13]:**

##### **1. Определить наличие ИЗЛ, оценить степень и тяжесть заболевания:**

- рентгенография грудной клетки, КТВР;
- легочные функциональные тесты: спирометрия, пульсоксиметрия, газы артериальной крови (в покое, во сне, и при физической нагрузке), тест с 6-минутной ходьбой, диффузионный тест, кривая давление-объем, специальные исследования функции легких для новорожденных;
- ЭКГ, Эхо-КГ.

##### **2. Определение этиологии заболевания среди причинно-известных форм ИЗЛ:**

- иммунологические исследования (ВИЧ, Ig всех классов, кожные тесты для исключения гиперсенситивного пневмонита, Т- и В-лимфоциты, компоненты системы комплемента и другие маркеры);
- с целью исключения аспираций — рентгенологическое исследование глотки и желудка с барием, Рн-метрия желудка.

##### **3. Выявление первичных форм ИЗЛ:**

- неинвазивные методы: ANA, ANCA, антитела к базальной мембране эпителия клубочков почек и альвеол легких, скрининг преципитирующих антител, ангиотензин-превращающий фермент, скрининг инфекционных заболеваний (бактериальная культура, титр антител класса G,M,A, кожные тесты), генетическое тестирование с целью выявления недостаточности белков сурфактанта, скрининг крови и мочи на аминокислоты;
- инвазивные: катетеризация сердца, бронхопульмональный лаваж, трахеобронхиальная биопсия, транс-торакальная биопсия.

#### **Визуализирующие исследования [2,13]**

**Рентгенография** — первичное исследование, которое необходимо выполнить у детей с подозрением на chILDs. Оно редко приводит к конкретному диагнозу, но часто может быть полезным для исключения заболеваний, которые клинически могут вписываться (имитировать) в chILDs.

**Компьютерная томография** органов грудной клетки определяет наличие, степень, паттерн заболевания легких.

Она может помочь определению места проведения биопсии, контролю течения заболевания. Радиационная доза подбирается с учетом неонатального и младенческого разрешения. КТ высокого разрешения (КТВР) снижает радиационную нагрузку, обеспечивая высокое разрешение. В очень многих случаях КТ у новорожденных может быть трудно осуществима. До настоящего момента не для всех chILDs существуют хорошо определяемые диагностические КТ-критерии.

У новорожденных информативность проведенного КТВР изначально была ограничена наличием двигательных артефактов из-за высокой частоты дыхания. Проблему смогли преодолеть путем применения метода, известного как контролируемая вентилицией КТВР (CV-HRCT). Эта техника предусматривает седацию ребенка с последующей гипервентиляцией с положительным давлением через маску, в результате чего возникают краткие респираторные паузы. Уменьшение двигательных артефактов КТВР-изображения можно получить в одном из двух режимов — полной инфляции или в конце вдоха. У пациентов, которые могут выполнять команды врача, сканирование на вдохе и выдохе помогает обнаружить «воздушные ловушки». У детей, которые плохо сотрудничают с врачом, того же самого можно достичь сканированием в положении лежа на противоположном боку.

В недавнем обследовании 20 детей с ИЗЛ, у которых диагноз был подтвержден биопсией легких, Linch и соавт. обнаружили, что только в 56% случаев по результатам КТВР первичный диагноз оказался верным. Заболевания были классифицированы по 5-ти группам за доминирующими признаками КТВР: *гиперпрозрачность* (облитерирующий бронхолит или бронхоцентрический гранулематоз), *утолщение альвеолярных перегородок* (лимфангиоматоз, гемангиоматоз, микролитиаз), *симптом «матового стекла»* (десквамативная, лимфоцитарная и неспецифическая интерстициальные пневмонии), *легочные кисты и узелки* (гистиоцитоз), *консолидация* (аспирация, облитерирующий бронхолит с консолидирующей пневмонией). Опыт проведения КТВР у детей с SP-C- мутацией показывает, что для этой патологии были характерны изменения в большей части паренхимы легкого в форме симптома «матового стекла», фиброзных изменений и мелких кист.

Таблица 1

**Шкала тяжести болезни**

Степень	Симптомы	SaO <sub>2</sub> <90% при нагрузке и во время сна	SaO <sub>2</sub> <90% во время отдыха	Легочная гипертензия
1	нет	нет	нет	нет
2	да	нет	нет	нет
3	да	да	нет	нет
4	да	да	да	нет
5	да	да	да	да

Таблица 2

**Исследования крови, необходимые для обследования ребенка с ИЗЛ**

Тест	Заболевание	Комментарии
Сыворотка KL-6	NEH1, дефицит белков сурфактанта	Нормальные уровни – NEH1. Повышенные – дефицит белков сурфактанта
Sp-B, Sp-C, ABCA3 гены	Дефицит белков сурфактанта	Выявляемый у большинства детей с ИЗЛ, если нет экстрапульмональных особенностей или другой явной болезни
Ангиотензин-превращающий фермент	Саркоидоз	Если есть экстрапульмональные особенности
Антинейтрофильные цитоплазматические антитела	Грануломатоз Вегенера или другие васкулиты	Если вовлечены верхние дыхательные пути, страдают почки или есть легочное кровотечение
Птичьи или <i>Micropolyspora faeni</i> преципитаты	Гиперсенситивный пульмонит	КТ может подсказать этот диагноз
Серологические исследования к вирусам или микоплазме	Облитерирующий бронхолит	Не характерен для ИЗЛ, но КТ-картина может вводить в заблуждение из-за схожести
Иммунологические исследования, включая ВИЧ	Лимфопролиферативный синдром, включая фолликулярный бронхолит	Также выполняется, если ИЗЛ оказывается оппортунистической инфекцией
Аутоантитела	СКВ, ревматоидные заболевания, склеродермия и другие коллагеновые заболевания	Если есть экстрапульмональные особенности и патология почек
GM-CSF исследование (сывороточные ауто-антитела, генетическое исследование рецептора)	Некоторые варианты легочного альвеолярного протеиноза	У детей были описаны взрослые варианты с ответом на GM-CSF

**Наиболее частые КТ-признаки интерстициальных заболеваний [2]:**

- Усиление рисунка за счет интерстициального, пери-бронхиального фиброза.
- Возникновение тракционных бронхоэктазов.
- Мелкоочаговые уплотнения легочной ткани, связанные с гранулематозными изменениями интерстиция.
- Участки повышенной воздушности, мелкие кисты (1–4 см), которые представляют собой расширенные респираторные бронхиолы.
- Участки «матового стекла», при прогрессировании – признаки формирования «сотового легкого».
- Изменения неоднородные и локализованы преимущественно в периферических и базальных отделах, обычно двухсторонние.
- Утолщение плевры, субплевральные наслоения.

Однако для большинства пациентов с chILDs КТВР часто не является окончательным диагностическим исследованием.

**Оценка тяжести заболевания [5,13]**

Первым шагом в диагностическом поиске является подтверждение интерстициального повреждения имеющихся клинических проявлений ИЗЛ. На следующем этапе необходимо определить тяжесть заболевания, а в дальнейшем провести остальные запланированные исследования, чтобы определить верный диагноз и предложить соответствующее лечение. Тяжесть заболевания определяют по шкале, в основе которой лежит наличие или отсутствие симптомов chILDs, легочной гипертензии и уровня сатурации крови (табл. 1). Она требует проведения пульсоксиметрии (как минимум, в течение ночи) и выполнения Эхо-КГ. Шкала не включает выполнения

легочных функциональных тестов, но их нужно выполнять у старших детей.

**Эхо-КГ [2]**

Этот тест может использоваться для исключения кардиологических проблем, которые мимикрируют под chILD, таких как ВПС с шунтом слева направо. Согласно руководству АТО по ведению детей с ИЗЛ (2013), Эхо-КГ должна быть частью первичного обследования для исключения ВПС и легочной гипертензии. Эта рекомендация основана на опыте многих исследований, которые выявляли сердечные и сосудистые аномалии методом Эхо-КГ у 9% детей, имеющих ILD. Развитие легочной гипертензии является признаком плохого прогноза.

**Легочные функциональные тесты [2,13]**

Традиционные респираторные функциональные тесты у старших детей (старше 6-ти лет) с паренхиматозными заболеваниями легких имеют преимущественно рестриктивные нарушения. Наблюдаются уменьшение жизненной емкости легкого (VC), объема форсированной жизненной емкости (FVC) и, в меньшей степени, изменяется форсированный экспираторный объем на первой секунде (FEV<sub>1</sub>) (только при значительных снижениях VC и/или FVC), что сочетается с нормальным или повышенным соотношением FEV<sub>1</sub>/FVC (индекс Тиффно). Но, несмотря на то, что тотальная легочная емкость (TLC) может быть уменьшена, функциональная остаточная емкость (FRS) и остаточный объем (RV) часто бывают нормальными или увеличенными, в результате чего увеличивается соотношение FRC/TLC и RV/TLC. Последнее подтверждает наличие «воздушных ловушек».

Кривая давление-объем у пациентов с ИЗЛ часто смещена книзу, с увеличением давления отдачи к максималь-

ной инспираторной плотности, что характерно для рестриктивных нарушений. Также отмечается снижение *диффузионной способности СО*.

Дыхательные функциональные тесты для новорожденных могут применяться не только для оценки тяжести заболевания, но и для контроля ответа организма ребенка на проводимое лечение. Последние исследования показывают целесообразность проведения этих тестов у новорожденных с chILDs. Они могут выявлять функциональные паттерны, которые отличны при разных заболеваниях легких и коррелируют с радиологическими и гистологическими признаками.

У больных со среднетяжелой формой заболевания наблюдается нормооксия по данным пульсоксиметрии, но они могут десатурироваться при выполнении физической нагрузки или во время сна. Пациенты с более тяжелым состоянием могут иметь гипоксию и в спокойном состоянии.

#### Определение этиологии [4,5,7]

В большинстве случаев с первым шагом обследования ребенка параллельно выполняются гематологические тесты с целью поиска этиологии заболевания, вначале неинвазивными методами. Возможные тесты перечислены в табл. 2. В зависимости от степени клинической срочности, если есть возможность подождать результатов некоторых обследований, то некоторые другие тесты могут оказаться не нужными. Например, положительные результаты генетического тестирования на наличие дефицита белков сурфактанта могут устранить необходимость проведения некоторых дальнейших исследований.

Следующим шагом в диагностическом поиске является выполнение фибробронхоскопии или переход непосредственно к легочной биопсии.

#### Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) [3]

У детей, как и у взрослых, БАЛ сейчас выполняется как обычная процедура для сбора образцов клеток и биохимических компонентов альвеолярного содержимого.

Современные исследования установили нормальные показатели БАЛ у детей. В большинстве исследований нормальные значения БАЛ у детей были схожи с показателями взрослых.

#### Показания к исследованию БАЛ:

1. У пациентов с подозрением на инфекционный процесс: — положительная культура или микробиологические тесты;

— положительные вирусные цитологические тесты.

2. У всех пациентов:

— поиск гемосидерин-содержащих макрофагов: синдром альвеолярного кровотечения;

— поиск PAS-положительного гранулярного материала в клетках, что характерно для альвеолярного протеиноза (рассматривают мутацию дисфункции сурфактанта или связанные с GM-CSF нарушениями);

— поиск интрацитоплазматических телец с пенталоминными включениями (методом электронной микроскопии) или положительных CD-1a лимфоцитов, характерных для легочного гистиоцитоза (методом иммуногистохимии).

#### Нормальные показатели БАЛ:

Альвеолярные макрофаги >85%.

Лимфоциты >10–15%.

Нейтрофилы <3%.

Эозинофилы <1%.

Клетки плоского эпителия <2%.

Клетки реснитчатого эпителия <3%.

Наиболее частым показанием к проведению БАЛ у детей было *выявление инфекций* у иммунокомпрометированных пациентов. Инфекционные агенты у этих детей обнаруживались в 47% случаев по данным восьми исследований у детей с иммунодефицитом, но без СПИДа (117 из 249). В последнем случае уровень инфекций достигал 77% (134 из 174 пациентов) в пяти исследованиях. Бронхоальвеолярный лаваж также используется у детей с нормальной иммунной системой. Хотя эта процедура часто не дает ответа на вопрос, являются ли эти извлеченные микроорганизмы проявлением инфекционного процесса, колонизации или контаминации.

Обнаружение макрофагов, содержащих липиды, является признаком *аспирационного синдрома*. Однако эта находка есть значимым признаком аспирации, но не специфичным, так как при некоторых травмах легких могут высвободиться липиды из поврежденных клеточных мембран. Хотя определение специфических белков молока в альвеолярных макрофагах было бы более чувствительным и специфичным для аспирации, но полученные результаты в исследовании роли аспирационного синдрома в формировании ИЗЛ у новорожденных не были столь обещающими.

Поиск гемосидерин-содержащих макрофагов используется в определении *альвеолярных геморрагий*. Однако, аналогично с липидами, гемосидерин-содержащие макрофаги могут быть чувствительными признаками для альвеолярных геморрагий, но неспецифичными. В работах Epstein и соавт. показано, что гемосидерин-содержащие макрофаги появляются к третьему дню, пик приходится на конец недели, и сохраняются в небольшом количестве в течение двух месяцев после единичного эпизода.

Бронхоальвеолярный лаваж был использован также для диагностики *альвеолярного протеиноза, лизосомальных болезней накопления, гистиоцитоза и недостаточности белков сурфактанта*.

Fen и соавт. показали, что БАЛ у детей с нормальной иммунной системой и с ИЗЛ помог установить диагноз только в 5 случаях из 29: аспирация была выявлена в трех и инфекция — в двух случаях. Присутствие лимфоцитов, нейтрофилов или эозинофилов сузило дифференциальный диагноз у 15 человек. Исправить диагноз стало возможным у восьмерых пациентов. Эти результаты подтверждают, что БАЛ предоставляет полезную информацию у детей с ИЗЛ, но его способность выявлять первичные нарушения ограничена.

Бронхоальвеолярный лаваж может быть использован для исследования механизмов заболевания. Clement и соавт. продемонстрировали, что БАЛ у детей с ИЗЛ содержит увеличенное количество кислородных метаболитов, освобождаемых альвеолярными макрофагами, и увеличенное количество инсулиноподобного связывающего фактора роста 2. Rhonchetti и соавт. сообщили об увеличении количества пенистых макрофагов и увеличении фибронектина, гиалуроновой кислоты и альбумина на ранних стадиях болезни, возрастании численности лимфоцитов — на поздних стадиях.

Эти исследования показывают, что при chILD легочная травма может частично возникать из-за кислородного повреждения и что в БАЛ могут быть выявлены определенные профибротические составляющие. Есть необходимость продолжить эти исследования, которые помогут определить, являются ли эти показатели предикторами фиброза.

У детей с саркоидозом Chadelat и соавт. нашли, что БАЛ содержала большое количество лимфоцитов с ростом соотношения CD4/CD8, что альвеолярные мак-

рофаги обладают повышенной способностью высвободить перекиси, и этот эффект уменьшается после назначения кортикостероидов. В последующих исследованиях в той же группе пациентов была обнаружена в БАЛ различной степени выраженности экспрессия IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, TGF- $\beta$ , что не отмечалось в контрольной группе.

Finally и соавт. у детей с гиперсенситивным пневмонитом обнаружили увеличение количества лимфоцитов в БАЛ. В отличие от взрослых, не было выявлено разницы в соотношении CD4/CD8 между детьми с гиперсенситивным пневмонитом и без него, но было обнаружено увеличение экспрессии человеческого лейкоцитарного DR-антигена и подъем натуральных киллеров у большинства пациентов. Эти исследования предположили, что клеточный и цитокиновый профили БАЛ могут помочь в оценке остроты и тяжести легочного процесса. Однако прогностическое значение этих БАЛ-компонентов нуждается в дальнейшей проверке.

**Возможная интерпретация клеточного содержимого БАЛ**

**Нейтрофилы:**

- инфекция нижних дыхательных путей (пневмония, бронхит, бронхоэктазы);
- аспирационный синдром;
- диффузные альвеолярные повреждения /ОРДС.

**Эозинофилы:**

- лекарственно-индуцируемые ДЗЛ;
- эозинофильные легочные болезни;
- синдром Чарга—Стросса;
- астма;
- аллергический бронхопульмональный микоз;
- паразитарная болезнь;
- грибковые болезни.

**Липид-содержащие макрофаги:**

- предположительно, но без доказательств, аспирация.

**Лимфоциты:**

- доминируют CD4<sup>+</sup>-клетки — саркоидоз;
- доминируют CD8<sup>+</sup>-клетки — легочной гистиоцитоз,

ЭАА, лекарственно-индуцированная ДЗЛ, коллагенозы.

**Разные находки:**

Клетки, типичные для болезни Ниманна—Пика.

*Сокращения:*

ОРДС — острый РДС

GM-CSF — гранулоцито-макрофагальный колониестимулирующий фактор

PAS-periodic acid-Schiff

**Генетическое тестирование [2].** У детей с chILDs могут быть выявлены некоторые моногенные нарушения. Генетическое тестирование обычно проводят в том случае, если у пациента имеются клинические, радиологические, гистопатологические признаки генетических поломок.

Приоритетность, с которой гены должны быть проанализированы, зависит от следующих характеристик: давности заболевания, типа наследования, наличия внелегоч-

ных проявлений. Признаки тяжелой гипоксемии, респираторной недостаточности и легочной гипертензии у новорожденных могут быть результатом альвеоло-капиллярной дисплазии с аномальным расположением легочных вен (ACD-MPV) или мутации SFTPB, ABCA3 и, возможно, SFTPC. У новорожденных с ACD-MPV также могут быть обнаружены сердечные, гастроинтестинальные и урогенитальные мальформации.

Существует другой генетический фенотип, который может проявляться либо как диффузное легочное неонатальное заболевание, либо неспецифическими респираторными симптомами в более старшем возрасте, и манифестировать гипотиреозом и/или неврологическими симптомами (хотя они могут не проявляться в неонатальном периоде). Этот фенотип появляется в результате мутации гена в одной из аллелей NKX2.1. У младенцев и детей дошкольного возраста отставание в развитии, патологические признаки легочного протеиноза могут быть следствием мутации в обеих аллелях генов CSFF2RA, CSF2RB, кодирующих альфа-и/или бета-субъединицы рецептора для GM-CSF. Генетическое тестирование редко бывает опасным и может быть проведено для определения точного диагноза. Это позволит избежать ненужных инвазивных процедур и хирургических вмешательств, а также предоставит важную прогностическую информацию для семьи и врача. Однако степень чувствительности и специфичности генетических исследований у детей с chILDs не была достаточно изучена, и поэтому ложно-положительные и ложно-отрицательные результаты могут быть, хотя в общей выборке их частота низкая.

**Легочная биопсия [2,5]**

Проведение легочной биопсии с целью установки точного диагноза необходимо для большинства видов chILD.

В настоящее время «золотым стандартом» для получения адекватных тканевых образцов является трансторакальный подход, либо путем открытой легочной биопсии (OLB), либо путем видеоторакоскопии (VATS). Образцы биопсии следует брать из участков, которые наиболее изменены по данным КТВР и бронхоскопии. Образцы следует обработать согласно протоколу и не хранить в формалине длительное время, ожидая анализа иногда в течение недели. Материал биопсии следует поместить в контейнеры без фиксирования и быстро транспортировать в лабораторию для патолога, чтобы разделить на образцы.

Чтобы обеспечить оптимальную интерпретацию результатов, биоптированный материал должен быть соответствующим образом обработан: следует изготовить отпечатки и сохранить их, используя несколько способов, с целью дальнейшего проведения световой микроскопии, иммунофлюоресценции и других исследований, а также сохранить в глутаральдегиде для проведения электронной микроскопии (табл. 3).

Крайне необходимо, чтобы результаты биопсии были интерпретированы патологами, которые имеют опыт в экспертизе патологии легких у детей, поскольку нормальное легкое у младенцев явно отличается от такового у старших детей и подростков, и любому патологу следу-

Таблица 3

**Обработка биопсийного материала у детей с ИЗЛ**

1	Микробиологическое исследование: вирусы, бактерии, грибы, микобактерии
2	Замораживание для ПЦР и молекулярных исследований
3	Замораживание в криоматрикс для иммунофлуоресцентного исследования или другие исследования
4	Фиксация в глутаральдегиде для электронной микроскопии
5	Оттиски для цитологии и быстрой идентификации организмов
6	Расширение путем нежного растяжения и фиксация в формалине для световой микроскопии

ет уметь интерпретировать нарушения в свете вариантов нормы легочной архитектоники в различных возрастных группах.

Как и у взрослых, использование VATS все чаще становится методом выбора для выполнения легочной биопсии у детей, и модификация этой техники позволяет ее применять даже у младенцев. Fan и соавт. в небольшом проспективном исследовании (дети с нормальным иммунным статусом и ИЗЛ) показали, что диагностический выход в группе, в которой с целью проведения биопсии легких использовали VATS, составил 54% и был сравним с группой, в которой с этой целью применяли OLB (57%), но уровень смертности в первом случае был ниже.

Некоторые врачебные команды применяли оральные кортикостероиды без установки точного диагноза, основанного на биопсии легких (вслепую), и проводили ее только у детей, которые не отвечали на терапию. В то же время ряд ученых не поддерживают этот подход. Во-первых, с современной хирургической техникой смертность от легочной биопсии очень мала. Во-вторых, многие chILDs стероид-резистентны, а если имеет место скрытая нераспознанная инфекция, то стероиды могут быть даже вредными. В-третьих, побочные эффекты высоких доз стероидов могут быть значительными, и они могут осложнять хирургическую процедуру биопсии, проведенную после высокодозовой стероидной терапии. В-четвертых, существует специфическая терапия для особых chILDs, и она не может быть предложена, если диагноз не установлен. В-пятых, некоторые состояния имеют генетическую основу, и если конкретный диагноз не будет установлен, семья может потерять важную информацию. Согласно Руководству (2013 год) American Thoracic Society, *легочная биопсия должна быть выполнена перед слепым курсом лечения, за исключением случаев, когда ребенок находится в очень тяжелом состоянии или конкретный диагноз был подтвержден другой техникой* [2].

#### **Лечение пациентов с ИЗЛ [1,2,5,7]**

Не существует рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований в педиатрии, посвященных ИЗЛ. Таким образом, рекомендации по ведению и лечению младенцев с ИЗЛ базируются на выборе или доказательствах низкого уровня.

#### **Оксигенация**

Кислородотерапия назначается в случае наличия гипоксии у ребенка и это, пожалуй, только одно бесспорное утверждение, касающееся лечения. В противном случае, если ребенок хорошо себя чувствует и нормально развивается, она может быть и не назначенной, например для пациентов с нейроэндокринной гиперплазией. У некоторых детей с ИЗЛ наблюдается спонтанное улучшение со временем, и они уходят от дотации кислорода без вспомогательного лечения.

#### **Лечение, которое следует рассмотреть в случае отсутствия точного диагноза**

Этот раздел относится к десквамативной ИП и неспецифической ИП, IPF, когда лежащая в основе причина не была установлена. Терапевтическим выбором в этом случае являются кортикостероиды, гидроксихлорохин и другие цитотоксические агенты.

#### **Кортикостероидная терапия**

В зависимости от тяжести ГКС назначаются перорально или методом пульс-терапии. Дозы и длительность могут быть основаны на собственном опыте. Чаще используют метилпреднизолон, 500 мг на м<sup>2</sup> в течение трех дней подряд, затем один раз в месяц пульс в такой же дозе в течение шести месяцев. Между пульсами оральные ГКС не на-

значают, если это возможно, если нет, то стартовая оральная доза может быть 0,5 мг на 1 кг преднизолона через день. Если оральный преднизолон дан с самого начала, стартовая доза составляет 2 мг на 1 кг в день со снижением дозы после получения ответа. Существуют некоторые сообщения об использовании ингаляционных ГКС как терапии поддержки, но доказательства, что они оседают в эффективной дозе в дистальных отделах бронхов, скудные.

Сложным терапевтическим решением является определение эффективности стероидной терапии и времени начала снижения дозы, чтобы избежать побочных эффектов. Стратегия, имеющая бездоказательную основу, такова: попытаться провести три пульса метилпреднизолоном, и если этот объем терапии не привел к улучшению, считать, что лимит пользы стероидной терапии был достигнут.

#### **Гидроксихлорохин**

Этот антималярийный препарат имеет небольшой иммунологический эффект, который может быть полезным детям с ИЗЛ. В одном небольшом исследовании были получены доказательства его эффективности и хорошей безопасности. Имеются отчеты, в которых показано осложнение в виде слепоты при его применении при IPF. Практика показывает необходимость проведения офтальмологического осмотра в начале лечения. Имеется некоторый опыт добавления гидроксихлорохина, как вспомогательного препарата, к стероидной терапии у пациентов с ИЗЛ на этапе снижения доз последних.

#### **Другие цитотоксические препараты**

Доказательства эффективности применения цитостатиков неубедительны. Существуют отдельные отчеты и маленькие групповые исследования, пропагандирующие азатиоприн, метотрексат, циклоспорин и плазмоферез, когда стероиды не эффективны. Опыт некоторых исследователей относительно применения этих препаратов почти повсеместно печальный. Недавнее исследование показало, что 6-меркаптопурин может быть полезным у пациентов с IPF.

#### **Легочная трансплантация**

Трансплантация легких была успешно проведена небольшому количеству детей с ИЗЛ, однако не в периоде новорожденности, чаще в старшем возрасте.

При гистиоцитозе Лангерганса риск отторжения трансплантата у пациента минимален.

#### **Лечение специфических состояний**

Рост доступности специфической терапии является существенной причиной постановки точного диагноза. Эти виды терапии имеют потенциальную пользу, но и высокую стоимость, и тяжелые побочные эффекты, что свидетельствует против их беспорядочного назначения.

Эра мутаций-специфической терапии только начинается, например PTC124 (аталурен, США) — средство для коррекции генетических заблуждений, спровоцированных преждевременной остановкой кодона.

**Гиперсенситивный пневмонит.** Хотя лечение ГКС остается важным, выявление и устранение аллергена в этом случае является фундаментальным принципом лечения.

**Гранулематоз Вегенера и нейтрофильный пульмональный капиллярит.** В этом случае целесообразна пульс-терапия циклофосфамидом. Для рефрактерных случаев возможно использование анти-В-клеточной терапии, анти-CD20 моноклональных антител — ретуксимаб. Потенциальная токсичность этой терапии предотвращается обоснованным применением.

#### **Стратегия применения анти-ФНО-терапии при саркоидозе и других состояниях**

Использование Этанерцепта в комбинации с метотрексатом при рефрактерном саркоидозе имеет неубеди-

тельные основания. Клиническими формами ИЗЛ, при которых успешно может применяться этанерцепт, являются узелковый полиартериит и редкие васкулиты. Если этанерцепт неэффективен, то можно попытаться применить инфликсимаб. У взрослых пациентов существует большая база данных применения этих биологических препаратов.

**Легочной альвеолярный протеиноз.** Лечение зависит от основной причины. Ранее успешно применялся лаваж ТБД большими объемами, в настоящее время используют ингаляции или подкожное введение GM-CSF (грануло-моноцитарный колониестимулирующий фактор). В рефрактерных случаях может быть назначен ретуксимаб.

**Гистиоцитоз Лангерганса.** Хотя это состояние является мультисистемным заболеванием, у детей описаны случаи с доминированием патологии легких. Цитотоксическая терапия — это терапия выбора для обеих форм.

**Мониторирование лечения и прогрессирования состояния.**

У старших детей, которые могут выполнить легочные тесты, они являются техникой выбора для мониторинга лечения и прогрессирования состояния. У маленьких детей обычно проводится мониторинг оксигенации крови (пульсоксиметрия) в течение ночи. Рентгенография в этом плане малоэффективна. Можно использовать повторные КТВР в режиме мягкой радиационной нагрузки. В большинстве случаев не применяют повторные бронхоскопии. Исключение составляет легочной геморрагический синдром, в случае которого она может быть целесообразна у детей в периоде ремиссии, чтобы убедиться в отсутствии скрытого продолжающегося кровотечения. Повторение легочной биопсии может проводиться только в самых исключительных обстоятельствах.

## ИСХОД [5,7]

Прогноз для детей с ИЗЛ различный. Младенцы с NENI или легочным гликогенозом обычно имеют хороший прогноз, хотя у некоторых могут сохраняться симптомы и потребность в кислородотерапии в течение длительного времени. С другой стороны, новорожденные и младенцы с SP-B и некоторыми мутациями ABCA3, а также дети с ИЗЛ и с задержкой роста, легочной гипертензией и тяжелым фиброзом, имеют плохой прогноз.

Fan и Kozinetz доложили об исходах 99 детей с различными формами ИЗЛ, наблюдаемых в Денвере, Колорадо, в течение 15 лет (1980–1994). Из них 83% пережили 24 месяца от постановки диагноза, 72% — 48 месяцев и 64% — 60 месяцев. Было зарегистрировано 15 смертей. Из клинических симптомов, которые присутствовали на момент осмотра, были прогностично значимыми следующие: вес ниже 5 — го перцентиля, хрипы в легких, «бараньи палочки», отягощенный семейный анамнез.

Продолжительность симптомов не была связана со снижением выживаемости. И наоборот, тяжесть болезни (смотри табл. 1) четко коррелирует с исходом заболевания: с увеличением балла с высокой вероятностью уменьшается выживаемость.

Настоящий материал является опытом международного сотрудничества врачей разных специальностей, которое позволило собрать достаточные горгорты пациентов с определенными нозологическими формами и провести клинический анализ. Продолжающиеся фундаментальные исследования представят доказательства новых механизмов патогенеза ИЗЛ (в том числе генетических), а это в будущем приведет к обнаружению значимых доклинических маркеров заболевания и возможностей их терапевтического регулирования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol. 165. — P. 277–304.
2. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Classification, Evaluation, and Management of Childhood Interstitial Lung Disease in Infancy // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 188, Iss. 3. — P. 376–394.
3. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease / Meyer K. C., Raghu G., Baughman R. P. [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2012. — Vol. 185 (9). — P. 1004–1014.
4. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features // *ERJ Express*. Published on July 9, 2015.
5. Bush A. Pediatric Interstitial lung diseases / A. Bush, A. G. Nicholson. // *Eur. respir. Mon.* 2009. — Vol. 48. — P. 319–364.
6. Chronic interstitial lung diseases in children / Maria Aparecida Soares de Souza Paiva [et al.] // *J. Bras. Pulmon.* — 2009. — Vol. 35 (8). — P. 792–803.
7. Clement A. Interstitial lung diseases in children / A. Clement, N. Nathan, R. Eraud // *Orphanet Journal of Rare Diseases.* — 2010. — Vol. 5. — P. 22.
8. Clement A. Interstitial lung diseases in infants and children / A. Clement, E. Eber // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol. 31 (3). — P. 658–66.
9. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme / Deutsch G. H., Young L. R., Deterding R. R. [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2007. — Vol. 176 (11). — P. 1120–8.
10. 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. 1466–7.
11. Hoffman A. L. Children sarcoidosis in Denmark 1979–1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children / A. L. Hoffman, N. Milman, K. F. Byg // *Acta Paediatr.* — 2004. — Vol. 93. — P. 30–6.
12. Katrenstein A. L., Myers J. L. Idiopathic pulmonary fibrosis; clinical relevance of pathologic classification // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 157 (94Pt 1). — P. 1301–15.
13. Pediatric Interstitial lung diseases revisited / Leland L., Fan L. L., Deterding R. R., Claire Langston // *Pediatric Pulmonology.* — 2004. — Vol. 38. — P. 369–378.

### **Інтерстиційні захворювання легень у дітей (огляд іноземної літератури)**

**Частина 3. Обстеження дітей з підозрою на ІЗЛ, а також принципи їх лікування**

**О.М. Охотнікова, Т.М. Ткачова, О.І. Горбатюк**

Національна академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

В огляді висвітлюються досягнення дитячої пульмонології за останні 10 років. Наводиться інформація щодо класифікації інтерстиційних захворювань легень (ІЗЛ) у дітей, підходів до діагностики, клінічної картини і тактики лікування деяких нозологічних одиниць. Особлива увага приділяється новим клінічним формам у дітей молодше двох років. Стаття поділена на три частини. У 1-й частині надається матеріал, присвячений класифікаційним підходам та окремим нозологічним одиницям ІЗЛ, які зустрічаються переважно у немовлят; 2-га частина висвітлює захворювання дітей більш старшого віку (2–18 років), у клінічній картині яких є хронічний легеневий паренхіматозний процес; у 3-й частині наводиться інформація щодо методів та підходів до діагностики, а також стратегія лікування.

**Ключові слова:** інтерстиційні захворювання легень, діти, класифікація, діагностика, лікування.

---

### **Interstitial lung diseases in children (review of foreign literature)**

**Part 3. A survey of the children suspected of having ILD and the principles of their treatment**

**O.M. Okhotnikova, T.M. Tkacheva, O.I. Gorbatyuk**

The National Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Interstitial lung disease (ILD) in infants and children comprises a large spectrum of rare respiratory disorders that are mostly chronic and associated with high morbidity and mortality. These disorders are characterized by inflammatory and fibrotic changes that affect alveolar walls. Children with these conditions typically present with tachypnea, crackles, and hypoxemia. Recent advances have been made in the identification of different types of PILD that are unique to infancy. More exciting has been the discovery of genetic abnormalities of surfactant function, now described in both children and adults. Several classifications for ILD have been proposed but none is entirely satisfactory especially in children. The following diagnostic grouping is used to discuss the various causes of paediatric ILD: 1) exposure-related ILD; 2) systemic disease-associated ILD; 3) alveolar structure disorder-associated ILD; and 4) ILD specific to infancy. The present article reviews different types of PILD, current diagnostic approaches, as well as therapeutic strategies. The article is divided into three parts. The first part describes the ILD disease entities, which are found mainly in infants; Part 2 is devoted to the diseases in older children (2–18 years), in which the clinic has a chronic pulmonary parenchymal process; in the third part provides information on the methods and approaches of diagnosis as well as treatment strategies.

**Key words:** Interstitial lung disease, children, classifications, diagnostics, treatment.

---

#### **Сведения об авторах:**

**Охотнікова Елена Николаевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрії № 1 НМАПО імени П.Л. Шупика; НДСБ «ОХМАТДЕТ». Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; ул. Чорновола, 28/1; тел. (044)-236-21-97.

**Ткачева Татьяна Николаевна** — д.мед.н., проф., зав. каф. педиатрії № 1 НМАПО імени П.Л. Шупика; НДСБ «ОХМАТДЕТ». Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; ул. Чорновола, 28/1.

**Горбатюк Ольга Игоревна** — клин. ординатор каф. педиатрії № 1 НМАПО імени П.Л. Шупика; НДСБ «ОХМАТДЕТ». Адрес: г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; ул. Чорновола, 28/1. Стаття постувила в редакцію 28.01.2016 г.