

Vaikų retų ligų profilaktikos, diagnostikos ir gydymo
Metodinės rekomendacijos

Laimutė Vaidelienė, Valdonė Misevičienė

Vaikų intersticinių plaučių ligų diagnostika ir gydymas

(metodinės rekomendacijos vaikų ligų gydytojams, vaikų pulmonologams, šeimos
gydytojams)

Kaunas, 2019

Autoriai:

Laimutė Vaidelienė (darbo grupės vadovė) med. dr., doc.

Lietuvos sveikatos mokslo universiteto ligoninės Kauno klinikų gydytoja vaikų pulmonologė,
Vaikų ligų klinikos I-ojo vaikų ligų skyriaus vadovė (Eivenių 2, Kaunas)

Valdonė Misevičienė, med. dr., doc.

Lietuvos sveikatos mokslo universiteto ligoninės Kauno klinikų gydytoja vaikų pulmonologė,
Vaikų lėtinių kvėpavimo organų ligų centro vadovė (Eivenių 2, Kaunas)

Siekdamos sukurti moksliniais įrodymais pagrįstas vaikų intersticinių plaučių ligų diagnostikos ir gydymo rekomendacijas, autorės apžvelgė naujausią mokslinę literatūrą. Kadangi aptariama vaikų patologija priklauso retų ligų kategorijai, be to, kartais lydi kitus susirgimus, tai atsitiktinės atrankos klinikinių tyrimų šioje srityje paskelbta itin mažai. Todėl šios metodinės rekomendacijos parengtos vadovaujantis klinikinių studijų duomenimis, tokių tyrimų sisteminėmis apžvalgomis, metaanalizėmis, tarptautinėmis rekomendacijomis bei atskirų sričių specialistų ekspertų tarptautiniais sutarimais.

Literatūros šaltiniai buvo vertinami žemiau pateiktu būdu:

A lygis – duomenys pagrįsti daugybiniais atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais ar metaanalizėmis;

B lygis – duomenys pagrįsti vienu atsitiktinių imčių klinikiniu tyrimu ar neatsitiktinių imčių tyrimu;

C lygis – ekspertų sutarimas ir /ar nedideli tyrimai.

I klasė. Įrodymais pagrįsta ir / ar bendru ekspertų sutarimu priimta, kad procedūra / gydymas yra naudingas ir veiksmingas.

II a klasė. Yra daugiau įrodymų / nuomonių, kad procedūra / gydymas yra naudingas / veiksmingas;

II b klasė. Yra daugiau įrodymų / nuomonių, kad procedūra / gydymas yra nenaudingas / neveiksmingas.

II klasė. Įrodymai ir / ar nuomonės apie procedūros / gydymo naudą /veiksmingumą prieštaringi.

III klasė. Įrodymais pagrįsta ir / ar bendru ekspertų sutarimu priimta, kad gydymas nenaudingas / neveiksmingas ir tam tikrais atvejais gali būti žalingas.

TURINYS

1. Įvadas	4
2. Vaikų intersticinių plaučių ligų apibrėžimas	4
3. Epidemiologija	4
4. Patofiziologija	5
5. Klinikinės išraiškos	6
6. Ligos kodai pagal TLK-10-AM	6
7. Diagnostika	8
8. Gydymas ir prognozė	13
9. Paūmėjimų gydymas	16
10. Pacientų stebėjimas	16

SANTRUMPOS

vIPL – vaikų intersticinės plaučių ligos
KT – kompiuterinė tomografija
nPFT – naujagimių plaučių funkcijos tyrimas.
TLC - bendroji plaučių talpa,
FVC - forsuota gyvybinė plaučių talpa
FEV1 - forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę
FEV₁/FVC - Gaensler'io indeksas
RV - liekamasis tūris
LCI - plaučių išsivalymo indeksas (*lung clearance index*)
FRC – funkcinė liekamoji talpa (*functional residual capacity*)
Crs - plaučių elastingumas (*compliance*).
DLCO – dujų difuzija plaučiuose naudojant anglies monoksidą (*diffusing capacity of lung for carbon monoxide*)
BAL – bronchoalveolinis lavažas
NLH – neuroendokrinių ląstelių hiperplazija.
RDS – kvėpavimo distreso sindromas
GER – gastroezfaginis refliuksas
GKS - gliukokortikosteroidai
chILD-EU - Europos vaikų intersticinių plaučių ligų platform.
TNF – tumoro nekrozės faktorius

1. Įvadas

Vaikų intersticinės plaučių ligos (vIPL) – tai didelė ir heterogeninė grupė retų susirgimų, pasireiškiančių plaučių difuziniais infiltraciniais pokyčiais, plaučių restrikcija ir sutrikusia dujų apykaita, lemiančia didelį sergamumą ir mirtingumą.

Tai labai polimorfiška ligų grupė su skirtingais patogenetiniais mechanizmais, sudėtinga ankstyva diagnostika, labai įvairia ligos eiga bei prognoze. Kadangi visi šie susirgimai vaikams yra reti, daugumoje Europos centrų per metus apsilanko tik po kelis šiomis ligomis sergančius vaikus. Todėl sudėtinga atlikti atsitiktinės atrankos, kontroliuojamus tyrimus vertinant tokių pacientų klinikinius duomenis bei gydymo efektyvumą. Tik 2015-2016 m. publikuoti pirmieji Europos vaikų intersticinių plaučių ligų diagnostikos ir gydymo protokolai, kuriuose rekomendacijos daugiausiai grindžiamos ekspertų sutarimu ir nedidelės apimties klinikiniais tyrimais.

Šios Lietuvos vaikų specialistų parengtos Vaikų intersticinių plaučių ligų metodinės rekomendacijos remiasi Europos, Šiaurės Amerikos bei kitų pasaulyje žinomų ekspertų, gydančių IPL sergančius vaikus, sutarimais ir rekomendacijomis. Metodikose pateikti diagnostikos ir gydymo algoritmai suderinti su šalies universiteto ligoninių vaikų specialistais. Metodinės rekomendacijos patvirtintos Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ir Vilniaus universiteto Medicinos fakultetų tarybose.

Vaikų intersticinių plaučių ligų diagnostikos ir gydymo metodines rekomendacijas siūloma taikyti vaikų ligų gydytojų ir vaikų pulmonologų kasdieniniame darbe, įtariant, diagnozuojant ir gydant vIPL.

2. Vaikų intersticinių plaučių ligų apibrėžimas

Vaikų IPL – tai įvairios etiologijos ir skirtingi alveolių ir perialveolinių audinių pažeidimai, kuriems būdinga lėtinė eiga, difuzinė plaučių infiltracija bei blogėjanti kvėpavimo funkcija ir/ar dujų difuzija plaučiuose. Nors suaugusieji taip pat serga IPL, tačiau šių ligų paplitimas tarp vaikų, etiologija, klinikinės išraiškos ir prognozė skiriasi.

3. Epidemiologija

Tarp suaugusiųjų IPL paplitimas siekia 60-80 atv./100 000 suaugusiųjų. Suaugusiųjų amžiaus IPL apima daugiau nei 200 skirtingų būklių, kurios klasifikuojamos labai įvairiai. Tuo tarpu vaikų IPL yra dar įvairialypiškesnė ir priklauso nuo vaiko amžiaus, tačiau visos vaikų IPL yra reti susirgimai. Kadangi iki šiol nėra vieningo sutarimo dėl vaikų IPL apibrėžimo, diferencinė diagnostika yra labai plati ir vis dar nesukurta vieninga registravimo sistema (nacionalinės duomenų bazės), todėl neįmanoma nustatyti tikslaus vaikų IPL paplitimo. Dažniausiai pateikiami tik atskirų šalių klinikinių tyrimų rezultatai. Pavyzdžiui, nustatyta, kad Vokietijoje 1 milijonui vaikų, jaunesnių nei 16 metų, tenka 1,32 IPL atvejų, nesusijusių su sisteminėmis ar autoimuninėmis ligomis. Didžiojoje Britanijoje ir Airijoje, plaučių biopsijų rezultatai patvirtino 3,6 IPL atvejus 1 milijonui 0-16 m. amžiaus vaikų. Vieno didžiausių retrospektyvinio JAV ir Kanados 11 referentinių centrų 5 metų (1999-2004 m.) tyrimo metu pavyko surinkti 187 jaunesnių, nei 2 m. amžiaus IPL sirgusių vaikų duomenis.

Higienos Instituto iš PSDF informacinės sistemos SVEIDRA gautais duomenimis, Lietuvoje 2017 m. registruota trisdešimt (30) 0-17 m. amžiaus vaikų, kuriems nustatytos išorinių veiksnių sukeltos plaučių ligos (TLK-10 J60-70), kvėpavimo takų ligos, daugiausiai pažeidžiančios intersticinį audinį (J84), bei kvėpavimo sistemos sutrikimai, sergant jungiamojo audinio ligomis (J99). Tai yra 5,92 atvejo 100 000 vaikų. Intersticinės plaučių ligos, koduojamos tik J84 kodu, 2017 m. diagnozuotos 8 vaikams (1,58 atv./100 000).

Daugumoje Europos ligoninių per metus apsilanko iki 5 tokių pacientų. Daugiau nei 30 procentų visų sergančiųjų sudaro jaunesni nei 2 metų amžiaus vaikai, o berniukai serga dažniau nei mergaitės (60:40). A. Bush ir kt. autorių duomenimis, vaikų IPL paplitimas Europoje yra mažesnis nei 1 atv./100 000 vaikų.

50% vaikų IPL prasideda kūdikystėje, tačiau liga gali pasireikšti bet kuriame vaikystės periode. Viename tyrime vidutinis vaikų amžius ligos pradžioje buvo 43 mėnesiai.

Fan L.L. ir bendraautorių 1997 metų duomenimis, vaikų, sergančių IPL, išgyvenamumas 24, 48 ir 60 mėnesių buvo atitinkamai 83%, 72% ir 64%. Vidutinis išgyvenamumo intervalas nuo susirgimo pradžios buvo 47 mėnesiai. Su blogomis išėjimais susiję veiksniai buvo plautinė hipertenzija ligos diagnozavimo metu, deskvamacinio intersticinio pneumonito diagnozė ir plaučių kraujagyslių ligos.

4. Patofiziologija

Vaikų IPL yra ne liga, o susirgimų grupė. Dauguma jų turi bendrus patofiziologinius ypatumus. Terminas "intersticinė plaučių liga" nėra tikslus, nes dažniausiai pažeidimai neapsiriboja intersticiniu plaučių audiniu ir apima alveoles bei kvėpavimo takų elementus. Tikslus būtų "difuzinės plaučių ligos" pavadinimas, tačiau IPL plačiai naudojamas literatūroje. Manoma, kad tai lėtinio uždegimo ir sutrikusio audinių gijimo nulemti struktūriniai pažeidimai smulkiuosiuose kvėpavimo takuose dėl uždegimo ląstelių sankaupų bei jungiamojo audinio išvešėjimo plaučių intersticiniame audinyje. Deja, dauguma tyrimų šioje srityje remiasi suaugusiųjų histopatologiniais tyrimais ir gyvūnų modeliais.

Pažeistų audinių gijimas ir fibrozė yra kompleksinis procesas, apimantis daugybės tipų ląsteles, įvairias jų funkcijas (pvz. adheziją, migraciją, proliferaciją, apoptozę), daugybę jų išskiriamų mediatorių, ekstraląstelinę terpę ir tarpinius signalizacijos produktus. Vaikų IPL atveju šie procesai vyksta dar besivystančiuose organuose, todėl patofiziologiniai procesai gali kisti.

Daugeliui IPL tipų būdingi distalinių kvėpavimo takų pažeidimai, panašūs į adenovirusinės infekcijos ar organinių dulkių sukeltus pažeidimus, kurie lemia epitelio ar endotelinio sluoksnių ir bazinės membranos pokyčius. Distalinius kvėpavimo takus ir alveoles supančiame intersticiniame audinyje esantys fibroblastai vaidina pagrindinį vaidmenį ekstraląstelinės terpės kolageno molekulių proliferacijos procesuose, lemiančiuose plaučių remodeliaciją. Fibroblastai taip pat įtakoja proteazių bei jų inhibitorių, citokinų ir chemokinų produkciją. Paskutiniai tyrimai rodo, kad galimi ir alternatyvios prigimties fibroblastai, kuriais virsta pažeistuose audiniuose gaminami prekursoriai fibrocitai bei kitos ląstelės, kisdamos epitelinės-mezenchiminės tranzicijos būdu.

Uždegimas nustatomas daugelyje IPL tipų, taip pat daug IPL formų yra provokuojamos uždegimo (pvz.: infekcijos ar hiperjautrumo atveju). Didelis neutrofilų ar limfocitų kiekis bronchoalveoliniame lavaže randamas daugeliui IPL. Deskvamuojančio intersticinio pneumonito metu kvėpavimo takų spindis užpildomas ne nusilupusio epitelio, o aktyvuotų makrofagų. Uždegimo ląstelių išskiriami mediatoriai, pvz. interleukinas 1 (IL-1) ir transformuojantis augimo faktorius (TGF)-beta yra galingi fibroblastų sukeltos remodeliacijos aktyvatoriai. Praktiškai visi ląstelių tipai, net ir eozinofilai bei putliosios ląstelės, gali būti randami IPL metu ir gali sąveikauti su fibroblastais ir kitomis parenchiminėmis ląstelėmis. Tačiau ne visuomet plaučių audinio uždegimas lemia remodeliaciją, taip kaip ir fibrozė gali atsirasti be uždegimo. Taigi, uždegimas yra reikšmingas, tačiau ne svarbiausias veiksnys plaučių remodeliacijos procesuose IPL metu.

Daug kitų patofiziologinių procesų turi klinikinės reikšmės plaučių remodeliacijoje. Angiogenozės markerių aktyvacija ir jų įtaka išėjimams nustatyta keliuose IPL sergančių gyvūnų modeliuose. Ekstraląstelinės terpės molekulių aktyvumas taip pat gali turėti reikšmingos įtakos. Fibrozinė plaučių audinių remodeliacija vyksta palaipsniui, praeidama tarpląstelinės medžiagos suardymo, restuktūrizacijos, reepitelizacijos, fibroblastų ir uždegiminių ląstelių apoptozės fazes.

Fibrozinė remodeliacija yra svarbiausias veiksnys, lemiantis sergamumą ir mirtingumą IPL atveju. Distalinių kvėpavimo takų audinių fibrozė lemia hipoksemiją. Nuolatinė hipoksemija yra plautinės hipertenzijos ir kraujagyslių remodeliacijos priežastis, vedanti į *cor pulmonale*

išsivystymą. Padidėjęs kvėpavimo darbas didina energijos sąnaudas ir kartu su uždegimu ilgainiui lemia organizmo išsekimą ir kacheksiją. Ilgainiui plaučių dalys pakeičiamos fibrozinėmis pertvaromis tarp išsiplėtusių alveolių, vadinamų koriu – tai galutiniai IPL pokyčiai.

Nors visi aukščiau aprašyti patogenetiniai mechanizmai yra būdingi ir normaliam pažeistų plaučių sveikimo procesui, tačiau pernelyg didelė uždegimo aktyvacija ir sutrikęs bet kurio iš procesų slopinimas gali lemti daug didesnius plaučių audinio pažeidimus ir fibrozę.

5. Vaikų IPL klinikinės išraiškos

Vaikų IPL paplitimas, etiologija, klinikinės išraiškos ir prognozė skiriasi nuo suaugusiųjų IPL, tačiau terminologija ir klasifikacija istoriškai vis dar dažnai remiasi suaugusiųjų duomenimis, nes mažų vaikų plaučių histologinis ištyrimas ir biopsijos diagnostinė vertė labai riboti. Todėl yra nemažai sumaišties IPL nomenklatūroje, klasifikacijoje bei gydyme, o tarptautinė ligų klasifikacija vis dar papildoma naujais vaikų IPL pavadinimais.

Vaikų IPL eiga gali būti ūminė ar lėtinė, o jų prognozė labai įvairi. IPL klinikiniai simptomai labai priklauso nuo paciento amžiaus ir priežasties, sukėlusios difuzinį plaučių pažeidimą, todėl klinikinėje praktikoje vIPL dažniausiai klasifikuojamos būtent pagal šiuos požymius. Kūdikių ir mažų, iki 2 m. amžiaus vaikų intersticinės plaučių ligos dažniausiai yra pirminės, nulemtos vystymosi bei genetinių sutrikimų, todėl skiriasi nuo vyresnių vaikų ir suaugusiųjų. Tuo tarpu vyresnių vaikų IPL savo priežastimis bei išraiška yra labiau panašios į suaugusiųjų IPL. Vis dėl to skirtingai nuo suaugusiųjų, jos dažnai yra antrinės – susiję su sisteminėmis ligomis ar būklėmis. Todėl klasifikuojat IPL, paskutiniaisiais metais išskiriamos trys - kūdikių ir vaikų iki 2 metų, vyresnių vaikų ir suaugusiųjų IPL kategorijos. Kūdikiams ir vaikams būdingų IPL klasifikacija pateikta 1 lentelėje.

6. Ligos kodai pagal TLK-10-AM

Tarptautinėje ligų klasifikacijoje (TLK-10 diagnozių klasifikatoriuje) IPL žymimos J84 kodu. Tačiau yra daugybė kitų susirgimų ir būklių, kurių metu pažeidžiamas plaučių intersticiumas. Pagrindiniai TLK-10 kodai pateikiami žemiau:

J60-J70 Išorinių veiksnių sukeltos plaučių ligos.

J84 Kitos intersticinės plaučių ligos.

J84.0 Alveolių ir alveolių sienelių pažeidimas

Alveolinė proteinozė

Plaučių alveolių mikrolitiazė

J84.1 Kitos intersticinės plaučių ligos su fibroze

Išplitusi plaučių fibrozė

Fibrozuojantis alveolitas (kriptogeninis)

Hamano-Ričo (Hamman-Rich) sindromas

Idiopatinė plaučių fibrozė

Įprastinė intersticinė pneumonija

J84.8 Kitos patikslintos intersticinės plaučių ligos

Obliteruojantis bronchiolitas po pneumonijos [BOOP]

J84.9 Intersticinė plaučių liga, nepatikslinkta

Intersticinė pneumonija, neklasifikuojama kitaip.

J99 Kvėpavimo sistemos sutrikimai sergant ligomis, klasifikuojamomis kitur

J99.1 Kvėpavimo sistemos sutrikimai sergant kitomis išplitusiomis jungiamojo audinio ligomis

J99.8 Kvėpavimo sistemos sutrikimai sergant jungiamojo audinio ligomis, klasifikuojamomis kitur.

1 lentelė. Vaikų IPL klasifikacija

(parengta pagal *American Thoracic Society Documents, 2013*).

<p>I. Naujagimystėje, kūdikystėje būdingos ligos ir būklės:</p> <p>A. Plaučių vystymosi sutrikimai:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Plaučių alveolių displazija2. Įgimta alveolių – kapiliarų displazija3. Alveolių – kapiliarų displazija su plaučių venų neatitikimu <p>B. Plaučių augimo anomalijos:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Plaučių hipoplazija2. Lėtinės naujagimių plaučių ligos:<ol style="list-style-type: none">A. Su neišnešiotumu susijusi lėtinė plaučių liga (bronchopulmoninė displazija)B. Išnešiotų naujagimių įgyta lėtinė plaučių liga3. Struktūriniai plaučių pakitimai, susiję su chromosomine liga:<ol style="list-style-type: none">A. 21 chromosomos trisomijaB. Kitos chromosominės ligos4. Plaučių pakitimai, susiję su įgimtomis širdies ydomis <p>C. Specifinės, neapibrėžtos etiologijos, ligos:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Intersticinė plaučių glikogenozė2. Neuroendokrinių ląstelių hiperplazija <p>D. Genetinės ligos, susijusios su surfaktanto trūkumu ar metabolizmo sutrikimais:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Ligą lemianti SFTPB geno mutacija2. Ligą lemianti SPFTPC geno mutacija3. Ligą lemianti ABCA3 geno mutacija4. Liga, kurios histologinė išraiška atitinka surfaktanto baltymo sutrikimą, tačiau tikslus genetinis sutrikimas nenustatytas <p>II. Vyresniems vaikams būdingos ligos ir būklės:</p> <p>A. Ligos, nulemtos aplinkos ir kitų veiksnių, esant normaliam imuniniam atsakui:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Infekcinė ir poinfekcinė plaučių liga2. Aplinkos veiksnių nulemtos ligos (alerginis alveolitas, toksinų inhaliacijos sukeltas pažeidimas)3. Aspiracijos sindromas4. Eozinofilinė pneumonija <p>B. Sisteminės ligos:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Jungiamojo audinio ligos (sisteminė raudonoji vilkligė, sisteminė sklerozė, dermatomiozitas/polimiozitas)2. Medžiagų kaupimo ligos (mukopolisacharidozė)3. Sarkoidozė4. Langerhanso ląstelių histiocitozė5. Navikinė infiltracija <p>C. Ligos, susiję su imuninės sistemos sutrikimu:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Oportunistinės infekcijos2. Jatrogeninių priešasčių nulemtos ligos3. Ligos, susijusios su transplantacija ir organo atmetimu4. Nežinomos etiologijos difuzinis alveolių pažeidimas <p>D. Ligos, pasireiškiančios kaip IPL:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Arterinės hipertenzijos sukelta vaskulopatija2. Venų okliuzinė liga3. Limfinės sistemos ligos4. Staziniai pokyčiai, esant sutrikusiai širdies funkcijai <p>III. Neklasifikuojamos ligos (galutinės stadijos ar atlikus biopsiją nenustatoma priežastis)</p>
--

7. Diagnostika

Vaikų IPL klinikiniai simptomai

Vaikų IPL požymiai ir simptomai yra nespecifiški, todėl pradiniam periode ligą įtarti ir diagnozuoti sunku. Pirmas žingsnis yra identifikuoti vaikus, kuriems reikalingas detalesnis ištyrimas dėl IPL. Kadangi vaikų IPL yra retos, svarbu atmesti dažniausias difuzinio plaučių pažeidimo priežastis (cistinę fibrozę, imunodeficitus, įgimtas širdies ydas), kurios pasireiškia tais pačiais lėtiniais simptomais – tachipnėja, kosuliu, hipoksemija ir radiologiniais pokyčiais.

Hipoksemijos požymiai dažnai yra pirmasis sutrikimas IPL metu. Jei šie simptomai stebimi ramybėje ir miego metu kvėpuojant kambario oru, į juos svarbu atsižvelgti. Vyresniems vaikams, nesant desaturacijos požymių ramybėje, juo galima išprovokuoti fizinio krūvio mėginiais.

Dažniausi vIPL klinikiniai požymiai yra:

- tachipnėja ir/ar apsunkintas alsavimas
- lėtinis ir/ar dažnai recidyvuojantis kosulys
- auskultaciniai pokyčiai plaučiuose (obstrukcija, smulkūs drėgni karkalai)
- prastesnė fizinio krūvio tolerancija, dusulys
- pasikartojantis bronchiolitas / pneumonija
- kvėpavimo nepakankamumo požymiai
- sumažėjęs kraujo įsotinimas deguonimi (hipoksemija)
- atkosėjimas krauju
- būgno lazdelių pirštai
- prastas fizinis vystymasis
- radiologiniai pokyčiai plaučiuose
- bloga kvėpavimo funkcija.

Nepriklausomai nuo plaučių pažeidimo ir paciento amžiaus, beveik visi vaikai dažniau kvėpuoja, kosti, jiems išklausomi karkalai plaučiuose. 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.

Įtariant vIPL ir siekiant nustatyti galimus priežastinius ligos veiksnis, svarbiausia:

- atkreipti dėmesį į vaiko amžių,
- išsiaiškinti vyraujančius simptomus, jų trukmę,
- įtarti įgimtus defektus,
- įvertinti galimus maitinimo sutrikimus,
- esamas ir buvusias infekcijas,
- aplinkos rizikos veiksnis,
- šeimoje buvusius susirgimus.

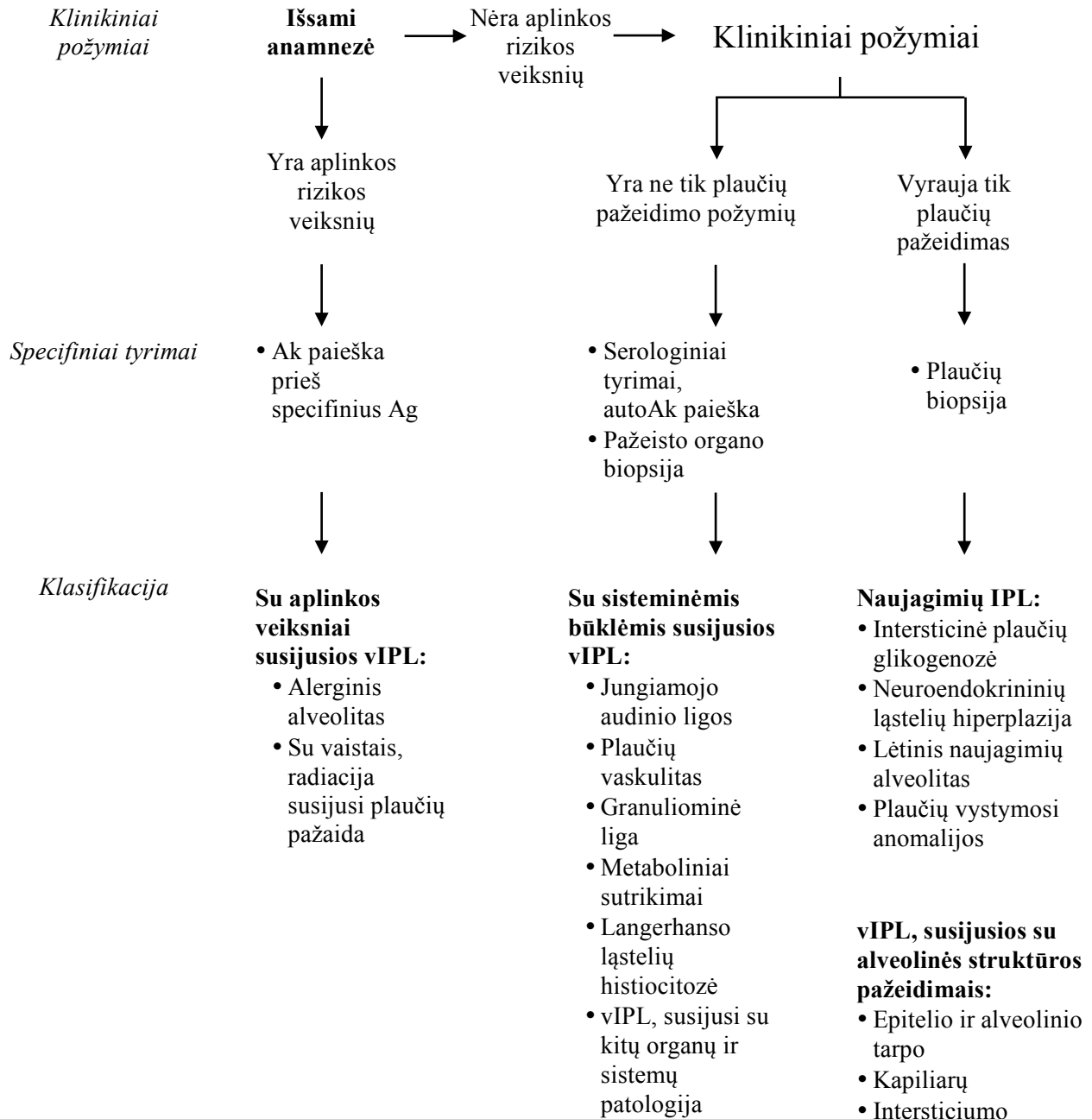
Atidus vaiko klinikinis tyrimas taip pat gali padėti įtarti sistemines būkles, būdingas bet kokio amžiaus vaikams ir tiksliau suplanuoti laboratorinių ir specifinių tyrimų poreikį. Pvz.: įvertinus anamnezėje buvusius aplinkos rizikos veiksnis, galima suplanuoti alergologinius tyrimus ir įtarti su aplinkos veiksniais susijusias vIPL (alerginį alveolitą, su vaistais ar radiacija susijusias plaučių pažeidimus). Pastebėjus ne tik plaučių, bet ir kitų organų klinikinius simptomus ir atlikus serologinius, auto-antikūnų tyrimus ar pažeisto organo biopsiją, galima diagnozuoti su sisteminėmis būklėmis susijusias vIPL.

Jaunesniems nei 2 metų amžiaus vaikams, kuriems liga dar nenustatyta, galima diagnozuoti **vaikų IPL sindromą**, jei jiems yra bent 3 išvardinti kriterijai:

1. nusiskundimai, susiję su kvėpavimo sistema; būdingi apžiūros duomenys;
2. hipoksemija;
3. difuziniai pokyčiai plaučių radiologiniuose tyrimuose.

Vis dėl to tikslios diagnozės nustatymas gali būti labai svarbus, nes nuo to priklausys gydymas ir ligos išėitys.

Vaikų IPL etiologijos paieškos ir ištyrimo algoritmas pateiktas 1 schemeje.



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

Tyrimai, reikalingi vIPL diagnostikai:

- **Krūtinės ląstos rentgenogramose** dažniausiai matoma infiltracija, daug rečiau - matinio stiklo vaizdas ar korėta plaučių struktūra. Stebimi pokyčiai leidžia įtarti ir kitas ligas, imituojančias IPL, taip pat galima stebėti plaučių pakitimus dinamikoje.
- **Plaučių kompiuterinė tomografija (KT)** - geresnės vaizdo raiškos tyrimas, tinkamesnis radiologinių plaučių parenchimos pakitimų bei histologinių radinių palyginimui. Dažnai tai vienas pagrindinių tyrimų, ne tik pagrindžiančių IPL, bet ir galinčių nurodyti jos tipą. Skerspjūvių vaizduose be diseminacijos išryškėja ir kitokio pobūdžio difuziniai plaučių intersticinio audinio pakitimai. Dažniausi radiologiniai plaučių pokyčiai yra “matinio stiklo” vaizdas, netvarkingai išsidėstę didesnio oringumo plotai (*angl. geographic hyperlucency*), plaučių audinio konsolidacija, tarpkiltelinių pertvarų sustorėjimas (*angl. septal tickening*), plaučių cistos ir mazgeliai. IPL radiologinis vaizdas labai priklauso ir nuo ligos trukmės. Kartais KT radiniai yra labai charakteringi ir leidžia atidėti invazines procedūras. Kitais atvejais, esant poreikiui, KT padeda nustatyti biopsijos vietą. KT taip pat gali suteikti informacijos apie ligos prognozę (pvz. naujagimių neuroendokrinių ląstelių hiperplazija yra geros prognozės susirgimas, tuo tarpu surfaktanto genų mutacijos lemia didelį mirtingumą).
- **Plaučių funkcijos tyrimai** dažniausiai atliekami mokyklinio amžiaus vaikams, tačiau šiuolaikinės technologijos leidžia tirti ir mažus vaikus bei kūdikius. Plaučių restrikcijos požymiai bei sumažėjęs kraujo įsotinimas deguonimi yra labai svarbūs IPL diagnostikos kriterijai. Vyresniems vaikams dažniausiai stebima sumažėjusi bendroji plaučių talpa (TLC), forsuota gyvybinė plaučių talpa (FVC) ir forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV1), esant normaliam arba padidėjusiam Gaensler’io indeksui (FEV1/FVC). Didelis liekamasis tūris (RV) ir RV/TLC santykis leidžia įtarti “oro spąstų” fenomeną (*angl. air trapping*). Plaučių dujų difuzija (DLCO) dažnai randama sumažėjusi, tačiau būtina perskaičiuoti rodiklį pagal hemoglobina. DLCO padidėjimas stebimas plaučių hemoragijos sindromo metu. Fizinio krūvio testai parodys desaturaciją fizinio krūvio metu, nesant pakitimų ramybėje. Naujagimių (nPFT) ir kūdikių kvėpavimo funkcijos tyrimai pradėti atlikti neseniai. Kvėpavimo funkcijos rodikliai matuojami kūdikiams ramiai kvėpuojant ir atliekant viso kūno pletyzmografiją sedacijos metu ar taikant dujų išplovimo metodus būdraujant. Vertinama funkcinė liekamoji talpa (FRC), plaučių išsivalymo indeksas (LCI), ventiliacijos nehomogeniškumas, kvėpavimo takų rezistentiškumas, atliekama alveolių N₂ analizė (ieškant oro spąstų). Dažniausiai stebimas sumažėjęs plaučių elastingumas (Cr_s). Šiuo metu daugiausiai duomenų turima apie kvėpavimo funkcijos pokyčius neuroendokrinių ląstelių hiperplazijos metu - stebima oro srovės obstrukcija kvėpavimo takuose ir hiperinflacija. Kvėpavimo funkcijos tyrimai taip pat svarbūs vertinant gydymo efektyvumą.
- **Bronchoskopija su bronchoalveoliu lavažu (BAL)** - dažniausiai naudojama invazinės diagnostikos rūšis. Svarbu atlikti BAL mikrobiologinius, histologinius, citologinius tyrimus, nustatyti uždegiminius pokyčius. Šis tyrimas padeda diagnozuoti aspiracijos sindromą ir tokias ligas, kaip plaučių hemoraginis sindromas, plaučių alveolių proteinozė ir eozinofilinės plaučių ligos, plaučių histiocitozė, sarkoidozė, Niemann – pick liga ir kt. Be to, turi būti atliekamas BAL ėminio mikrobiologinis tyrimas. Labai svarbu, kad laboratorija turėtų galimybes atlikti šiuos specifinius BAL tyrimus.
- **Laboratoriniai kraujo tyrimai** būtini uždegiminiams procesams nustatyti, serologiniams tyrimams dėl autoimuninių ligų atlikti, imuninės sistemos funkcijai įvertinti. Kraujo dujų analizė gali parodyti sumažėjusį pO₂ ir respiracinę alkalozę.
- **Genetiniai tyrimai** yra svarbiausi ankstyvame amžiuje, kai IPL yra sunkios eigos ir įtariamos geninės ligos, susijusios su surfaktanto trūkumu ar jo metabolizmo sutrikimais. Genų mutacijos, atsakingos už surfaktanto deficito nulemtas vaikų IPL, pateiktos 2 lentelėje. Kai kuriais atvejais genetiniai tyrimai gali įrodyti ir kitas sistemines ligas (pvz. imuninio atsako

sutrikimus), nulėmusias vIPL pasireiškimą. Deja, kartais genetiniai tyrimai gali užtrukti, tuomet sunkių, progresuojančių susirgimų atvejais gali tekti atlikti plaučių biopsiją.

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

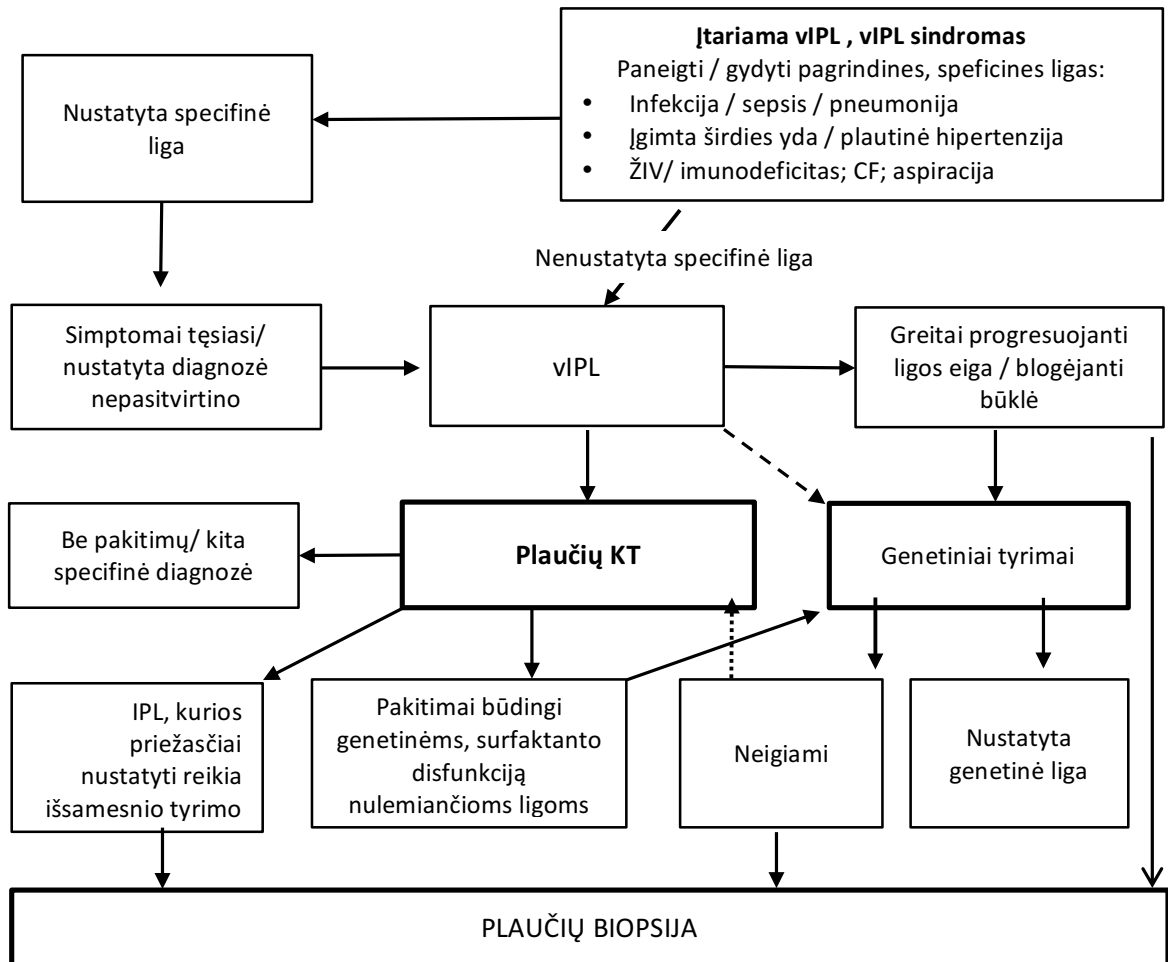
Genų mutacijos	SFTPB	SFTPC	ABCA3	NKX2.1
Paveldimumas	Autosominis recesyvinis	Autosominis dominantinis	Autosominis recesyvinis	Autosominis dominantinis
Klinikinis pasireiškimas	Naujagimių kvėpavimo distreso sindromas – naujagimių RDS,	Vaikų IPL. Suaugusiųjų IPL. Naujagimių RDS.	Naujagimių RDS. Vaikų IPL.	Naujagimių RDS. Vaikų IPL. Besikartojančios infekcijos. Be plaučių ligų klinikos.
Prognozė	Liga letali naujagimystėje.	Įvairi. Išgyvenamumas iki šešto dešimtmečio.	Letali naujagimystėje. Įvairaus sunkumo vaikystėje.	Letali naujagimystėje. Įvairaus sunkumo vaikystėje.
Gydymo galimybės, aprašomos literatūroje	Simptominis gydymas. Plaučių transplantacija.	Simptominis. GKS. Azitromicinas. Hidroksichlorokvinas. Plaučių transplantacija.	Simptominis. GKS. Hidroksichlorokvinas. Plaučių transplantacija.	Simptominis.

- Struktūriniais kardiovaskulinės sistemos pokyčiams, *cor pulmonale* ir plautinei hipertenzijai įvertinti svarbus **echokardiografinis tyrimas**.
- **Plaučių biopsija** išlieka auksiniu standartu diagnozuojant vaikų IPL, kuomet mažiau invaziniai tyrimai neinformatyvūs. Atvira biopsija ir video-torakoskopija laikomos tinkamiausiomis kokybiškam audinio paėmimui. Procedūros poreikis ir atlikimo laikas išlieka diskusiniai. Kai kurie autoriai siūlo svarstyti plaučių biopsijos galimybę, kuomet yra nuolatinis O₂ poreikis. Ji taip pat rekomenduojama naujagimiams ir kūdikiams, kuriems yra IPL klinikinių požymių ir sunki ligos eiga, o kiti diagnostiniai tyrimai nepadėjo nustatyti ligos. Kiti ekspertai rekomenduoja neskubėti. Tačiau visi sutaria, kad invazinės procedūros turi būti atliekamos tik jei turės įtakos gydymui. Kadangi IPL dažnai gydomos GKS, plaučių biopsija turėtų būti atliekama prieš pradėdant juos naudoti. Svarbu atlikti plaučių audinio mėginio elektroninę mikroskopiją, histopatologinius, imunohistocheminius, imunofluorescencinius tyrimus, iširti mikrobiologines kultūras audinyje. Kadangi vaikų IPL retos ir skiriasi nuo suaugusiųjų, labai svarbu, kad mėginius vertintų patologas, turintis patirties vaikų plaučių patologijoje.

Vis dėl to, esant stabiliai būklei, daugeliui kūdikių ir mažų vaikų šis invazinis tyrimo metodas neindikuotinas, nes trečdaliui pacientų diagnozė gali būti patvirtinta genetiniais tyrimais ir kompiuterine tomografija. Be to, ankstyvose ligos stadijose plaučių audinio biopsija dažnai esti neinformatyvi, nes biopsijos vietoje gali pasitaikyti sveikas audinys arba nustatyti pažeidimai - nespecifiniai.

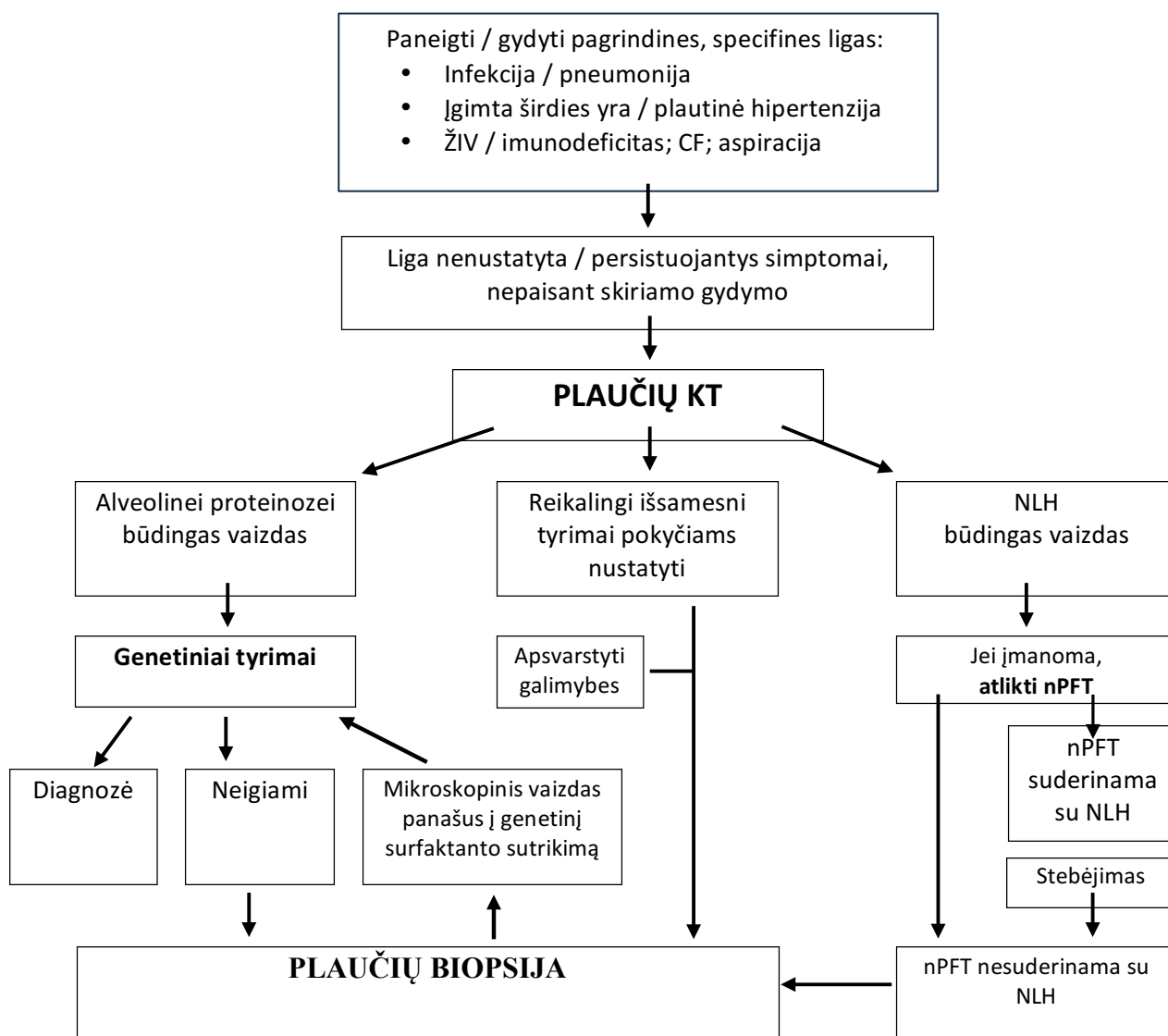
Kaip skubiai ir kokia tvarka reikia atlikti aukščiau minėtus tyrimus, priklauso nuo anamnezės, ligos sunkumo laipsnio, eigos ir trukmės, taip pat nuo paciento amžiaus, imuninės sistemos sutrikimų bei kitų organų pažeidimų. Deja, kartais net ir po pilno ištyrimo, nepavyksta nustatyti vIPL sukėlusios priežasties.

Naujagimių ir kūdikių bei vaikų IPL diagnostikos algoritmai pateikti 2 ir 3 schemose.



2 schema. Naujagimių IPL diagnostikos algoritmas (parengta pagal American Thoracic Society Documents).

- > - siūloma apsvarstyti tyrimo pasirinkimą esant neigiamai šeiminei anamnezei,
-> - tyrimo pasirinkimas esant teigiamai šeiminei anamnezei;



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

NLH – neuroendokrinių ląstelių hiperplazija.

nPFT – naujagimių plaučių funkcijos tyrimas.

Įtariant IPL, vaikas turi būti tiriamas specializuotame centre, prižiūrimas vaikų pulmonologo bei konsultuojamas vaikų kardiologo (širdies ligos imituoja IPL), vaikų reumatologo (dėl jungiamojo audinio ligų) bei radiologo (būtinai patyrimas interpretuojant vaikams būdingus rentgeno pokyčius). Taip pat, esant reikalui, konsultuojami vaikų infekcinių ligų gydytojo, imunologo, transplantacijos specialisto. Labai svarbu – patyręs patologas, gebantis interpretuoti vaikų IPL būdingus biopsinės medžiagos pokyčius.

8. Gydymas ir prognozė

IPL gydymas ir prognozė priklauso nuo ligą sukėlusios priežasties. Dažniausiai užtenka pašalinti rizikos veiksnius, diagnozuoti ir išgydyti infekcijas, tačiau kai kurioms IPL formoms, pavyzdžiui sukeltoms tam tikrų genетinių sutrikimų, vienintelis gydymo būdas – plaučių transplantacija. Nepalankią prognozę rodo paciento augimo atsilikimas, plautinė hipertenzija bei sunkaus laipsnio plaučių fibrozė. Didžiausias mirtingumo prognostinis rodiklis - plautinė hipertenzija.

Vaikų IPL sunkumo vertinimas pateiktas 3 lentelėje.

Sunkumo laipsnis	Simptomai	Hipoksemija <90% miegant ar fizinio krūvio metu	Hipoksemija <90% ramybėje	Plautinė hipertenzija
1	Nėra	Nėra	Nėra	Nėra
2	Yra	Nėra	Nėra	Nėra
3	Yra	Yra	Nėra	Nėra
4	Yra	Yra	Yra	Nėra
5	Yra	Yra	Yra	Yra

3 Lentelė. Vaikų IPL sunkumo vertinimas (pagal A.Bush ir kt. *Thorax* 2015; 70:1078-1084. doi:10.1136/thotaxjnl-2015-207349).

Gydymo pasirinkimas dažnai grindžiamas atliktais nedideliais moksliniais tyrimais, ligos atvejų analizėmis bei klinicine patirtimi. Šiuo metu nevykdomas nei vienas atsitiktinių imčių kontroliuojamas vaikų IPL gydymo tyrimas. Europos vaikų IPL diagnostikos ir gydymo protokolai publikuoti 2015 m. (įrodymų lygis C, rekomendacijų klasė I). Jais remiamasi ir šiose rekomendacijose. Gydymas sisteminiais GKS ir hidroksichlorokvinu išlieka pagrindiniai pasirinkimai, siekiant apsaugoti nuo plaučių audinio fibrozės progresavimo.

- **Specifinis gydymas:**

- Antibakterinis infekcijų gydymas.
- Rijimo sutrikimų ir/ar gastroezofaginio reflukso (GER) su aspiracijos sindromu gydymas.
- Sergant alerginiu alveolitu - ligą sukeliančio antigeno pašalinimas iš aplinkos.
- Gydomasis bronchų alveolinis lavažas.
- Specifinis konkrečių susirgimų gydymas (pvz. TNF blokatorius etanercept – sarkiodozei, inhaliacinis granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojantis faktorius - plaučių alveolinei proteinozei, esant autoantikūnams prieš granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojantį faktorių).

- **Simptominis gydymas:**

- deguonies terapija.
- invazinė ar neinvazinė ventiliacija.
- Bronchus plečiantys vaistai esant reikalui.
- Žalingų aplinkos veiksnių pašalinimas (rūkymas ir kita).
- Subalansuota, pakankama mityba.
- Vakcinacija nuo gripo kiekvienais metais ir kitos vakcinos pagal planą.
 - Vaikų, turinčių imunodeficitą, rekomenduojama neskiepyti gyvomis susilpnintomis vakcinomis, jiems papildomai skiriama profilaktika nuo *Pneumocystis jiroveci*.

- **Imunosupresinis ir/ ar imunomoduliacinis gydymas:**

- Sisteminiai kortikosteroidai skiriami gydyti IPL, susijusioms su jungiamojo audinio ligomis, alerginiam alveolitui, limfoidinei intersticinei pneumonijai, eozinofilinei pneumonijai, sarkoidozei ir autoimuninėms ligoms. Taip pat gali būti skiriami gydant genetines ligas, sukeltas SFTPC ir ABCA3 mutacijų.
- Hidroksichlorokvinas – deskvamaciniam intersticiniam pneumonitui, limfocitiniam intersticiniam pneumonitui, plaučių hemoraginiam sindromui, surfaktanto disfunkcijos sutrikimams (SFTPC, ABCA3) gydyti.
- Kiti citotoksiniai vaistai (ciklofosfamidai, mikofenolato mofetilis, azatioprinai ir kt.) ir biologinė terapija – jungiamojo audinio ligoms, smulkiųjų kraujagyslių pažeidimui, SFTPC geno sutrikimui ir kitoms sunkioms, progresuojančioms ligoms. Vaikų reumatologo konsultacija.
- Skiriant šį gydymą pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl galimų šalutinių poveikių.

- A. Bush ir bendraautorai rekomenduoja Delfi proceso metu nustatytą pradinio gydymo protokolą. Tai Europos vaikų specialistų, gydančių vaikų IPL, sutarimas, suderintas su Šiaurės Amerikos ir Australijos vedančiais specialistais. Galutinis gydymo sutarimas pateiktas 4 lentelėje, o atsako į gydymą vertinimas – 5 lentelėje.
- Plaučių transplantacija:
 - reikalinga kūdikiams ar vaikams, kuriems yra sunki, progresuojanti ligos eiga ir nėra atsako į skirtą gydymą.
 - tai vienintelė išeitis vaikams, turintiems SFTPБ, 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.
- Genetiko konsultacija šeimai, kurioje yra vaikų, sergančių IPL.

4 lentelė. Vaikų IPL gydymui rekomenduojami medikamentai ir jų dozės

Medikamentas	Ventiliuojami ar stebimi dėl ventiliacijos poreikio vaikai, sergantys IPL	Neventiliuojami ar stebimi dėl ventiliacijos poreikio vaikai, sergantys IPL
<i>Methylprednisolone</i>		
<i>dozė</i>	Intraveniškai (i/v) 10 mg/kg ar 500 mg/m ²	I/v 10 mg/kg ar 500 mg/m ²
<i>atsakas</i>	7 d.	28 d.
<i>komentaras</i>	Kai kurie centrai rekomenduoja 30 mg/kg	Alternatyva – geriamasis (<i>per os</i>) prednisolone. Skiriamas nesant gydymo efekto, prieš pradėdant kitą gydymą
<i>Prednisolone</i>		
<i>dozė</i>	<i>Per os</i> 1 mg/kg, naudojamas tarp metilprednisolone pulsų	<i>Per os</i> 2 mg/kg, naudojamas kaip alternatyva metilprednisolone pulsams. Skiriamas nesant gydymo efekto, prieš pradėdant kitą gydymą
<i>atsakas</i>	7 d.	28 d.
<i>Hydroxychloroquine</i>		
<i>dozė</i>	10 mg/kg	10 mg/kg
<i>atsakas</i>	21-28 d.	3 mėn.
<i>komentaras</i>	Kai kurie centrai rekomenduoja vaikams iki 6 m. - 6,5 mg/kg, siekiant sumažinti toksiškumą.	Kai kuriuose centruose vaikams iki 6 m. - 6,5 mg/kg, siekiant sumažinti toksiškumą. Nėra pirmenybės prieš antro pasirinkimo medikamentą azitromycin. Lengvos eigos vIPL monoterapiją Hydroxychloroquine skirtų 54% specialistų.
<i>Azithromycin</i>		
<i>dozė</i>	10 mg/kg 3 d. per sav.	10 mg/kg 3 d. per sav.
<i>atsakas</i>	3 mėn.	3 mėn.
<i>komentaras</i>		Nėra pirmenybės prieš antro pasirinkimo medikamentą Hydroxychloroquine. Lengvos eigos vIPL monoterapiją Azithromycin skirtų 51% specialistų.

5 lentelė. Gydomo efektyvumo vertinimas pagal fiziologinius rodiklius

	Galimas atsakas (%)	Atsakas (%)	Geriausias atsakas
<i>Širdies susitraukimų dažnis (ŠSD)</i>	10	20	-
<i>Kvėpavimo dažnis (KD)</i>	5	10	20%
<i>SpO₂</i>	5	10	-
<i>O₂ poreikio išnykimas</i>	-	-	taip
<i>Ventiliacijos poreikio išnykimas</i>	-	-	taip

9. Paūmėjimų gydymas

Nėra apibrėžimo, apibūdinančio, kas yra IPL paūmėjimas vaikams. Delfi proceso metu nutarta, kad gydymo efektyvumo vertinimo metodika gali būti panaudota ir paūmėjimas identifikuoti (5 lentelė). Turėtų būti nustatyti baziniai fiziologiniai rodikliai stabilaus bent 7 d. periodo tarp paūmėjimų metu. Fiziologinių rodmenų pablogėjimas lentelėje nurodytu lygiu galėtų būti vertinamas, kaip ligos paūmėjimas. Taip pat būtina pacientus stebėti dėl IPL paūmėjimų kitų kvėpavimo sistemos susirgimų metu (sergant virusinėmis kvėpavimo takų infekcijomis ar kartojantis aspiracijoms).

10. Pacientų stebėjimas

Kadangi vaikų IPL labai įvairios, sudėtinga pasiūlyti vieningą stebėjimo planą. Rekomenduojamos stebėjimo schemas - kas 1, 2, 3, 6 ir 12 mėn. ar 1 kartą metuose. Stebimi klinikiniai rodikliai (ŠSD, KD; SpO₂ būdraujant, miego metu, fizinio krūvio metu; plautinės hipertenzijos požymiai, kūno svoris) ir radiologiniai pokyčiai (rentgenograma diagnozuojant, po 3 ir 6 mėn, KT – rutiniškai nerekomenduojama; daugiau informacijos galėtų suteikti dominančių atskirų sričių plonų pjūvių aukštos skiriamosios gebos KT (*angl. limited cut thin-section high resolution CT*). Vyresniems vaikams kiekvieno apsilankymo metu turėtų būti atliekama spirometrija ir dujų difuzijos tyrimai (DLCO) stebint dėl plaučių hemoragijos. Viso kūno pletyzmografija turėtų būti atliekama 1 kartą metuose.

Europos vIPL platforma (chILD-EU) rekomenduoja visus pacientus aptarti multidisciplininio konsiliumo metu ir neaiškiais atvejais po metų peržiūrėti diagnozę.

Literatūros šaltiniai:

1. Lisa R Young. Approach to the infant and child with diffuse lung disease (interstitial lung disease). UpToDate. Nov 18, 2016;
2. Annick Clement, Nadia Nathan, Ralph Epaud, Brigitte Faroux, Harriet Corvol. Interstitial lung disease in children. Journal of rare diseases. 2010; 5:22;
3. A.Bush, S. Cunningham, J. de Blic, A. Barbato et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. Thorax published online 1 Jul 2015. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-207349>
4. A.Bush, A.G. Nicholson. Paediatric interstitial lung disease. Eur Respir Mon. 2009; 46, 319-354;
5. A. Clement and committee members. Task force on chronic interstitial lung disease in immunocompetent children. Eur Respir J 2004; 686-697;
6. Geoffrey Kurland, Robin R. Deterding, James S. Hagoood, Lisa R. Young, 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; Vol 188, Iss.3, pp 376 – 394;
7. Lisa R Young. Classification of diffuse lung disease (interstitial lung disease) in infants and children. UpToDate. Oct 03, 2016
8. J.S.Hagoood, G.D.Sharma Children's Interstitial Lung Diseases (ChLD), emedicine.medscape.com, Feb 06, 2018
9. Valdas Šrauskas, Dovilė Baltraitė. Intersticinių plaučių ligų morfologija, LSMU MA Patologinės anatomijos klinika, Pulmonologija, imunologija ir alergologija, 2011/1.
10. Fan L.L., Kozinetz C.A., Wojtczak H.A., Chatfield B.A., Cohen A.H., Rothnberg S.S. Diagnostic value of transbronchial, thoracoscopic, and open lung biopsy in immunocompetent children with interstitial lung disease. J Pediatr. 131(4):565-9, 1997 (Medline).