



Світовий досвід з лікування інтерстиціальних захворювань легень у дітей (up-date 2017)

For cite: Zdorov'ye Rebenka. 2017;12(8):921-924. doi: 10.22141/2224-0551.12.8.2017.119250

Резюме. В статті наведені сучасні принципи класифікації, діагностики та лікування інтерстиціальних захворювань легень у дітей, що є необхідним у практиці педіатрів, сімейних лікарів, дитячих пульмонологів, торакальних хірургів, трансплантологів. Інтерстиціальні захворювання легень входять у структуру дифузних паренхіматозних захворювань легень, до якої на сьогодні включено понад 80 нозологічних форм. Автори звернули увагу на програму спостереження та лікування ChILD (засновану на доказовій базі), що включає активну імунпрофілактику, лікування респіраторної дисфункції (за наявності у хворого), оптимальну нутритивну підтримку, агресивне лікування інтеркурентної інфекції, виключення пасивного куріння та вдихання інших поллютантів, освіти та підтримку, генетичне консультування сім'ї пацієнта, фармакотерапію та показання до трансплантації легень. У публікації поданий графік моніторингу пацієнтів протягом року та довготривале спостереження з визначенням прогнозу інтерстиціального захворювання легень у конкретної дитини.

Ключові слова: діти; легені; інтерстиціальне; паренхіматозне; діагностика; лікування

У попередній статі «Світовий досвід з питань діагностики інтерстиціальних захворювань легень у дітей (up-date 2017)» подані основні питання діагностики дифузного паренхіматозного захворювання легень. Нижче наведена програма менеджменту хворого.

Програма спостереження та лікування ChILD [4, 8, 11]:

1. Активна імунпрофілактика.
2. Лікування респіраторної дисфункції (за наявності у хворого).
3. Оптимальна нутритивна підтримка.
4. Агресивне лікування інтеркурентної інфекції.
5. Виключення пасивного куріння та вдихання інших поллютантів.
6. Освіта та підтримка сім'ї пацієнтів із синдромом ChILD медичними працівниками. Генетичне консультування сім'ї пацієнтів із синдромом ChILD, особливо за підозри безсимптомного носій-

ства домінантної генної мутації, такої як SFTPC або NKX2.1.

7. Фармакотерапія.

8. Трансплантація.

Активна імунпрофілактика [4, 8, 11]:

А) Рутинна імунпрофілактика, за винятком живих вакцин у дітей з імуносупресією.

Б) Вакцинація проти грипу/кашлюку всіх осіб в оточенні пацієнта з ChILD (зокрема, братів і сестер) (сильна рекомендація; високий рівень доказовості). Вакцинація проти грипу всіх дітей з ChILD із 6 місяців життя. Першу вакцинацію проводять дворазово, з інтервалом 4 тижні, у дозі 0,25 мл у м'яз стегна або дельтоподібний м'яз плеча. Повторна вакцинація — одноразова, щорічна, за 1 місяць перед епідемічним сезоном.

В) Вакцинація від пневмококової інфекції (сильна рекомендація; високий рівень доказовості). Вакцинація 13-валентною пневмококовою кон'югованою вакциною. Вакцину вводять внутрішньом'язово у м'яз стегна або дельтоподібний м'яз плеча. Реко-

мендований курс імунізації складається з чотирьох доз (у 2–4–6–12 місяців життя), по 0,5 мл кожна. Першу дозу вводять у віці ≥ 6 тижнів. Четверту дозу (ревакцинація) рекомендується вводити у віці 12–15 місяців. Якщо дитина до 3 років не почала вакцинацію згідно з графіком, можлива триразова вакцинація з проміжками між введенням від 1 до 2 місяців, з подальшою ревакцинацією через 6 місяців. До протипоказань належать загальні протипоказання щодо вакцинації згідно з чинним наказом і підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин або до дифтерійного анатоксину.

Лікування респіраторної дисфункції. Оксигенотерапія. Основною метою домашньої кисневої терапії у дітей із ChILD є лікування хронічної або переривчастої гіпоксемії. $SpO_2 \geq 93\%$ знижує частоту синдрому раптової смерті немовлят і епізоди обструктивного апноє. Контроль SpO_2 проводиться за допомогою пульсоксиметрії. Для проведення оксигенотерапії в домашніх умовах рекомендовані кисневі концентратори. Швидкість потоку 0,5–1 л/хв не потребує додаткового зволоження, якщо дитина не має трахеостоми. Параметри, за якими оксигенотерапія припиняється: стабільна респіраторна функція, збільшення маси тіла та зросту, $SpO_2 93\text{--}95\%$ (вдень і вночі) [4].

Фармакотерапія. Невелика кількість дітей не потребують фармакотерапії та одужують спонтанно. Більшість пацієнтів потребують лікування протизапальними, імуносупресивними та антифібротичними препаратами протягом тижнів, місяців або років.

Стероїди — препарати вибору при лікуванні ChILD, призначаються перорально та/або внутрішньовенно. Преднізолон перорально призначається в дозі 1–2 мг/кг/добу. Дітям із тяжким перебігом ChILD рекомендована пульс-терапія метилпреднізолоном в дозі 10–30 мг/кг/добу (попередньо 3 доби, з інтервалом 1 місяць). Мінімальна кількість циклів — 3, проте лікування може бути подовжено упродовж 6 місяців і більше залежно від відповіді. Коли захворювання можна вважати контрольованим, доза метилпреднізолону зменшується або збільшується час між циклами. У деяких випадках пероральний преднізолон застосовується із самого початку одночасно з внутрішньовенним метилпреднізолоном, але така схема рекомендується лише при тяжкому перебігу захворювання. Метилпреднізолон може бути ефективним, коли інші форми стероїдів неможливо призначити без інших побічних ефектів. Пульс-терапія є принаймні більш ефективною, ніж пероральна терапія, та має меншу кількість побічних ефектів [4].

Гідроксихлорохіну сульфат — альтернатива стероїдам, рекомендована доза 6–10 мг/кг/добу. Гідроксихлорохіну сульфат рекомендовано призначити дітям з мутацією білків сурфактанту, десквамативною інтерстиціальною пневмонією, лімфобластною інтерстиціальною пневмонією, ідіопатичним легеневим гемосидерозом, саркоїдозом, захворюваннями сполучної тканини з пневмонітом. Гідроксихлорохін сульфат призначається після виваженого

рішення лікарів у зв'язку з нефротоксичністю препарату. Ускладнення терапії гідроксихлорохіном сульфатом у дітей вкрай рідкісні [4].

Вибір преднізолону або гідроксихлорохіну сульфату як базової терапії бажано проводити після отримання результатів біопсії. Стероїдна терапія призначається при переважанні десквамації та запалення, гідроксихлорохіну сульфат — при підвищенні кількості колагену та профібротичних змінах. У випадках відсутності ефекту від стероїдної терапії та гідроксихлорохіну сульфату призначають інші імуносупресивні або цитотоксичні агенти, такі як азатиоприн (2–3 мг/кг/добу, максимальна добова доза 150 мг), циклофосфамід (1–1,5 мг/кг/добу) та циклоспорин (4 мг/кг/добу, розподілених на 2 рази). Таке лікування призначається за наявності аутоімунного синдрому. Циклофосфамід — препарат вибору при синдромі альвеолярної геморагії, спричиненої імунними медіаторами, що не контролюється глюкокортикостероїдами. Серйозні побічні ефекти циклофосфаміду (геморагічний цистит, пульмоніт, гематологічна токсичність та ін.) обумовлюють його використання переважно за наявності аутоімунного синдрому [4].

Макроліди рекомендовані у дітей із ChILD завдяки їх здатності накопичуватися в клітинах-хазяїнах, включаючи епітеліальні клітини та фагоцити із протизапальним та імуномодуючим ефектом. Макроліди, такі як еритроміцин, кларитроміцин і азитроміцин, мають протизапальні властивості та застосовуються для лікування бронхоектазів, при дифузному панбронхіоліті, синдромі облітерації бронхіол і гіперреактивності бронхів. Азитроміцин призначають у дозі 5 мг/кг/добу 2 рази на тиждень протягом 3–6 місяців. Кларитроміцин — 7,5 мг/кг/добу 2 рази на тиждень протягом 3–6 місяців [4].

TNF- α -блокатори призначають при рефрактерному перебігу саркоїдозу в комбінації з метотрексатом. TNF- α -блокатори ефективні при вузликотому періартеріїті та васкулітах. Найближчими роками збільшиться кількість молекул, спрямованих на сприяння регенерації альвеол через активацію та проліферацію тканин-резидентів (попередників) [4].

Специфічна медикаментозна терапія легеневої гіпертензії. Використовують за відсутності ефекту від попередніх терапевтичних підходів. Перед призначенням вазодилаторів необхідно виключити наявність аортопульмональних колатералей, дисфункції лівого шлуночка, стенозу легеневих вен або внутрішньосерцевих шунтів. У зв'язку з цим деякі автори припускають доцільність катетеризації серця до початку лікування. Інші фахівці обґрунтовують призначення вазодилаторів за результатами ехокардіографії або КТ-ангіографії. *Інгаляційний оксид азоту* може використовуватися у пацієнтів, які вимагають інвазивної респіраторної підтримки (*сильна рекомендація, високий рівень доказовості*). Однак через необхідність довгострокового вдихання оксиду азоту та його високу вартість доцільно замінити NO на інші вазодилатори шоразу, коли це можливо.

Таблиця 1. План моніторингу стану дітей із ChILD

| Дослідження | Частота призначення |
|--|--|
| Об'єктивне дослідження (частота дихання, частота серцевих скорочень, маса тіла, пульсоксиметрія (вдень/вночі)) | Постійно (батьками дитини) |
| Генетичне тестування/біопсія легень | При встановленні специфічного діагнозу |
| Ехокардіографія | При встановленні специфічного діагнозу, 1, 2, 3, 6 і 12 місяців, а потім — щорічно |
| Бронхоальвеолярний лаваж | За показаннями |
| Рентгенографія органів грудної клітки | При встановленні діагнозу, 6 і 12 місяців |
| Комп'ютерна томографія високої роздільної здатності | За показаннями |
| Спірометрія | 1, 2, 3, 6 і 12 місяців, а потім — щорічно |
| Пневмотахометрія | Щонайменше 1 раз на рік |
| Дифузійна здатність легень на монооксид вуглецю | Щонайменше 1 раз на рік |

Пероральний силденафіл є препаратом, який найбільш широко використовується для лікування ЛГ, пов'язаної з DLD (*сильна рекомендація; високий рівень доказовості*). Лікування починається з 0,5 мг/кг кожні 8 годин. Якщо в пацієнта не розвивається системна гіпотензія, дозу можна титрувати до максимуму 2 мг/кг кожні 6 годин. За відсутності ефекту на силденафіл рекомендовано введення *ілопросту*. Ілопрост — синтетичний аналог простагліцину для внутрішньовенної інфузії, перорального прийому, інгаляцій. Перевагою інгаляційного призначення ілопросту вважається локальний вазодилататорний ефект. Інгаляційно ілопрост призначається в дозі 2,5–5 нг/на 1 інгаляцію, 6–8 разів на день. Внутрішньовенно ілопрост призначається в дозі 0,5–2 нг/кг/хв. У тяжких випадках терапія посилюється босентаном. *Епопростенол* вводиться внутрішньовенно шляхом безперервної інфузії і є найбільш ефективним засобом проти ЛГ, але може призвести до гіпотонії і посилити гіпоксемію через легенево-вазодилататорну дію. Епопростенол — препарат для внутрішньовенної інфузії. Нестабільний, має період півжиття 3–5 хвилин, розпадається при кімнатній температурі ≥ 8 годин, тому його необхідно вводити постійно *внутрішньовенною* інфузією. Лікування епопростенолом ініціюється в дозі 2–4 нг/кг/хв, з поступовим збільшенням дози до 20–40 нг/кг/хв, при контролі побічних ефектів (головний біль, гіперемія, діарея). *Босентан* — перший пероральний антагоніст ендотелін-А- та ендотелін-В-рецепторів. Призначається в дозі 2–3 мг/кг/добу перорально, розподіленої на 2 прийоми. Можливе збільшення дози до 4 мг/кг/добу після 4 тижнів прийому за відсутності позитивного ефекту (*помірна рекомендація; середній рівень доказовості*) [15].

Стратегії лікування залежно від основних захворювань:

- легенево-альвеолярний протеїноз — бронхоскопія з лаважуванням трахеобронхіального дерева;
- легенево-гемангіоматоз, хронічні респіраторні інфекції (наприклад, цитомегаловірус або інфекція вірусом Епштейна — Барр) — інтерферон γ ;
- гранулематоз Вегенера — пульс-терапія циклофосфамідом;

— гіперсенситивний пневмоніт — елімінація токсичних речовин, що викликають захворювання.

Трансплантація легень. Для дітей із тяжкими захворюваннями, які загрожують життю, рекомендовано звернутися до дитячого центру трансплантації легень після обговорення із сім'єю (*сильна рекомендація, високий рівень доказовості*). Трансплантація легень може використовуватися в разі мутацій SFTPB, SFTPC, ABCA3, мутації TTF-1, хронічного пневмоніту та ідіопатичного фіброзу легень. Серед 187 дітей віком до 2 років з дифузним паренхіматозним захворюванням легень лише двом відсоткам хворих проведена трансплантація легень [4, 11].

Моніторинг стану дітей із ChILD проводиться кожні 1, 2, 3, 6 і 12 місяців, а потім — щорічно (табл. 1) [4].

Прогностична шкала ChILD визначає прогностичні критерії виживаності пацієнтів. Діти з 1–2 балами за шкалою мають задовільний прогноз щодо одужання, якщо хворий набирає більше 3 балів — навпаки [4]:

- 1 бал — асимптоматичний перебіг;
- 2 бали — наявність симптомів з $SpO_2 > 90\%$, постійно;
- 3 бали — наявність симптомів з $SpO_2 < 90\%$, коли дитина спить або при фізичному навантаженні;
- 4 бали — наявність симптомів з $SpO_2 < 90\%$ у спокої;
- 5 балів — наявність симптомів з $SpO_2 < 90\%$ з легеневою гіпертензією.

Менеджмент дифузних паренхіматозних захворювань легень у дітей продовжує удосконалюватися. Завдяки молекулярній, рентгенологічній діагностиці, інвазивним методам дослідження (бронхоскопія, біопсія легень) сьогодні визначають аномалії будови паренхіми легень, мутацію протеїнів сурфактанту, характерні для дітей віком ≤ 2 років. Поліпшується діагностика ChILD у хворих, старших за 2 роки. Проте залишаються відкритими питання ранньої діагностики і лікування дітей з інтерстиціальними захворюваннями легень, що визначає можливість зміни положень рекомендацій із плином часу.

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

References

1. Avital A, Hevroni A, Godfrey S, et al. Natural history of five children with surfactant protein C mutations and interstitial lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2014 Nov;49(11):1097-105. doi: 10.1002/ppul.22971.
2. Brody AS, Guilleman RP. Don't let radiation scare trump patient care: 10 ways you can harm your patients by fear of radiation-induced cancer from diagnostic imaging. *Thorax.* 2014 Aug;69(8):782-4. doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-205499.
3. Bush A, Anthony G, Barbato A, et al. Research in progress: Put the orphanage out of business. *Thorax.* 2013 Oct;68(10):971-3. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203201.
4. Bush A, Cunningham S, de Blic J, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax.* 2015 Nov;70(11):1078-84. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207349.
5. Camelo A, Dunmore R, Sleeman MA, Clarke DL. The epithelium in idiopathic pulmonary fibrosis: breaking the barrier. *Front Pharmacol.* 2014 Jan 10;4:173. doi: 10.3389/fphar.2013.00173.
6. 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.
7. El-Saied MM, Saad K, Hamed EA, et al. Plasma levels of transforming growth factor-B1 connective tissue growth factor; soluble factor related apoptosis and urinary levels of desmosine in childhood interstitial lung diseases. *Assiut Med J.* 2016;40: 89-102.
8. Hime NJ, Zurynski Y, Fitzgerald D, et al. Childhood interstitial lung disease: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2015 Dec;50(12):1383-92. doi: 10.1002/ppul.23183.
9. Kropski JA, Lawson WE, Young LR, et al. Genetic studies provide clues on the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Dis Model Mech.* 2013 Jan;6(1):9-17. doi: 10.1242/dmm.010736.
10. Kuo CS, Young LR. Interstitial lung disease in children. *Curr Opin Pediatr.* 2014 Jun;26(3):320-7. doi: 10.1097/MOP.0000000000000094.
11. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Aug 1;188(3):376-94. doi: 10.1164/rccm.201305-0923ST.
12. Steele MP, Schwartz DA. Molecular mechanisms in progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Annu Rev Med.* 2013;64:265-76. doi: 10.1146/annurev-med-042711-142004.
13. Wambach JA, Casey AM, Fishman MP, et al. Genotype-phenotype correlations for infants and children with ABCA3 deficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Jun 15;189(12):1538-43. doi: 10.1164/rccm.201402-0342OC.
14. Wuys WA, Dooms C, Verleden GM. The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Apr 1;187(7):777. doi: 10.1164/ajrccm.187.7.777.
15. Zimmermann GS, von Wulffen W, Huppmann P, et al. Haemodynamic changes in pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease treated with PDE-5 inhibitors. *Respirology.* 2014 Jul;19(5):700-6. doi: 10.1111/resp.12294.

Отримано 17.11.2017 ■

Гончарь М.А.¹, Логвинова О.Л.^{1,2}¹Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина²КУЗ «Харьковская областная детская клиническая больница», г. Харьков, Украина

Мировой опыт по лечению интерстициальных заболеваний легких у детей (up-date 2017)

Резюме. В статье представлены современные принципы классификации, диагностики и лечения интерстициальных заболеваний легких у детей, что необходимо в практике педиатров, семейных врачей, детских пульмонологов, торакальных хирургов, трансплантологов. Интерстициальные заболевания легких входят в структуру диффузных паренхиматозных заболеваний легких, которая включает более 80 нозологических форм. Авторы обратили внимание на программу наблюдения и лечения ChILD (основанную на доказательной базе), которая в настоящее время включает активную иммунопрофилактику, лечение респираторной дисфункции (при

наличии у больного), оптимальную нутритивную поддержку, агрессивное лечение интеркуррентной инфекции, исключение пассивного курения и вдыхания других поллютантов, образование и поддержку, генетическое консультирование семьи пациента, фармакотерапию и показания к трансплантации легких. В публикации представлен график мониторинга пациентов в течение года и длительное наблюдение с определением прогноза интерстициального заболевания легких у конкретного ребенка.

Ключевые слова: дети; легкие; интерстициальное; паренхиматозное; диагностика; лечение

M.O. Gonchar¹, O.L. Logvinova^{1,2}¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine²Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital, Kharkiv, Ukraine

World experience on the treatment of interstitial diseases of the lungs in children (up-date 2017)

Abstract. The article shows modern principles of classification, diagnosis and treatment of interstitial lung diseases in children for the practice of pediatricians, family doctors, pediatric pulmonologists, thoracic surgeons, transplantologists. Interstitial lung diseases are part of the structure of diffuse parenchymal diseases of the lungs, which today includes more than 80 nosological forms. The author presents a chILD (based on evidence base) patient monitoring program, which includes active immunization, treatment of respiratory dysfunction (in its presence),

optimal nutrition support, aggressive treatment of intercurrent infection, exclusion of passive smoking and inhalation of other pollutants, education and support, genetic family counseling to the patient, pharmacotherapy and indications for lung transplantation. The publication presents a schedule for patient's monitoring during the year and a long-term follow-up with the definition of the prediction of a lung disease in a sick child.

Keywords: children; lungs; interstitial; parenchymal; diagnosis; treatment