

Т.М. Ткачова, канд. мед. наук, доцент,
О.М. Охотнікова, д-р мед. наук, професор,
 зав. кафедри педіатрії № 1,
В.В. Терещенко, Т.П. Іванова
 Національна медична академія післядипломної освіти
 імені П.Л. Шупика,
 Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ»,
 м. Київ



Канд. мед. наук, доцент
Т.М. Ткачова



Д-р мед. наук, професор
О.М. Охотнікова

Сучасні принципи діагностики і лікування інтерстиціальних захворювань легень у дітей

Розбір клінічного випадку на підставі застосування спільного керівництва Європейського респіраторного товариства та Американського торакального товариства 2015 р.

Інтерстиціальні захворювання легень (ІЗЛ) представляють собою гетерогенну групу хронічних дихальних розладів у дітей, які важко діагностуються, тривало лікуються і часто пов'язані з високою захворюваністю та смертністю [10, 17].

ІЗЛ є рідкісною патологією серед дітей у порівнянні з дорослими [9, 10, 17], діагностика якої більш відпрацьована. Поширеність їх серед дітей залишається недостатньо вивченою здебільшого через брак знань серед лікарів та складнощі в діагностичному пошуку [17]. Але за останні 15 років у країнах Європи, Великої Британії та США відбулося істотне розширення дослідної роботи щодо вивчення ІЗЛ у дітей на підставі застосування сучасних різновидів комп'ютерної томографії (КТ), проведення біопсії легень та генетичних досліджень.

Дані, отримані у Сполученому Королівстві та Ірландії протягом трирічного періоду (1995–1998 рр.), свідчать про те, що поширеність ІЗЛ становить 3,6 на 1 млн в імунотропних дітей віком 0–16 років [2, 6, 17]. Було показано, що ІЗЛ частіше (більш ніж 50%) зустрічається у малюків (дітей віком до 2 років) [6, 10], однак певні захворювання частіше зустрічаються у дітей старшого віку [6]. ІЗЛ переважно зустрічаються у хлопчиків, ніж у дівчаток (у відношенні приблизно 60:40) [6, 10], а деяка частина пацієнтів має сімейний анамнез легеневого захворювання (10–16% випадків ІЗЛ є сімейними) [6, 10]. Було показано, що поширеність ІЗЛ не залежить від раси [6].

Більшість ІЗЛ мають загальну патофізіологічну особливість, а саме структурне ремоделювання дистальних повітряних просторів [6]. Перш за все у патологічний процес втягаються альвеоли і періальвеолярні тканини (інтерстицій), що призводить до порушення газообміну, і як наслідок – до змін функції зовнішнього дихання (ФЗД) за рестриктивним типом і дифузних інфільтративних змін у паренхімі на рентгенограмах та КТ-обстеженнях [6].

У результаті наукового пошуку відбулася зміна парадигми патогенезу ІЗЛ: запалення має помітну, але не центральну роль у пошкодженні легень та розвитку фіброзу [6].

Парадигма відійшла від запального механізму до невластивої для легеневої тканини репарації (загоєння), внаслідок якої і виникає колагеновий фіброз паренхіми легень [6].

Загоєння пошкодженої тканини легень після запального процесу і фіброз є складними, пов'язаними між собою патофізіологічними процесами, які забезпечуються численними типами клітин і різними клітинними реакціями, такими як адгезія, міграція, проліферація, апоптоз, а також широким спектром медіаторів, молекул позаклітинної матриці і сигнальних проміжних сполук [6].

Особливістю ІЗЛ у дітей є те, що ці процеси відбуваються в органі, який продовжує розвиватися, тобто захворювання виникає на різних етапах розвитку і дозрівання паренхіми легень, що ще більше ускладнює патофізіологічні зміни. У зв'язку з цим спектр порушень у дітей є ширшим

і зумовлює різні форми відповіді на лікування [6, 10, 17]. Оскільки у дітей імунний захист і репарація мають свої суттєві особливості, що відбуваються на тлі незавершеного розвитку легень, стає очевидним, що подібні стани у дітей не можна класифікувати відповідно до класифікації ІЗЛ у дорослих [17]. Тому результатом наукового пошуку стали прийняті Американським торакальним товариством (ATS) у 2013 р. рекомендації щодо ведення дітей з ІЗЛ [6].

Класифікація ІЗЛ у дітей (ATS, 2013) [1, 6]:

- I. Захворювання, найбільш поширені у новонароджених.
- A. Дифузні порушення розвитку легень:
1. Ацинарна дисплазія.
 2. Вроджена альвеолярно-капілярна дисплазія.
 3. Альвеолярно-капілярна дисплазія з аномальним розташуванням легеневої вен.
- B. Порушення росту легень:
1. Легенева гіпоплазія.
2. Хронічне захворювання легень новонароджених:
- хронічне захворювання легень, яке асоційоване з недоношеністю (бронхолегенева дисплазія);
 - набуте хронічне захворювання легень у доношених немовлят.
3. Структурні легеневі зміни, асоційовані з хромосомними порушеннями:
- трисомії 21-ї хромосоми;
 - інше.
4. Захворювання, асоційовані з вродженими вадами серця у дітей без хромосомних порушень.
- C. Специфічні стани невстановленої етіології:
1. Легеневий інтерстиціальний глікогеноз.
 2. Нейроендокринна гіперплазія немовлят.
- D. Дисфункції системи сурфактанта:
1. Мутації гена SFTPB – легеневий альвеолярний протеїноз (PAP) як варіант домінантного гістологічного патерну.
 2. Мутації гена SFTPC – домінантний гістологічний патерн – хронічний пневмоніт немовлят (CPI), а також десквамативна інтерстиціальна пневмонія (DIP) і неспецифічна інтерстиціальна пневмонія (NSIP).
 3. Мутації гена ABCA3 – домінантний гістологічний патерн – PAP, а також CPI, DIP і NSIP.
 4. Гістологічно підтвержене поєднане з розладом білків сурфактанта, але ще не встановлене генетичне порушення.
- II. Захворювання, не специфічні для немовлят.
1. Розлади в осіб з нормальною імунною системою:
1. Інфекційні та постінфекційні процеси.
 2. Розлади, пов'язані з агентами навколишнього середовища: гіперсенситивний пневмоніт, інгаляції токсичних речовин.
 3. Синдром аспірації.
 4. Еозинофільна пневмонія.
- B. Розлади, асоційовані з системними захворюваннями:
1. Імунні захворювання.
 2. Хвороби накопичення.
 3. Саркоїдоз.
 4. Гістіоцитоз з клітин Лангерганса.
 5. Злоякісні новоутворення.
- C. Захворювання в імунокомпromетованих пацієнтів:
1. Опортуністичні інфекції.
 2. Захворювання, асоційовані з терапевтичними впливами.
 3. Захворювання, асоційовані з трансплантаційним синдромом і реакцією відторгнення трансплантата.
 4. Дифузне альвеолярне пошкодження невідомої етіології.

D. Захворювання, які маскуються під ІЗЛ:

1. Артеріальна гіпертонічна васкулопатія.
2. Застійні васкулопатії, у тому числі венооклюзійні захворювання.
3. Лімфатичні розлади.

4. Вторинний венозний застій на тлі захворювань серця.

III. Захворювання, що не класифікуються, включають захворювання на термінальній стадії, недиагностовані результати біопсії, біопсії з недостатньою кількістю матеріалу.

Одним з добре відомих клінічних проявів захворювань сполучної тканини як у дорослих, так і у дітей є інтерстиціальна пневмонія (ІП). Натепер відомо декілька морфологічних форм ІП у дітей:

- хронічний пневмоніт немовлят;
- десквамативна ІП;
- неспецифічна ІП.

Подікуди ІП виникає перша і може бути єдиним проявом прихованих захворювань сполучної тканини (ЗСТ) [7]. Багато пацієнтів з ідіопатичною інтерстиціальною пневмонією (ІІП) мають ознаки аутоімунного процесу, але за клініко-лабораторними даними вони не відповідають встановленим критеріям уже відомих форм ЗСТ: ювенільного ідіопатичного артриту, системного червоного вовчачка, синдрому Шегрена, запальних ідіопатичних міопатій, системного склерозу і змішаних ЗСТ [7].

Для досягнення консенсусу з питань визначення таких пацієнтів Європейське респіраторне товариство (ERS) і Американське торакальне товариство (ATS) сформували дослідницьку групу з недиференційованих форм ІЗЛ-ЗСТ, яка у 2015 р. після аналізу спостережень за перебігом ІІП у дітей запропонувала ввести поняття «інтерстиціальна пневмонія аутоімунного характеру» (ІПАХ) та розробила керівництво з діагностики і ведення пацієнтів з такими станами – An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respi, Jun, 2015 [7]. Воно особливо актуальне, коли біопсія легень недоступна або неможлива, а КТ не є діагностично специфічною [20].

Згідно з цією настановою протоколу ATS та ERS, історичний «золотий стандарт» гістологічної діагностики був замінений на «динамічний інтегрований підхід» з використанням візуалізаційних та інших технологій з/без проведення біопсії [7, 20]. Критерії діагностики, отримані через міжнародний міждисциплінарний консенсус, поєднують три групи ознак:

- клінічні, до яких відносять конкретні позалегеневі симптоми;
- серологічні, з визначенням циркулюючих аутоантитіл;
- морфологічні, до яких належать специфічні особливості КТ високої роздільної здатності (КТВР) грудної клітки (докази ІП), гістопатологічні ознаки, які отримано за допомогою хірургічної біопсії легень (трансторакальної та відкритої біопсії), або докази, які отримано за допомогою додаткових діагностичних методів (катетеризації правих відділів серця або тестування функції легень).

Процес мультидисциплінарної діагностики у хворого на ІІП повинен бути динамічним, що потребує тісної комунікації між клініцистом, радіологом та, за необхідності, патологом [5, 20]. При цьому мультидисциплінарний підхід не зменшує значення біопсії легень, навпаки, він визначає необхідність її проведення, локалізацію та її обсяг і ті випадки, коли вона не потрібна [20].

Згідно з керівництвом, для того щоб бути класифікованим як пацієнт з ІПАХ, він повинен відповідати вимогам 1–3-го пунктів і мати симптоми принаймні з двох груп ознак [7] (табл. 1).

Розроблені діагностичні критерії для ІПАХ створюють підґрунтя для наступних когортних досліджень [7]. Останнім часом стрімко вивчають молекулярні маркери, які зможуть поліпшити діагностичні підходи. Включення генетичних і молекулярних досліджень може змінити підхід до діагностики та класифікації ІПАХ [20].

Низький рівень знань педіатрів щодо ІЗЛ призводить до відсутності настороженості і несвоєчасного виявлення цієї патології у дітей, що призводить до тяжкої їх інвалідизації. Сподіваємося, що наш досвід допоможе клініцисту запідозрити ІПАХ і провести необхідний перелік досліджень для ранньої її діагностики та лікування. У зв'язку з цим стають у нагоді вищезгадані рекомендації ATS/ERS.

З метою підтвердження їх актуальності до уваги читача наводимо **клінічний випадок дівчинки 6 років**, яка лікувалася на клінічній базі кафедри педіатрії № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика – у педіатричному відділенні НДСЛ «ОХМАТДИТ».

Дитина вперше поступила у лікарню у січні 2016 р. зі **скаргами** на періодичні підйоми температури до субфебрильних цифр, задишку, зміни нігтьових фаланг пальців рук

та ніг за типом «барабаних паличок», болі і набряки колінних суглобів переважно зранку та зменшення маси тіла за останній рік.

З **анамнезу хвороби** відомо, що дівчинка у жовтні 2015 р. перенесла позагоспітальну лівобічну верхньочасткову пневмонію, з приводу чого лікувалася за місцем проживання і отримувала цефтріаксон 7 днів. Перебіг пневмонії був затяжним з тривалим збереженням температури в межах субфебрильних цифр, задишки на тлі нечастого малопродуктивного кашлю та з малою рентгенологічною динамікою. У зв'язку з чим на амбулаторному етапі продовжувала отримувати антибактеріальну терапію та інгаляції з муколітиками і регідрантами. Проте загальний стан дитини залишався порушеним: була млява, відмічалась задишка після фізичного навантаження, зберігалися періодичні підйоми температури. Згодом приєднався суглобовий синдром – набрякло ліве коліно, з'явився біль під час ходьби (травми батьки заперечують). Оглянута дільничним педіатром: астенична, бліда, збільшені підщелепні та передньошийні лімфовузли, стійка тахікардія до 110–150/хв, задишка у спокої. При аускультатії грудної клітки дихання без істотних змін. При лабораторному обстеженні виявлено підвищення ШОЕ – 12 мм/год. У зв'язку з задишкою за відсутності патологічних аускультативних даних з боку легень проведено електрокардіографію (ЕКГ)

Таблиця 1. Критерії діагностики ІПАХ

1. Наявність ІП (за результатами КТВР або хірургічної біопсії).	
2. Виключення альтернативної етіології ураження легень (бактеріальної, вірусної, алергічної, токсичної тощо).	
3. Невідповідність критеріям будь-якого захворювання сполучної тканини.	
4. Принаймні один симптом, щонайменше з 2 груп симптомів:	
А. Клінічна група симптомів	<ol style="list-style-type: none"> 1. Розтріскування шкіри дистальних фаланг пальців. 2. Виразки дистальних фаланг пальців. 3. Запальний артрит або поліартрит, ранкова скутість суглобів ≥ 60 хв. 4. Долонні телеангіектазії. 5. Феномен Рейно. 6. набряк пальців нез'ясованої етіології. 7. Персистуючий висип на розгинальних поверхнях пальців (симптом Готтрона).
Б. Серологічна група симптомів	<ol style="list-style-type: none"> 1. Титр АНА (антинуклеарні антитіла) $\geq 1:320$, дифузний, плямистий, однорідний патерн: <ol style="list-style-type: none"> а. АНА нуклеолярний патерн (будь-який титр) або б. АНА центромерний патерн (будь-який титр). 2. РФ більш ніж удвічі перевищує верхню межу норми. 3. Anti-CCP – антитіла до циклічного цитрулінового пептиду. 4. Anti-dsDNA – антитіла до дволанцюгової ДНК. 5. SS-A (також Anti-SSA, anti-Ro або anti-SSA/Ro) – антитіла до антигену, який асоційований з синдромом Шегрена. 6. SS-B (La) – антитіла до антигену B, який асоційований з синдромом Шегрена (також відомий як вовчаковий La-білок). 7. nRNP – рибонуклеопротеїнові антитіла. 8. Smith – антитіла, асоційовані з системним червоним вовчаком і змішаними ЗСТ. 9. SCL-70 – топоізомеразні антитіла. 10. tPHK-синтетазні антитіла (наприклад, Jo-1, PL-7, PL-12; інші: EJ, OJ, KS, Zo, tRS). 11. PM / SCL антитіла, асоційовані з поліміозитом, системною склеродермією, змішаними ЗСТ. 12. MDA-5 – специфічні антитіла для міозиту, які спрямовані проти меланом-специфічного гена диференціації 5.
В. Морфологічна група симптомів	<ol style="list-style-type: none"> 1. Радіологічні ознаки певних станів на КТ <ol style="list-style-type: none"> а. НСІП (неспецифічна інтерстиціальна пневмонія) б. ПО (пневмонія, що організовується) в. Змішані ознаки НСІП та ПО г. ЛІП (лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія)
	<ol style="list-style-type: none"> 2. Гістопатологічна картина біоптатів легень <ol style="list-style-type: none"> а. НСІП (неспецифічна інтерстиціальна пневмонія) б. ПО (пневмонія, що організовується) в. Змішані ознаки НСІП та ПО г. ЛІП (лімфоїдна інтерстиціальна пневмонія) д. Інтерстиціальні лімфоїдні агрегати з гермінативними центрами е. Дифузна лімфоплазматична інфільтрація (з або без лімфоїдних фолікулів)
	<ol style="list-style-type: none"> 3. Мультисистемні прояви (разом з ІП) <ol style="list-style-type: none"> а. Незрозумілий плевральний випіт або потовщення листків плеври б. Незрозумілий перикардит або потовщення листків перикарда в. Незрозумілі характерні захворювання дихальних шляхів (за даними функціональної діагностики, візуалізуючих методів або морфології) г. Незрозуміла васкулопатія легень

та ехо-кардіографію (Ехо-КГ), які дали змогу виключити патологію серця. З метою наступного обстеження направлена до НДСЛ «ОХМАТДИТ».

З анамнезу життя відомо: мати – 34 роки, має надмірну вагу. Вагітність перша, запланована, пологи перші на 41-му тижні гестації, патологічні (кесарський розтин у зв'язку зі слабкою пологовою діяльністю). Вагітність мала ускладнення в третьому триместрі – пізній гестоз з артеріальною гіпертензією (лікувалась на денному стаціонарі). За період вагітності двічі переохворіла на ГРВІ, ускладнені бронхітом. Вплив професійних негативних факторів під час вагітності мати заперечує (продавчиня у магазині одягу, взуття).

При народженні маса тіла дитини 4540 г, зріст 57 см. Закричала відразу. Протягом першого року розвивалась нормально. До 5 міс отримувала грудне вигодовування, далі – змішане. Прикорм введено з 6 міс. Алергії на введення нових продуктів харчування не спостерігалось. Вакцинація: БЦЖ на 3-й день життя, АКДС двічі, поліомієліт двічі, КПК без ревакцинації, НІВ одноразово після року. Календар щеплення порушений через відсутність вакцин. Реакція Манту: 2011 р. – негативна; 2012 р. – негативна; 2013 р. – немає даних щодо проведення; 2014 р. – негативна; 2015 р. – задокументованих даних немає, але, зі слів батьків, реакція проведена і була негативна. Перенесені хвороби: ГРВІ – 2–3 рази на рік у формі ринофарингіту та трахеобронхіту, у 2013 р. ГРВІ (почала відвідувати дитячий садок) – до 8 разів на рік, в жовтні 2015 р. – пневмонія. На дитячі інфекції не хворіла.

Побутовий анамнез: проживає в приватному цегляному будинку. В околиці промислова діяльність не розвинута. Батьки не палять.

Сімейний анамнез: мати – 1983 р. н., ожиріння; батько – 1982 р. н., ожиріння. Родичі матері: бабуся – жовчнокам'яна хвороба, артеріальна гіпертензія; дідусь – практично здоровий; прадід – виразкова хвороба, пухлина шлунка. Родичі батька: бабуся – зоб (тиреоїдектомія), одна дитина померла з невідомих причин; дідусь – пухлина шлунка. Туберкульоз легень у родині батьки заперечують.

Алергологічний анамнез не обтяжений.

Об'єктивно під час госпіталізації: Т – 37,3 °С, частота серцевих скорочень – 104 уд./хв, частота дихання – 34–36 на хвилину, задишка. Загальний стан середньої тяжкості. Кашель відсутній. Нічна пітливість відсутня. Шкірні покрови бліді, чисті, «синці» під очима. За останній рік підросла на 10 см. Грудна клітка деформована (зменшення розмірів лівої половини). Ознаки хронічної гіпоксії (деформація нігтьових фаланг кистей та стоп – «барабанні палички», «годинникові скельця»). Зів рихлий, мигдалики помірно гіпертрофовані, чисті. В легенях перкуторно без чіткої асиметрії, аускультативно – дихальні шуми ослаблені, більше зліва, бронхофонія зліва, хрипи не вислуховуються. Серцеві межі: верхня – II міжребер'я, права – на 1 см вправо від правої стеральної лінії, ліва – по середній ключичній

лінії, систолічний шум, тони ритмічні, звучні, акцент другого тону над легеневою артерією. Живіт м'який. Печінка +1 см, селезінка +1 см. Лімфовузли – підщелепні до 1,5 см, аксиллярні, шийні до 1,0 см, безболісні, рухливі. Лівий колінний та гомілковостопні суглоби збільшені, обмежені в рухах. Шкіра над суглобами звичайного кольору. Хо́да порушена. Фізіологічні відправлення в нормі. Неврологічна вогнищева симптоматика відсутня.

Попередній діагноз: «Синдром задишки неуточненого генезу, дихальна недостатність 2-го ступеня змішаного характеру у дитини з суглобовим синдромом».

З метою діагностичного пошуку дитині було проведено відповідний спектр **діагностичного обстеження:**

Дані загального аналізу крові наведено в таблиці 2.

Біохімічний аналіз крові: печінкові та ниркові показники без патологічних змін, лактатдегідрогеназа – 488 ОД/л – помірно підвищений рівень. Рівень електролітів відповідає віковій нормі.

Загальний аналіз сечі – без патології. Мікроальбумінурія відсутня.

Ультразвукове дослідження колінних і гомілковостопних суглобів: у верхніх заворотах колінних суглобів рідина: праворуч – 4,7 мм, ліворуч – 10,4 мм. У ділянці гомілковостопних суглобів відзначається дифузний набряк м'яких тканин без локального скупчення випоту.

Рентгенографія колінних суглобів від 22.12.15: кістки без деструктивних змін. Фізіологічні просвітлення в нормі. Крайові розростання в місцях прикріплення колатеральних зв'язок.

ФЗД 14.01.16: життєва ємність легень (ЖЄЛ) – 63% (960 мл). Форсований видих виконати не змогла.

Дані **пульсоксиметрії** наведені в таблиці 3.

ЕКГ: ритм синусовий, нерегулярна тахікардія, виражена лабільність пульсу 110–140/хв, вертикальна позиція електричної осі серця, кут альфа +90. Дисметаболичні зміни міокарда. Порушення екстракардіальної роботи серця.

Рентгенографія органів грудної клітки (ОГК): на рентгенограмах від 12.10.15 і 19.10.15 – двобічна вогнищево-зливна пневмонія з більшим ураженням лівої легені.

КТВР ОГК 11.01.2016 (рис. 1): в паренхімі обох легень визначаються множинні дифузно розміщені ділянки ущільнення інтерстицію за типом «матового скла», більше в лівій легені. Ліва легеня зменшена в об'ємі. Органи середостіння зміщені вліво. Трахея, головні, часткові та сегментарні бронхи прохідні. В S8, S4 правої легені визначають субплевральні внутрішньолегеневі лімфоузли до 1 см. Бронхопультмональні лімфовузли до 1,5 см в лівому корені, до 0,8 см в правому. Діаметр сегментарних і субсегментарних легеневих артерій дещо перевищує діаметр бронхів, що супроводжують артерії. Діаметр висхідної аорти – 19,7 см, легеневого стовбура – 19,7 см. Тимус не збільшений. Серце без особливостей. Рідини в плевральній порожнині немає. Остеобластних і остеолітичних

Таблиця 2. Загальний аналіз крові дівчинки в динаміці

Дата	Лейкоцити, 10 ⁹ /л	Еритроцити, 10 ¹² /л	Гемоглобін, г/л	Тромбоцити, г/л	Паличкоядерні, %	Сегментоядерні, %	Лімфоцити, %	Моноцити, %	Еозинофіли, %	ШОЕ, мм/год
5.01.16	10,9	4,42	122	354	1	64	29	6	0	48
14.01.16	6,8	4,73	126	438	1	47	45	5	2	65
28.01.16	5,92	4,80	124	296	1	47	43	6	1	31

Висновок: збільшення ШОЕ при нормальному рівні лейкоцитів і еритроцитів.

Таблиця 3. Пульсоксиметрія на момент поступлення

Пульсоксиметрія	SaO ₂ , %	Пультс, уд./хв
У стані спокою	97	125–127
Після 6-хвилинної ходьби на 1-й хвилині	94	145–147
На 3-й хвилині	95	133
На 5-й хвилині	97	132

Висновок: субкомпенсована киснева недостатність з реакцією серця у вигляді тахікардії; відсутність кисневого резерву.

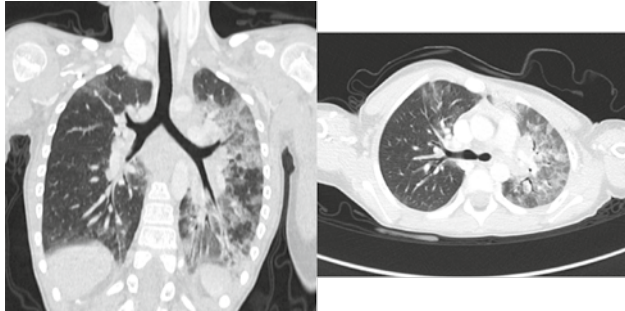


Рис. 1. КТ органів грудної клітки № 1 (січень 2016 р.) у поздовжньому (а) та поперечному (б) розрізах

змін немає. Висновок: КТ-картина може відповідати ІП. Не можна виключити легеневу гіпертензію.

З метою виключення легеневої гіпертензії та уражень серця і перикарду було проведено *Ехо-КГ* (5.01.2016), на якій патології не виявлено.

Враховуючи ураження легень (ознаки ІП) та наявність суглобового синдрому, було проведено імунологічне обстеження з метою виключення імунодефіциту та ЗСТ.

З метою виключення ДЗСТ проведено: дослідження профілю антинуклеарних антитіл (ANA) (табл. 4).

З метою виключення нервово-м'язової патології:

- проведено *електронейроміографію* — ознак ураження іннервації та запальних захворювань м'язів не виявлено;
- вивчено рівень *гормонів щитоподібної залози* — відповідають віковій нормі;
- досліджено *профіль білкових фракцій* (табл. 5).

З метою виключення імунодефіцитних станів проведено визначення:

- ІФА крові — *антитіла до ВІЛ 1/2* та антиген р24 ВІЛ 1 — не виявлено;
- рівня *імуноглобулінів* у сироватці крові (табл. 6);
- рівня Т- і В-лімфоцитів у сироватці крові (табл. 7).

З метою виключення алергічної природи захворювання проведено: визначення IgE — 7,87 МО/мл (норма < 60). Заключення: рівень IgE в крові нормальний.

З метою виключення інфекційної природи захворювання легень проведено виявлення специфічних антитіл до трепонемного антигену методом ІФА (антитіла класу IgG, IgM до *Treponema pallidum*) — не виявлено.

Виявлення специфічних антитіл до хламідійного та мікоплазмозного антигенів методом ІФА (антитіла класу IgG, IgM) — не виявлено.

З метою виключення аномалій розвитку трахеобронхіального дерева, онкологічних захворювань легень і туберкульозу проведена діагностична бронхоскопія. Висновок: катаральний ендобронхіт. Аномалій трахеобронхіального дерева, онкологічних уражень та туберкульозу не було виявлено при цитоскопічному дослідженні промивної рідини бронхів (табл. 8).

Дані спірометрії наведено в таблиці 9.

З метою виключення можливого хронічного аспіраційного синдрому проведена фіброезофагогастроуденоскопія, що виявила наявність лише еритематозної гастропатії.

З метою виключення муковісцидозу проведено потову пробу (8 мекв/л при нормі до 40 мекв/л), що дало змогу виключити дану нозологію.

На підставі скарг (періодичні підйоми температури, задишка, зменшення маси тіла, деформація грудної клітки), клінічної картини (наявність суглобового синдрому, який не був характерний для жодного із ЗСТ; синдрому хронічної кисневої недостатності, задишки 2-го ступеня змішаного характеру) та лабораторно-інструментальних даних (підвищення рівня IgG, IgA, ЦИК, γ -протеїнів, ANA, патоморфологічні зміни на КТ ОГК, ФЗД за рестриктивним типом) після виключення цілої низки інших можливих станів дитині було встановлено діагноз: «ІПАХ».

Обговорення

Особливість даного випадку була обумовлена складним діагностичним пошуком причин системного ураження організму дитини (легені, суглоби). Оскільки неспецифічна ІП є досить частою в клініці ЗСТ, то пошук конкретної форми цієї групи захворювань має бути першочерговим [11]. Враховуючи наявність двох головних синдромів — легеневої недостатності за рахунок інтерстиціального ураження легені і суглобового синдрому (синовіт великих суглобів у формі олігоартриту), в процесі обстеження було виключено:

1. Системний червоний вовчак: проти даного захворювання свідчить відсутність шкірного синдрому (панікуліту, фіксованої еритеми обличчя, дисконічного вовчка,

Таблиця 4. Дані серологічного обстеження при першому поступленні

Показник	Результат	Норма	Оцінка
Anti-dsDNA- NcXlgG	0,32	< 1	негативний
ANA-Screen IgG	1,16	< 1	слабо позитивний
Рибосомальний Р-білок	0,137	< 1	негативний
nRNP/Sm	0,256	< 1	негативний
Sm	0,135	< 1	негативний
SS-A	0,160	< 1	негативний
SS-B	< 0,1	< 1	негативний
Scl-70	0,153	< 1	негативний
Jo-1	< 0,1	< 1	негативний
Центромери	0,625	< 1	негативний
Ревматоїдний фактор	–	негативний	негативний
ССР	негативний	негативний	негативний

Висновок: незначне підвищення загального рівня ANA.

Таблиця 5. Показники протеїнограми дівчинки у динаміці спостереження

Показник	6.01	3.02	Вікова норма
альбуміни	39,9	39,4	28,4–49,4 г/л
α_1 -глобулін	2,7	2,2	1,5–2,82
α_2 -глобулін	10	9,1	5,18–11,2
β -глобулін	7,2	6,4	5,39–10,6
γ -глобулін	16,2	16,8	5,54–14

Висновок: помірне збільшення гама-фракції глобулінів.

Таблиця 6. Рівень імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові дівчинки

Показники	5.01.16	1.02.16	Нормальні значення	Оцінка
IgG, г/л	19,94	19,43	5,04–14,64	збільшений
IgA, г/л	2,01	2,17	0,27–1,95	збільшений
IgM, г/л	1,02	1,6	0,24–2,10	нормальний
ЦІК-4,16, %	81	111	до 50 од. опт. щільн.	підвищений
ЦІК-7, %	195	243	до 150 од. опт. щільн.	підвищений

Висновок: збільшення рівня IgG, IgA, ЦІК.

Таблиця 7. Рівень Т- і В-лімфоцитів у сироватці крові дівчинки

Показники	Результат	Нормальні значення	Оцінка
Лейкоцити, загальна кількість, $\times 10^9/\text{л}$	$7,6 \times 10^9/\text{л}$	6–9,8	Нормальний
Лімфоцити, абсолютна кількість, $\times 10^9/\text{л}$	$2,9 \times 10^9/\text{л}$	1,9–5,2	Нормальний
CD3, %	60%	47–76	Нормальний
CD3 абс., $\times 10^9/\text{л}$	$1,7 \times 10^9/\text{л}$	0,9–4,	Нормальний
CD22, %	23%	17–31	Нормальний
CD22 абс., $\times 10^9/\text{л}$	$0,6 \times 10^9/\text{л}$	0,3–1,6	Нормальний
CD4, %	50%	33–46	Збільшений
CD8, %	19%	17–30	Нормальний
CD4/CD8	2,6	1,5–2,2	Підвищений
CD16, %	31%	10–20	Збільшений

Висновок: імунодефіциту не виявлено, відзначається збільшення клітин типу CD4 (Т-хелперів), CD16 та підвищення співвідношення CD4/CD8.

Таблиця 8. Мікроскопічне дослідження промивної рідини бронхів дівчинки

Показники	Кількість
Лейкоцити	Небагато, поодинокі еозинофіли
Еритроцити	–
Елементи епітелію бронхів	В значній кількості
Макрофаги	Зрідка
Мікобактерії туберкульозу	Не виявлено
Гриби	–
Елементи неклітинного походження	Не виявлено
Інша флора	Змішана, незначна кількість

капіляриту долоней, пурпури, макуло-папульозного висипу, синдрому Рейно, ознак алопеції), уражень нервової системи (полінейропатії, судом), серця та перикарду (ехокардіографія без патології), нирок (креатинін, сечовина, загальний аналіз сечі в межах норми, відсутня протеїнурія, циліндрурія), гематологічних порушень.

- 2. Склеродермію:** проти свідчить відсутність ураження шкіри у вигляді телеангіектазій, індурації шкіри, гіпер- або гіпопигментацій, атрофії шкіри; склеродактилії, алопеції, синдрому Рейно, ксероофтальмії, ксеростомії, дисфагії, структурних змін інших органів, зокрема серця, травного тракту [19].
- 3. Дерматоміозит/поліоміозит:** проти свідчить достатній м'язевий тонус дитини, нормальна електроміографія та відсутність шкірного синдрому (підшкірні кальцинати).
- 4. Ювенільний ідіопатичний артрит:** проти свідчить відсутність ураження очей, типових рентгенографічних змін з боку кісток і суглобів (остеопороз, звуження суглобової щілини, кісткові ерозії, внутрішньосуглобовий кістковий анкілоз). ІЗЛ є найчастішим і найбільш

серйозним легенеvim ускладненням ревматоїдного артриту (приблизно 15–20% пацієнтів) [11]. У 90% пацієнтів з ревматоїдним артритом ІЗЛ не становить жодних діагностичних труднощів, оскільки проявляється через кілька років після суглобового синдрому. Проте в 10% випадків ІЗЛ може бути першим проявом ревматоїдного артриту [11]. Виявлення антитіл до циклічного цитрулінового пептиду (ССР) може діагностично допомогти у випадках, коли ІЗЛ передє суглобовим проявом ревматоїдного артриту [11]. У нашому випадку рівень ССР був негативним.

- 5. Імунодефіцит:** навпаки, відзначалися ознаки активації клітинної та гуморальної ланки імунітету.
- 6. Туберкульоз легень:** проти свідчить негативна реакція Манту; за даними бактеріоскопії промивних вод бронхів мікобактерій туберкульозу не виявлено.
- 7. Саркоїдоз:** проти свідчить відсутність уражень шкіри (типові м'які, червоні або жовтувато-коричневі плоскі папули, еритематозні макулярні ураження з рубцями та іхтіозоформними висипаннями, вузлики, гіпер- або гіпопигментовані плями, вузлова еритема), очей (увеїт, кон'юнктивальні гранульоми, кератит, дакриоцистит), нервової системи (полірадикулоневрити), слинних залоз (паротит), печінки, нирок (тубуло-інтерстиційний нефрит); на КТ відсутні зміни паренхіми у вигляді вузликів і збільшення внутрішньогрудних лімфатичних вузлів; за даними мікроскопії клітин промивних вод бронхів виявлено лише поодинокі лімфоцити, що виключає саркоїдоз, оскільки лімфоцитарний альвеоліт передє утворенню гранулом у легенях та є ранньою ознакою прояву саркоїдозу легень у дітей старшого віку [12].
- 8. Легеневий васкуліт Чарджа–Строс:** проти свідчить відсутність клініки алергічного риніту та бронхіальної астми, еозинофілії крові та промивної рідини бронхів [8, 15].

Таблиця 9. Показники спірометрії дівчинки у динаміці спостереження

Показник	07.2016	11.2016	03.2017	07.2017
VC	62%	72%	76%	80%
FVC	51%	58%	67%	73%
FEV ₁	59%	63%	69%	74%
FEV ₁ /VC	+ 1	+ 2	+ 4	+ 2
FEF	25%	48%	69%	72%
FEF ₂₅₋₇₅	21%	57%	59	68
FEF ₂₅	31%	55%	73	81
FEF ₅₀	33%	60%	66	77
FEF ₇₅	9%	9%	17	36
Заключення	Вентиляційна недостатність III ступеня за змішаним типом з переважанням рестриктивних порушень	Вентиляційна недостатність II ступеня за змішаним типом з переважанням рестриктивних порушень	Вентиляційна недостатність II ступеня за змішаним типом з переважанням рестриктивних порушень, тяжка дистальна обструкція	Вентиляційна недостатність I ступеня за змішаним типом з переважанням рестриктивних порушень, тяжка дистальна обструкція

9. Екзогенний алергічний альвеоліт: за даними цитологічного дослідження, відсутня еозинофілія промивної рідини бронхів, еозинофілія крові; рентгенологічно (КТ ОГК) немає ознак дрібновузликатої дисемінації легень [3].

10. Токсичні ураження легень: за даними анамнезу не виявлено жодної можливості токсичного впливу на легені з боку навколишнього середовища протягом останніх 2 років.

У цьому клінічному випадку нам у нагоді стали рекомендації ATS/ERS, які висвітлюють тактику ведення пацієнтів з клінікою недиференційованого автоімунного захворювання з маніфестацією легеневого ураження. Згідно з протоколом, наш випадок мав наступні критерії:

- виключення альтернативної етіології ураження легень (бактеріальної, алергічної, токсичної тощо);
- неможливість віднести до будь-якого ЗСТ;
- клінічні ознаки ІП та олігоартриту;
- морфологічне підтвердження ІП за даними КТВР;
- лабораторні ознаки автоімунної агресії.

Це дало змогу класифікувати стан дитини як ІПАХ.

За рекомендаціями ATS/ERS, біопсія з наступним гістологічним дослідженням є найбільш інформативним методом діагностики. Але, враховуючи можливі ускладнення і тривалу репарацію легені з фіброзом, необхідно зважити переваги і недоліки цього методу, щоб рекомендувати його проведення у дітей [7, 20]. Біопсія вважається методом вибору, коли діти мають тяжкий стан з високим ступенем гіпоксемії або коли можливості неінвазивних тестів вичерпані. Її слід проводити перед початком протизапальної терапії. Необхідно забезпечити тісне взаєморозуміння між пульмонологами, патологами та педіатричними радіологами, щоб максимально ефективно використовувати оцінку біоптатів [17]. У даному клінічному випадку проведення біопсії було недоцільним оскільки діагноз був встановлений за наявності неінвазивних критеріїв діагностики.

Лікування

Протягом останніх десятиліть фармакологічна терапія ІЗЛ мала невеликий прогрес [17]. Досі не розроблені стандартні схеми лікування дітей з ІЗЛ через відсутність рандомізованих клінічних випробувань, що охоплювали б велику кількість хворих. Нечасте виявлення ІЗЛ у дитячому віці за відсутності чітких діагностичних критеріїв було перешкодою для таких досліджень [17]. Сучасний

терапевтичний підхід базується на досвіді лікування маленьких педіатричних груп та інформації, отриманої від досліджень із залученням дорослих. Частіше ці стратегії лікування є невдалими, тому рівень зареєстрованої смертності залишається високим [17].

Глюкокортикостероїди (ГКС) та плаквеніл є основою терапії у більшості дітей та дорослих з ІЗЛ, незважаючи на незначне підтвердження їх ефективності [6].

У гострий період хвороби з тяжким перебігом призначають ГКС, які можна вводити щодня *per os* (0,5–1 мг/кг/добу), або проводять пульс-терапію – 10 мг/кг/день 3 дні на місяць [6]. Відповідь на лікування ГКС часто вважається важливим прогностичним показником [6]. Згідно з даними в медичній літературі, первинний курс ГКС слід проводити протягом 4–8 тиж [17] з наступним поступовим зменшенням дози. Як правило, ГКС-терапія призначається протягом 6–12 міс з поступовим переходом на плаквеніл. При легких формах можна застосовувати плаквеніл в монотерапії.

Зважаючи на вищевказане, у пацієнтки як метод лікування було використано ГКС – метипред у дозі 1 мг/кг/добу – 16 мг на добу (8 мг + 4 мг + 4 мг відповідно у 8:00–12:00–16:00) протягом 6 тиж. Надалі дозу поступово знижували кожні 3–4 дні до 8 мг (2 таблетки по 4 мг), які дівчинка отримувала протягом 2 міс, потім зменшили до 6 мг, і цю дозу вона отримувала тривало. Через 1 рік лікування був призначений плаквеніл у дозі 200 мг одноразово, на тлі якого відбулася повна відміна ГКС. На даний момент пацієнтка приймає щоденно тільки плаквеніл 200 мг. Вся терапія супроводжувалася корекцією побічних ефектів ГКС: аспаркам тричі на добу по 1 таблетці (профілактика гіпокаліємії), кальцій-Д₃ Нікомед по 1 таблетці на добу (профілактика остеопорозу), фамотидин 10 мг по 1/2 таблетки на ніч (профілактика диспепсії, пептичної виразки). На цьому лікуванні була досягнута стійка позитивна динаміка, як клінічна, так і рентгенологічна, що підтвердило правильність висновку щодо автоімунного механізму ураження легень. У динаміці спостереження відзначалося покращення і ФЗД за даними спірометрії (див. табл. 9).

Дані КТВР ОГК також свідчать про покращення морфологічної структури легень (рис. 2): значно зменшилася кількість ділянок ущільнення інтерстицію за типом «матового скла». Ліва легеня збільшилася в об'ємі.

Кожні 3 міс дитина спостерігалася у лікарні. За 1,5 року лікування зникли періодичні підйоми

температури, задишка, дефігурація суглобів, зменшилась деформація грудної клітки, покращилася форма нігтьових фаланг пальців рук та ніг; збільшилась переносимість фізичного навантаження (їздить на велосипеді, пішки ходить до школи, грається з дітьми у дворі). Проте на тлі ГКС-терапії великими дозами виникли побічні ефекти: гірсутизм, «місяцеподібне» обличчя, збільшення маси тіла, які на 2-му році лікування також зникли.

Висновки

1. Складність даного випадку обумовлена необхідністю виключення інших схожих захворювань, які в клінічній картині мають ознаки ІЗЛ та суглобовий синдром.

2. Неуважність з боку педіатрів щодо причин прогресування деформації грудної клітки і формування гіпертрофічної остеоартропатії («синдром барабаних паличок») призвела до втрати часу і розвитку тяжкої дихальної недостатності та поширення аутоімунного запалення на синовіальні оболонки великих суглобів.

3. Відсутність рентгенологічної позитивної динаміки від проведеного тривалого курсу антибактеріальної терапії є показанням для проведення КТВР у випадку інфільтративно-фіброзних змін легень. Зазвичай рентгенологічні зміни при ІЗЛ неспецифічні, тому правильний діагноз на підставі рентгенологічного обстеження можливий менше ніж у 50% хворих, що робить КТВР вкрай необхідним методом діагностики морфологічних змін легень і методом контролю якості лікування.

4. Діагностика ІПП потребує тісної комунікації лікарів різних спеціальностей, зокрема пульмонолога, фізіотерапевта, радіолога та, за необхідності, патолога.

5. Своєчасне лікування тривалим курсом ГКС у комплексі з плаквенілом може значно покращити

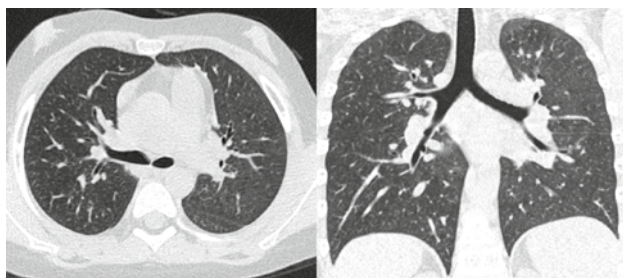


Рис. 2. КТВР легень дитини від 05.2017 у поперечному та поздовжньому розрізах

морфологічний стан і функціональні можливості легень у дітей з аутоімунною ІП.

6. Протокол ATS/ERS щодо ведення хворих з ознаками ІП, яка не відповідає встановленим критеріям діагностики до жодного з відомих ЗСТ, є актуальним, бо такі випадки трапляються як у дорослих, так і у дітей.

Список літератури

1. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А. Интерстициальные заболевания легких у детей. Вестник современной клинической медицины. 2014. Т. 7, вып. 6. С. 71–76.
2. Болотова Е.В., Шульженко Л.В., Порханов В.А. Ошибки в диагностике интерстициальных заболеваний легких на догоспитальном этапе. Научно-практический рецензируемый журнал «Пульмонология». doi: 10.18093/0869_0189_2015_25_1_41_44. 2015. 25 (1). С. 41–44.
3. Охотникова О.М., Усова О.І. Екзогенний алергічний альвеоліт: етіопатогенез, діагностика, клініка, лікування. Укр. мед. часопис. 4 (120). VII/VIII 2017. С. 70–76.
4. Бойко Я.Є. Ювенільний ідіопатичний артрит. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2008. № 3 (14).
5. American Thoracic Society, European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jan 15; 165 (2). P. 277–304.
6. 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. 2013. Vol. 188, iss. 3. P. 376–394.
7. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features / Aryeh Fischer et al. Eur Respir. J 2015. doi: 10.1183/13993003.00150-2015
8. Hernandez C. Dermatologic Manifestations of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome). Clinical Presentation. Dec 15, 2017. [Medscape]
9. Dinwiddie R, Sharief N, Crawford O. Idiopathic interstitial pneumonitis in children: a national survey in the United Kingdom and Ireland. Pediatr Pulmonol. 2002; 34 (1). P. 23–9.
10. The approach to childhood interstitial lung disease. Paediatric Respiratory Reviews / Ernst Eber et al. Dec 2010. doi: 10.1016/S1526-0542(10)70077-4.

11–20: список літератури – у редакції

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ. РАЗБОР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ НА ОСНОВАНИИ ПРИМЕНЕНИЯ СОВМЕСТНОГО РУКОВОДСТВА ЕВРОПЕЙСКОГО РЕСПИРАТОРНОГО ОБЩЕСТВА И АМЕРИКАНСКОГО ТОРАКАЛЬНОГО ОБЩЕСТВА 2015

Т.М. Ткачева, Е.Н. Охотникова, В.В. Терещенко, Т.П. Иванова

Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика
Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ», г. Киев

Резюме

Интерстициальные заболевания легких – гетерогенная группа хронических дыхательных расстройств у детей, проявляются структурным ремоделированием дистальных воздушных пространств; сложно диагностируются, длительно лечатся и часто ассоциируются с высокой заболеваемостью и смертностью. В 2013 г. Американским торакальным обществом (ATS) были приняты рекомендации по ведению детей с указанной патологией. Сложность приведенного клинического случая обусловлена необходимостью исключения других схожих заболеваний, в клинической картине которых имеются признаки интерстициального заболевания легких и суставной синдром.

Ключевые слова: интерстициальные заболевания легких, дети, интерстициальная пневмония, дифференциальный диагноз, критерии диагностики.

MODERN PRINCIPLES OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF INTERSTITIAL LUNG DISEASES IN CHILDREN. CASE STUDY BASED ON THE JOINT MANAGEMENT OF THE EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY AND THE AMERICAN THORACIC SOCIETY 2015

Т.М. Tkacheva, E.N. Okhotnikova, V.V. Tereshchenko, T.P. Ivanova

P. L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education
National Children's Specialized Hospital «OKHMATDET», Kiev

Abstract

Interstitial lung diseases -- a heterogeneous group of chronic respiratory disorders in children, manifested by structural remodeling of distal air-space; difficult to diagnose, long-term treatment and often associated with high morbidity and mortality. In 2013, the American Thoracic Society (ATS) adopted recommendations for the management of children with these pathology. The complexity of the clinical case is due to the need to exclude other similar diseases, in the clinical picture have signs of interstitial lung disease and articular syndrome.

Key words: interstitial lung diseases, children, interstitial pneumonia, differential diagnosis, diagnostic criteria.