

Vaikų intersticinių plaučių ligų paplitimas, diagnostika ir gydymas

CHILDHOOD INTERSTITIAL LUNG DISEASES: PREVALENCE, DIAGNOSTICS AND TREATMENT

VALDONĖ MISEVIČIENĖ, LAIMUTĖ VAIDELIENĖ, DEIMANTĖ GRIGALIŪNAITĖ
LSMU MA Vaikų ligų klinika

Santrauka. Vaikų intersticinės plaučių ligos (vIPL) – tai retos vaikų patologijos, kurių tikslus paplitimas neaiškus. Išskiriamos iki dvejų metų amžiaus ir vyresniems vaikams būdingos IPL. Įtariant vIPL, pirmiausia reikia ieškoti sisteminį priežastčių, įtarti imuninės kilmės ir genetinius sutrikimus, gali būti svarbūs aplinkos veiksniai. Dažniausiai kliniškai liga pasireiškia dažnesniu kvėpavimu, kosuliu, išklausomais karkalais plaučiuose. Vienas iš pagrindinių diagnostinių tyrimų, padedančių nustatyti ligą, yra kompiuterinė tomografija. Vaikų IPL diagnostika ir gydymas dažniausiai remiasi ne klinikinių tyrimų duomenimis, o atvejų analizėmis ir klinikine patirtimi.

Reikšminiai žodžiai: vaikų intersticinės plaučių ligos, naujagimių intersticinės plaučių ligos, vaikų intersticinių plaučių ligų klinika, diagnostika, gydymas.

Summary. Childhood Interstitial Lung Diseases (chILD) are a group of rare pathologies which prevalence is unclear. Some of chILD are more common in children under the age of 2 years, while others are more common in older children. In the case of suspected chILD, it is usually necessary to look for systemic causes first, especially of immune origin and genetic disorders. Environmental risk factors may also play an important role in the development of chILD. Mostly the disease occurs by more frequent breathing, coughing and presence of adventitious sounds (crackles). Often one of the main diagnostic tests which help to locate the disease is HRCT scan. Diagnosis and treatment usually are not supported by clinical trials and their choice is mainly based on case studies and clinical experience.

Key words: interstitial lung disease in children, interstitial lung disease in infants, childhood interstitial lung disease signs and symptoms, diagnosis and treatment.

ĮVADAS

Vaikų intersticinės plaučių ligos (vIPL) – tai įvairios etiologijos ir skirtingi plaučių pažeidimai, kuriems būdinga lėtinė eiga, difuzinė infiltracija, blogėjanti kvėpavimo funkcija ir (arba) dujų difuzija plaučiuose. Nors suaugusieji taip pat serga IPL, tačiau šių ligų paplitimas tarp vaikų, etiologija, klinikinė išraiška ir prognozė skiriasi.

Vaikų IPL paplitimas neaiškus. Dažniausiai pateikiami tik atskirų šalių klinikinių tyrimų duomenys. Pavyzdžiui, Vokietijoje nustatyta, kad 1 milijonui vaikų, jaunesnių nei 16 metų, tenka 1,32 atvejų IPL, nesusijusių su sisteminėmis arba autoimuninėmis ligomis. Didžiojoje Britanijoje ir Airijoje plaučių biopsijų rezultatai patvirtino 3,6 atvejo IPL 1 milijonui vaikų [1]. Daugiau nei 30 proc. visų sergančiųjų sudaro jaunesni nei dvejų metų amžiaus vaikai, o berniukai serga dažniau nei mergaitės [2]. Bush A. su bendraautorais duomenimis, vIPL paplitimas yra mažesnis nei 1/100 000 vaikų, lyginant su 60–80 atvejų, tenkančių 100 000 suaugusių asmenų [3].

Taigi, tai reta vaikų patologija, todėl visuotinai priimtų diagnostikos ir gydymo sutarimų, pagrįstų įrodymais ir plačiais klinikiniais tyrimais, nėra [1, 4].

VAIKŲ IPL KLINIKINĖS IŠRAIŠKOS IR DIAGNOSTIKA

Vaikų IPL klinikiniai simptomai labai priklauso nuo paciento amžiaus ir priežasties, sukėlusios difuzinį plaučių pažeidimą, todėl klinikinėje praktikoje vIPL dažniausiai klasifikuojamos būtent pagal šiuos požymius. Jos gali būti pirminės, sukeltos genetinių ir kitų veiksnių, bei antrinės, susijusios su sisteminėmis ligomis arba būklėmis. Kai kurios vIPL daugiau būdingos naujagimystėje ir kūdikystėje iki dvejų metų amžiaus, kitos IPL dažniau pasireiškia vyresniems vaikams ir savo priežastimis bei išraiška labiau panašios į suaugusiųjų IPL (1 lentelė) [4].

Dažniausi vIPL klinikiniai požymiai yra:

- Tachipnėja ir (arba) apsunkintas kvėpavimas.
- Lėtinis ir (arba) dažnai atsinaujinantis kosulys.
- Auskultaciniai pokyčiai plaučiuose (obstrukcija, smulkūs drėgni karkalai).
- Prastesnė fizinio krūvio tolerancija, dusulys.
- Pasikartojantis bronchiolitas, pneumonija.
- Kvėpavimo nepakankamumo požymiai.
- Sumažėjęs kraujo įsotinimas deguonimi (hipoksemija).
- Kraujo atkosėjimas.

Pulmonologija ir alergologija

- Būgno lazdelių pirštai.
- Sulėtėjusi fizinė raida.
- Radiologiniai pokyčiai plaučiuose.
- Sutrikusi kvėpavimo funkcija.

Nepriklausomai nuo plaučių pažeidimo ir paciento amžiaus beveik visiems vaikams nustatyta tachipnėja, kosulys, jiems išklausomi karkalai plaučiuose [5].

Daugiau nei pusei vaikų atsilieka augimas, krenta svoris, kūdikiai greitai pavargsta žįsti, jiems dažniau atsiranda cianozė. Vyresniems vaikams dažniau būna prasta fizinio krūvio tolerancija. Trečdalis pacientų karščiuoja [2, 5].

Įtariant vIPL ir siekiant nustatyti galimus priežastinius ligos veiksnius, svarbiausia atkreipti dėmesį į vaiko amžių, išsiaiškinti vyraujančius simptomus, jų trukmę, įtarti įgimtus sklaidos defektus, įvertinti galimus maitinimo sutrikimus, esamas ir buvusias infekcijas, aplinkos rizikos veiksnius, šeimoje persirgtas ligas. Nuodugnus vaiko klinikinis tyrimas taip pat gali padėti įtarti sistemines būkles, būdingas bet kokio amžiaus vaikams ir tiksliau suplanuoti laboratorinių bei specifinių tyrimų poreikį (1 pav.) [6].

Jaunesniems nei dvejų metų amžiaus vaikams, kuriems liga dar nenustatyta, galima diagnozuoti vaikų IPL sindromą, jei jiems yra bent trys išvardyti kriterijai: sutrikimai, susiję su kvėpavimo sistema, būdingi apžiūros duomenys, hipoksemija ir difuziniai pokyčiai plaučių radiologiniuose tyrimuose [6].

vIPL diagnostikai reikalingi Tyrimai [1, 2, 4, 6]:

- Krūtinės ląstos rentgenogramose dažniausiai matoma infiltracija, daug rečiau – matinio stiklo vaizdas arba korėta plaučių struktūra. Matomi pokyčiai leidžia įtarti ir kitas ligas, imituojančias IPL, taip pat stebėti plaučių pokyčius dinamikoje.
- Plaučių kompiuterinė tomografija (KT) – tai geresnės vaizdo raiškos tyrimas, tinkamesnis radiologinių plaučių pokyčių bei histologinių radinių palyginimui. Dažnai tai yra vienas pagrindinių tyrimų, ne tik pagrindžiančių IPL, bet galinčių rodyti jos tipą. Skerspjuvių vaizduose be diseminacijos išryškėja ir kitokio pobūdžio difuziniai plaučių intersticinio audinio pokyčiai. Prireikus, galima nustatyti biopsijos vietą. IPL radiologinis vaizdas labai priklauso ir nuo ligos trukmės.
- Plaučių funkcijos tyrimai, kuriuos, panaudojus šiuolaikines technologijas,

galima atlikti ir mažiems vaikams, svarbūs restrikciniams plaučių pažeidimams nustatyti. Plaučių restrikcija bei sumažėjęs kraujo įsotinimas deguonimi yra labai svarbūs IPL diagnostikos kriterijai. Spirogramoje dažniausiai matomi sumažėję pagrindiniai rodikliai: forsuota gyvybinė

1 lentelė. Vaikų IPL klasifikacija (parengta pagal American Thoracic Society Documents) [6]

I. Naujagimystėje, kūdikystėje būdingos ligos ir būklės:

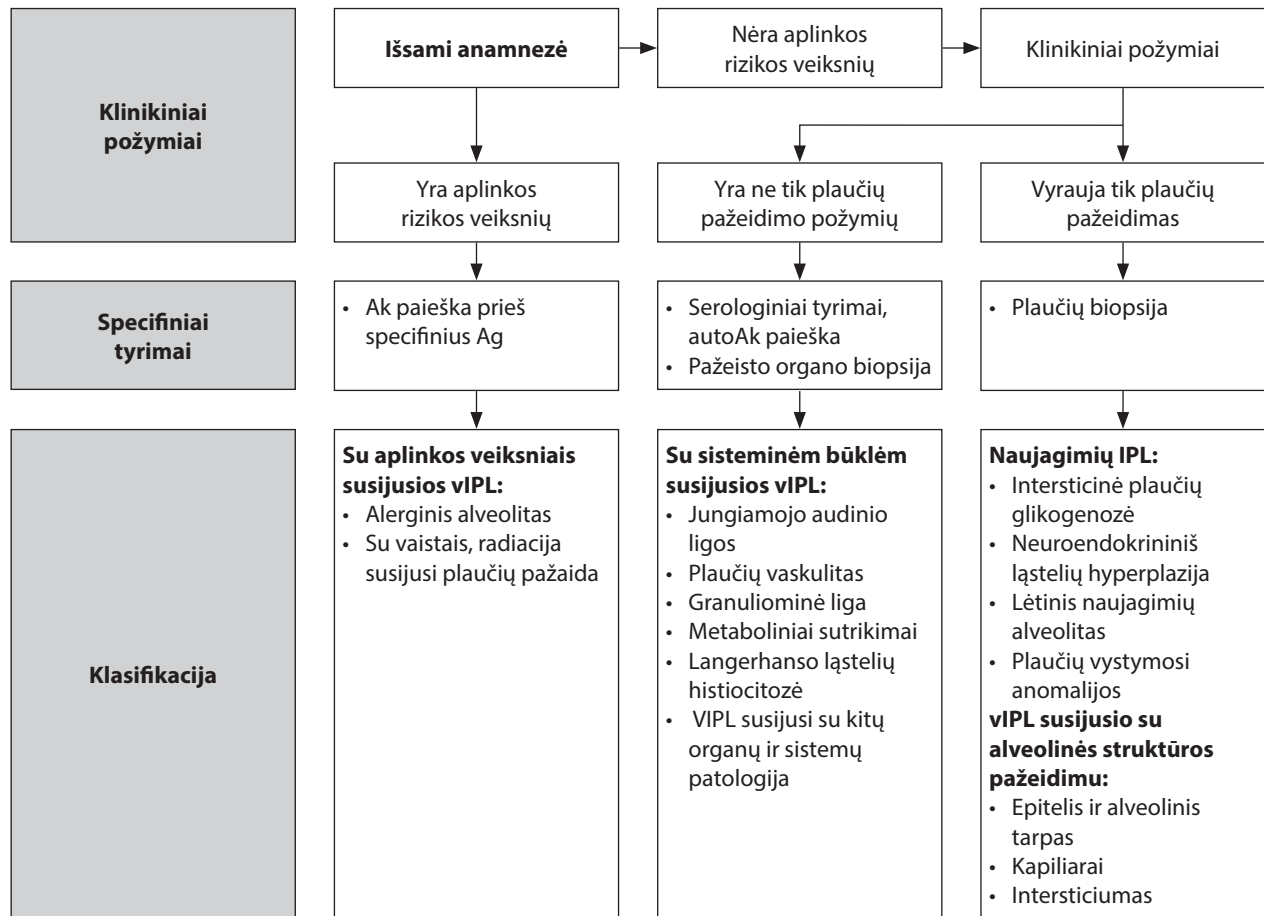
- A. Plaučių vystymosi sutrikimai:
 1. Plaučių alveolių displazija
 2. Įgimta alveolių – kapiliarų displazija
 3. Alveolių – kapiliarų displazija su plaučių venų neatitikimu
- B. Plaučių augimo anomalijos:
 1. Plaučių hipoplazija
 2. Lėtinės naujagimių plaučių ligos:
 - A. Su neišnešiotumu susijusi lėtinė plaučių liga – bronchopulmoninė displazija
 - B. Išnešiotų naujagimių įgyta lėtinė plaučių liga
 3. Struktūriniai plaučių pokyčiai, susiję su chromosomine liga:
 - A. 21 chromosomos trisomija
 - B. Kitos chromosominės ligos
 4. Plaučių pokyčiai, susiję su įgimtomis širdies ydomis
- C. Specifinės, neapibrėžtos etiologijos, ligos:
 1. Intersticinė plaučių gliukogenozė
 2. Neuroendokrinių ląstelių hiperplazija
- D. Genetinės ligos, susijusios su surfaktanto stygiu arba metabolizmo sutrikimais:
 1. Ligą lemianti SFTPB geno mutacija
 2. Ligą lemianti SPFTPC geno mutacija
 3. Ligą lemianti ABCA3 geno mutacija
 4. Liga, kurios histologinė išraiška, atitinka surfaktanto baltymo sutrikimą, tačiau tikslus genetinis sutrikimas nenustatytas

II. Vyresniems vaikams būdingos ligos ir būklės:

- A. Ligos, nulemtos aplinkos ir kitų veiksnių, esant normaliam imuniniam atsakui:
 1. Infekcinė ir poinfekcinė plaučių liga
 2. Aplinkos veiksnių nulemtos ligos (alerginis alveolitas, toksinių inhaliacijos sukeltas pažeidimas)
 3. Aspiracijos sindromas
 4. Eozinofilinė pneumonija
- B. Sisteminės ligos:
 1. Jungiamojo audinio ligos (sistemine raudonoji vilkligė, sisteminė sklerozė, dermatomiozitas/polimiozitas)
 2. Medžiagų kaupimo ligos (mukopolisacharidozė)
 3. Sarkoidozė
 4. Langerhanso ląstelių histiocitozė
 5. Navikinė infiltracija
- C. Ligos, susijusios su imuninės sistemos sutrikimu:
 1. Oportunistinės infekcijos
 2. Jatrogeninių priežasčių nulemtos ligos
 3. Ligos, susijusios su transplantacija ir organo atmetimu
 4. Nežinomos etiologijos difuzinis alveolių pažeidimas
- D. Ligos, pasireiškiančios kaip IPL:
 1. Arterinės hipertenzijos sukelta vaskulopatija
 2. Venų okliuzinė liga
 3. Limfinės sistemos ligos
 4. Staziniai pokyčiai, esant sutrikusiai širdies funkcijai

III. Neklasifikuojamos ligos (galutinės stadijos ar atlikus biopsiją nenustatoma priežastis)

Pulmonologija ir alergologija



1 pav. Vaikų IPL etiologijos paieška: pagrindinės būklės ir specifiniai tyrimai (pagal Clement et al. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2010) [5]

2 lentelė. Genų mutacijos, atsakingos už surfaktanto deficito nulemtą vaikų IPL (pagal Young LR. Classification of diffuse lung disease in infants and children. UpToDate, 2016) [7]

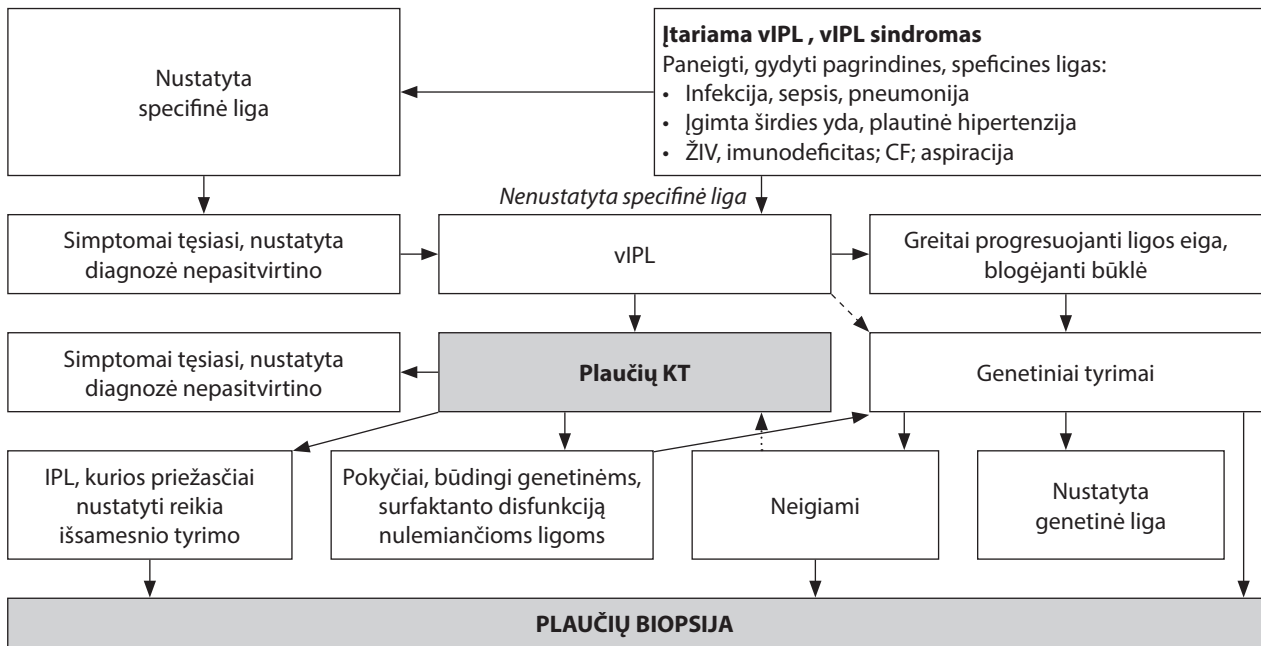
Genų mutacijos	SFTPB	SFTPC	ABCA3	NKX2.1
Paveldimumas	Autosominis recesyvinis	Autosominis dominantinis	Autosominis recesyvinis	Autosominis dominantinis
Klinikinis pasireiškimas	Naujagimių RDS	Vaikų IPL Suaugusiųjų IPL Naujagimių RDS	Naujagimių RDS Vaikų IPL	Naujagimių RDS Vaikų IPL Besikartojančios infekcijos Be plaučių ligų klinikos
Prognozė	Letali naujagimystėje	Įvairi išgyvenamumas iki 60 metų	Letali naujagimystėje Įvairaus sunkumo vaikystėje	Letali naujagimystėje Įvairaus sunkumo vaikystėje
Gydymo galimybės, aprašomos literatūroje	Simptominis gydymas Plaučių transplantacija	Simptominis GKK Azitromicinas Hidroksichlorkvinas Plaučių transplantacija	Simptominis GKK Hidroksichlorkvinas Plaučių transplantacija	Simptominis

plaučių talpa (FVC) ir forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV₁), esant normaliam arba padidėjusiam Gaensler'io indeksui (FEV₁/FVC).

- Bronchoskopija su bronchoalveoliu lavažu (BAL) – tai dažniausiai naudojama invazinės diagnostikos rūšis. Svarbu atlikti BAL mikrobiologinius, histo-

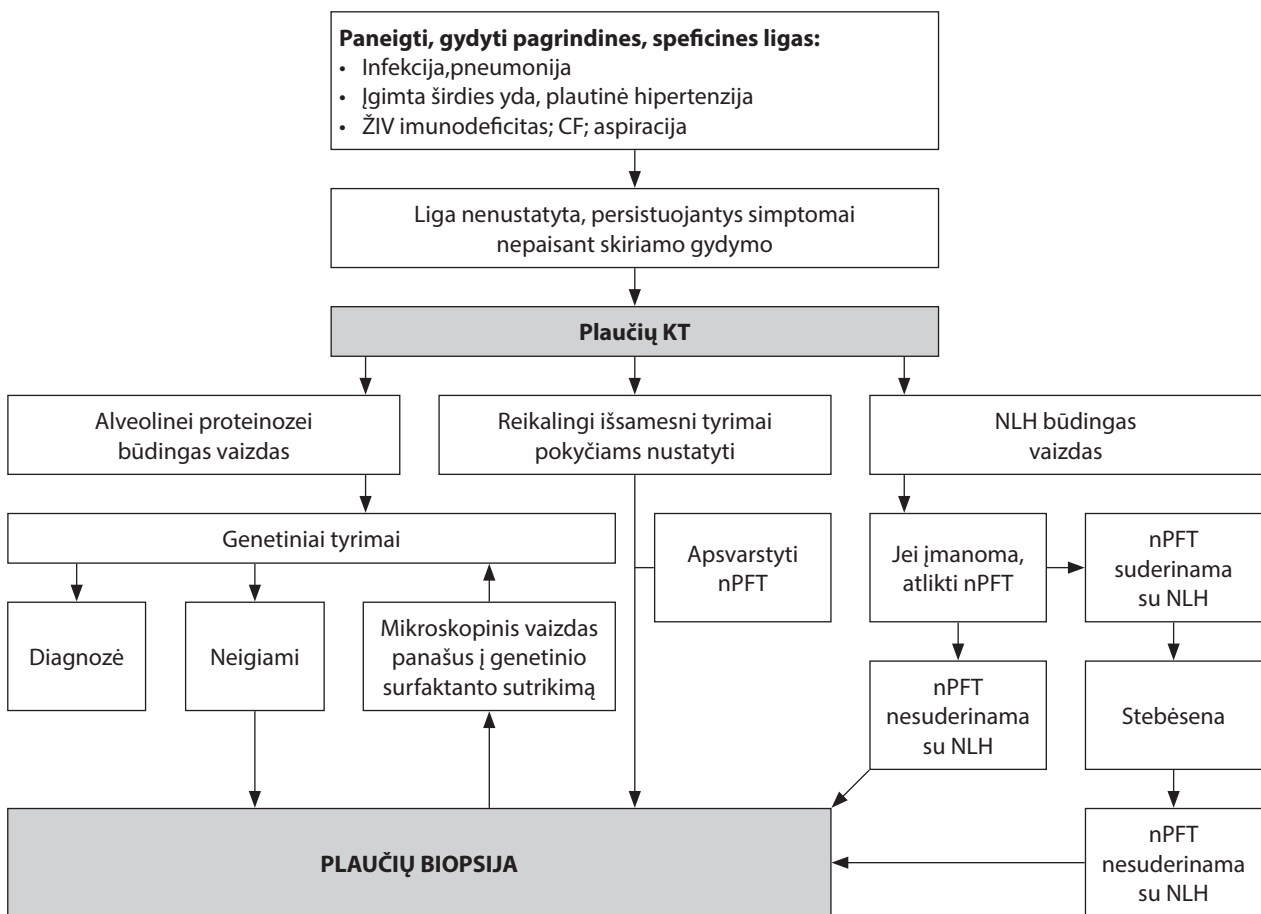
loginius, citologinius tyrimus, nustatyti uždegiminius pokyčius. Šis tyrimas padeda diagnozuoti aspiracijos sindromą ir tokias ligas, kaip, plaučių hemoraginis sindromas, plaučių alveolių proteinozė, plaučių histiocitozė, sarkoidozė, Niemann-Pick liga ir kt.

Pulmonologija ir alergologija



-----▶ – Rekomenduojama apsisvarstyti tyrimo pasirinkimą esant neigiamai šeiminei anamnezei.
▶ – Tyrimo pasirinkimas esant teigiamai šeiminei anamnezei.

2 pav. Naujagimių IPL diagnostikos algoritmas (parengta pagal American Thoracic Society Documents) [6]



Santrumpos: CF – cistinė fibrozė, NLH – neuroendokrininių ląstelių hiperplazija, nPFT – naujagimių plaučių funkcijos tyrimas, ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas.

3 pav. IPL diagnostikos algoritmas kūdikiams (> 1 mėn. amžiaus) ir vaikams (parengta pagal American Thoracic Society Documents) [6]

3 lentelė. Rekomenduojamas vaikų intersticinių plaučių ligų gydymas (parengta pagal Bush A ir kt. Thorax, 2015) [3]

	Ventiliuojami vaikai, sergantys IPL, arba ryškėjantis ventiliacijos poreikis	Neventiliuojami vaikai, sergantys IPL, arba ryškėjantis ventiliacijos poreikis
Metilprednizolonas Dozė Atsako laikas *Komentaras	Intraveninis 10 mg/kg arba 500 mg/m ² 7 dienos Kai kurie centrai skiria 30 mg/kg	Intraveninis 10 mg/kg arba 500 mg/m ² 28 dienos Kaip alternatyva geriamam prednizolonui. Vartojama prieš kitus gydymo būdus
Prednizolonas Dozė Atsako laikas	1 mg/kg per burną, vartojamas tarp metilprednizolono pulsų 7 dienos	2 mg/ kg gerti, kaip alternatyva metilprednizolono kspulsams. Vartojama prieš kitas gydymo priemones 28 dienos
Hidroksichlorokvinas Dozė Atsako laikas *Komentaras	10 mg/kg 21–28 dienos Kai kuriuose centruose vaikams <6 metų skiriama 6,5 mg/kg siekiant sumažinti toksiškumą	10 mg/kg 3 mėn. Kai kuriuose centruose vaikams <6 metų skiriama 6,5 mg/kg siekiant sumažinti toksiškumą Nėra pirmenybės prieš azitromiciną 54 proc. laikomas vieninteliu gydymo būdu lengvai stabiliai vaikų IPL
Azitromicinas Dozė Atsako laikas *Komentaras	10 mg/kg 3 dienas per savaitę 3 mėn.	10 mg/kg 3 dienas per savaitę 3 mėn. Nėra pirmenybės prieš hidroksichlorokviną 51 proc. laikomas vieninteliu gydymo būdu lengvai stabiliai vaikų IPL

4 lentelė. Klinikinių duomenų pokyčiai, reikšmingi vertinant gydymo veiksmingumą (parengta pagal Bush A ir kt. Thorax, 2015) [3]

	Mažiausias tikimasis atsakas (proc.)	Realiausias atsakas (proc.)	Geriausias tikimasis atsakas (proc.)
Širdies susitraukimų dažnio mažėjimas	10	20	–
Kvėpavimo dažnio mažėjimas	5	10	20
SpO ₂ didėjimas	5	10	–
Nereikia deguonies	–	–	Taip
Nereikia ventiliacijos	–	–	Taip

*Priešingai, tokio dydžio pablogėjimas būtų laikomas reikšmingu nuosmukiu.

- Laboratoriniai tyrimai būtini uždegiminiams procesams nustatyti, serologiniams tyrimams dėl autoimuninių ligų atlikti, imuninės sistemos funkcijai įvertinti.
- Genetiniai tyrimai yra svarbiausi ankstyvajame amžiuje, kai IPL yra sunkios eigos ir įtariamos genetinės ligos, susijusios su surfaktanto stygiu arba jo metabolizmo sutrikimais (2 lentelė) [7]. Kai kuriais atvejais genetiniai tyrimai gali rodyti ir kitas sisteminės ligas (pvz., imuninio atsako sutrikimus), nulėmusias vIPL pasireiškimą.
- Struktūriniais širdies ir kraujagyslių sistemos pokyčiams ir plautinei hipertenzijai įvertinti svarbus echokardiografinis tyrimas.
- Plaučių biopsija rekomenduojama naujagimiams

ir kūdikiams, kuriems yra IPL klinikinių požymių, sunki ligos eiga, tačiau kiti diagnostiniai tyrimai buvo neinformatyvūs. Svarbu atlikti plaučių audinio mėginio elektroninę mikroskopiją, histopatologinius, imunohistocheminius, imunofluorescencinius tyrimus, iširti mikrobiologines kultūras audinyje.

Kaip skubiai ir kokia tvarka reikia atlikti aukščiau minėtus tyrimus, priklauso nuo anamnezės, ligos sunkumo laipsnio, eigos ir trukmės, taip pat nuo paciento amžiaus, imuninės sistemos sutrikimų bei kitų organų pažeidimų [6].

Pagrindiniai vIPL diagnostikos principai, priklauso- mai nuo vaiko amžiaus, pateikiami 2, 3 pav. [6]. Deja, kartais netgi po pilno ištyrimo nepavyksta nustatyti vIPL sukėlusios priežasties.

Pulmonologija ir alergologija

GYDYMAS IR PROGNOZĖ

IPL gydymas ir prognozė priklauso nuo ligų sukėlusios priežasties. Dažniausiai pakanka pašalinti rizikos veiksnius, diagnozuoti ir išgydyti infekcijas, tačiau kai kurioms IPL formoms, pvz., sukeltoms tam tikrų genetinių sutrikimų, vienintelis gydymo būdas – plaučių transplantacija. Tikslių rekomendacijų, kaip turėtų būti gydoma vaikų IPL, nėra. Gydymo pasirinkimas dažnai grindžiamas atliktais moksliniais tyrimais, ligos atvejų analizėmis bei klinicine patirtimi [1, 6].

- Specifinis gydymas [1, 2]:
 - antibakterinis infekcijų gydymas;
 - rijimo sutrikimų ir (arba) gastroezofaginio reflukso (GER) su aspiracijos sindromu gydymas;
 - sergantiesiems alerginiu alveolitu – ligą sukėliančio antigeno iš aplinkos pašalinimas;
 - gydomasis bronchų alveolinis lavažas.
- Simptominis gydymas [2, 4]:
 - deguonies terapija;
 - invazinė ar neinvazinė plaučių ventiliacija.
- Bronchus plečiamieji vaistai pagal poreikį [1].
- Žalingų aplinkos veiksnių pašalinimas (rūkymas ir kt.) [2].
- Subalansuota, pakankama mityba [1].
- Skiepai nuo gripo kiekvienais metais ir kiti skiepai pagal planą [1]:
 - Vaikų, turinčių imunodeficitą, rekomenduojama neskiepyti gyvais susilpnintais skiepais, jiems papildomai skiriama profilaktika nuo *Pneumocystis jiroveci*.
- Imunosupresinis ir (arba) imunomoduliacinis gydymas [1]:
 - Sisteminiai kortikosteroidai skiriami gydyti IPL, susijusioms su jungiamojo audinio ligomis, alerginiam alveolitu, limfoidinei intersticinei pneumonijai, eozinofilinei pneumonijai, sarkoidozei ir autoimuninėms ligoms. Taip pat gali būti skiriami gydant genetines ligas, sukeltas SFTPC ir ABCA3 mutacijų.
 - Hidroksichlorokvinas – skiriamas deskvamaciniam intersticiniam pneumonitui, limfocitiniam intersticiniam pneumonitui, plaučių hemoraginiam sindromui, surfaktanto disfunkcijos sutrikimams (SFTPC, ABCA3) gydyti.
 - Kiti citotoksiniai vaistai (ciklofosfamidai, mikofenolato mofetilis, azatioprinai ir kt.) – skiriami jungiamojo audinio ligoms, smulkiųjų kraujagyslių pažeidimui, SFTPC geno sutrikimui ir kitoms sunkioms, progresuojančioms ligoms gydyti.

- Skiriant šį gydymą, pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl galimų šalutinių poveikių.
- Bush A. su bendraautoriais rekomenduoja Delfi metodu nustatytą pradinio gydymo protokolą (3, 4 lentelės) [3].
- Plaučių transplantacija [1, 6]:
 - reikalinga kūdikiams arba vaikams, kuriems yra sunki, progresuojanti ligos eiga ir skiriamas gydymas neveiksmingas.
 - tai vienintelė išeitis vaikams, turintiems SFTPB, ABCA3 genų mutacijas ir alveolių kapiliarų displaziją su plaučių venų neatitikimu.
 - Transplantacija prailgina išgyvenamumą 5–7 metais atitinkamai – 51 ir 45 proc. tikimybe.
- Savitarpio pagalbos grupės ir tinkamas artimųjų informavimas apie ligą [6].
- Genetiko konsultacija šeimai, kurioje yra vaikų, sergančių IPL [6].

APIBENDRINIMAS

Vaikų IPL priklauso labai retų ligų grupei, todėl jų diagnostika ir gydymas dažniau grindžiami atskirų autorių rekomendacijomis nei visuotinai priimtais sutarimais. Kartais šių ligų patikslinimui reikia didelių techninių ir finansinių galimybių, o kartais jas diagnozuoti sudėtinga dėl paciento amžiaus ir (arba) sveikatos būklės. Gydymas priklauso nuo etiologijos ir ligos formos. Kai kurios vIPL dinamikoje išnyksta ir turi gerą prognozę, kitos yra greitai progresuojančios ir lemia greitą bei ankstyvą mirtį.

Būtinai tarptautinis bendradarbiavimas, siekiant geriau pažinti, diagnozuoti bei gydyti vaikų intersticines plaučių ligas.

LITERATŪRA

1. Young LR. Approach to the infant and child with diffuse lung disease (interstitial lung disease). UpToDate. Nov 18, 2016.
2. Clement A, Nathan N, Epaud R, Fauroux B, Corvol H. Interstitial lung disease in children. Orphanet J Rare Dis. 2010; 5:22.
3. Bush A, Cunningham S, de Blic J, Barbato A, Clement A, Epaud R, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. Thorax. 2015; 70(11):1078-84.
4. Bush A, Nicholson AG. Paediatric interstitial lung disease. Eur Respir Mon. 2009; 46:319-54.
5. Clement A; ERS Task Force. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. Eur Respir J. 2004; 24(4):686-97.
6. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation and management of childhood interstitial lung disease in infancy. American Thoracic Society Documents. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 188(3):376-94.
7. Young LR. Classification of diffuse lung disease (interstitial lung disease) in infants and children. UpToDate. Oct 03, 2016.