УДК 616.24-002.16-053.2-07-08(048.8)

**Світовий досвід з питань діагностики інтрестиціальних захворювань легень у дітей ( up-date 2017)**

Гончарь М.О.1, Логвінова О.Л.1,2

1Харківський національний медичний університет

2КЗОЗ «Харківська обласна дитяча клінічна лікарня»

Для кореспонденції: Логвінова Ольга Леонідівна, доктор медичних наук, доцент кафедри педіатрії № 1 та неонатології, Харківській національний медичний університет, Науки проспект, 4 , м Харків, 61093, Україна, e-mail: olga.logvinova25@gmail.com; контактний телефон : (097)3783344.

**Мировой опыт в вопросах диагностики интрестициальних заболеваний легких у детей (up-date 2017)**

Гончарь М.А.1, Логвинова О.Л.1,2

1Харковський национальный медицинский университет

2КЗОЗ «Харьковская областная детская клиническая больница»

Для корреспонденции: Логвинова Ольга Леонидовна, доктор медицинских наук, доцент кафедры педиатрии № 1 и неонатологии, Харьковский национальный медицинский университет, Науки проспект, 4, г. Харьков, 61093, Украина, e-mail: olga.logvinova25@gmail.com; контактный телефон: (097) 3783344.

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

Gonchar M.O.1, Logvinova O. L.1,2

1Kharkiv National Medical University

2 "Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital"

For correspondence: Logvinova Olga Leonidovna, doctor of medical sciences, associate professor of the Department of Pediatrics № 1 and Neonatology, Kharkiv National Medical University, Nauky prospect, 4, m. Kharkiv, 61093, Ukraine, e-mail: olga.logvinova25@gmail.com; Contact phone: (097) 3783344.

**Реферат.** В статті представлені сучасні принципи класифікації, діагностики та лікування інтрестиціальних захворювань легень у дітей, необхідних для практики педіатрів, сімейних лікарів, дитячих пульмонологів, торакальних хірургів, трансплантолгів. Інтерстиціальні захворювання легень входять в структуру дифузних паренхіматозних захворювань легень, до якої на сьогодні включено більше 80 нозологічних форм. Об’єктивне дослідження, визначення фізичного розвитку, пульсоксиметрія, рентгенографія органів грудної клітки, комп'ютерна томографія високої роздільної здатності, ехокардіографія, генетичне тестування бронхоальвеолярний лаваж та біопсія легень є важливими компонетами в постановці діагнозу інтрестиціального захворювання легень у дитини. Рекомендований Американським торакальним товариством алгоритм діагностики інтрестиціального захворювання легень у дитини в залежності від віку та сімейної та особистої історії вважаємо буде корисним в повсякденній практиці. В статті визначено диференційно-діагностичні підходи до виявлення захворювань із групи дифузних паренхіматозних захворювань легень. В публікації представлено графік моніторінгу пацієнтів протягом року та довготривале спостереження з визначенням прогнозу інтрестиціального захворювання легень у хворої дитини.

**Ключові слова:** діти, інтерстиціальне захворювання легень, паренхіматозне захворювання легень, діагностика, лікування.

**Реферат.** В статье представлены современные принципы классификации, диагностики и лечения интрестициальних заболеваний легких у детей, необходимых для практики педиатров, семейных врачей, детских пульмонологов, торакальных хирургов, трансплантолгов. Согласно данным литературы в 2017 году, интерстициальные заболевания легких входят в структуру диффузных паренхиматозных заболеваний легких, которые включают более 80 нозологических форм. Объективные исследования, пульсоксиметрия, рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография высокого разрешения, эхокардиография, генетическое тестирование бронхоальвеолярный лаваж и биопсия легких важны в постановке диагноза интрестициального заболевания легких у ребенка. Рекомендованный Американским торакальным обществом алгоритм диагностики интрестициального заболевания легких у ребенка в зависимости от возраста и семейной и личной истории представлен для уточнения генеза заболевания и выбора тактики менеджмента пациента. В статье определено дифференциально-диагностические подходы к выявлению заболеваний из группы диффузных паренхиматозных заболеваний легких. В публикации представлено график мониторинга пациентов в течение года и длительное наблюдение с определением прогноза интрестициального заболевания легких у больного ребенка.

**Ключевые слова:** дети, интерстициальное заболевание легких, паренхиматозное заболевания легких, диагностика, лечение.

**Abstract.** The article shows modern principles of classification, diagnosis and treatment of interstitial lungs diseases in children, for the practice of pediatricians, family doctors, pediatric pulmonologists, thoracic surgeons, transplantologists. Interstitial lung diseases are part of the structure of diffuse parenchymal diseases of the lungs, which today includes more than 80 nosological forms. Objective research, physical development, pulse oximetry, chest radiography, high resolution computed tomography, echocardiography, genetic testing of bronchoalveolar lavage and pulmonary biopsy are important for the diagnosis of interstitial lung disease in a child. Recommended by the American Thoracic Society a modern algorithm for the diagnosis of interstitial lung disease in a child is depending on age, family and personal history of diffuse parenchymal lung disease. The article defines differential diagnostic approaches to the detection of diseases from the group of diffuse parenchymal diseases of the lungs.

**Key words:** children, interstitial lung disease, parenchymal lung disease, diagnosis, treatment.

**Введення.** Група **інтерстиціальних захворювань легень у інфантів і дітей** (**Сhildhood interstitial lung disease, chILD**) є **г**етерогенною та включає переважно хронічні хвороби з порушенням респіраторної функції легень. Патоморфологічно термін «інтерстиціальне захворювання легень» означає альтерацію легеневого інтерстицію. Інтерстиціальні захворювання легень відносяться до групи **дифузних паренхіматозних захворювань легень (diffuse parenchymal lung disease, DLD)**, основою яких є ураження легеневої паренхіми (не тільки легеневого інтерстицію, а й альвеолярного епітелію, пульмонального капілярного ендотелію, термінальних бронхіол) [4, 11, 12].

Інформація про епідеміологію інтерстиційних захворювань легень дітей є обмеженою. Досі в більшості країн світу реєстрація **chILD** не достатньо систематизована, що обумовлено варіабельністю та складністю визначення специфічних форм. За результатами статистичного аналізу епідеміології ILD в 2002 році Великої Британії, частота захворювання була невиправдано низькою і становила 0,36 випадків / 100 000 у дітей до 17 років. Тому в було 2006 році створено Національний довідковий центр з питань рідких захворювань легень (RespiRare) з метою централізації збору даних. Так, во Франції кожні три роки виявляється понад 200 нових випадків ILD. Однак ~ 25% пацієнтам специфічний діагноз досі не встановлений [4, 8].

**Термінологія.**

**Синдром інтерстиціального захворювання легень у дітей (сhildhood interstitial lung disease, chILD)** визначається у дітей за умови виключення муковісцидозу, вродженого або набутого імунодефіциту, вродженої хвороби серця, бронхопульмональної дисплазії, легеневої інфекції, первинної циліарної дискінезії, респіраторного дистресу новонароджених, рецидивної аспірації. До **дифузних паренхіматозних захворювань легень (diffuse parenchymal lung disease, DLD)** окрім **chILD** відносять муковісцидоз; бронхопульмональну дисплазію; первинну циліарну дискінезію; рецидивну аспірацію; ураження легень у дітей вродженим або набутим імунодефіцитом, вродженою хворобою серця, легеневою інфекцією. Новонароджені та інфанти, у яких діагностовано одне з вище перерахованих захворювань (які перебігають з синдромом DLD, але тяжкість захворювання не відповідає діагнозу та потребує додаткової оцінки супутнього синдрому ChILD [1, 4, 11].

**Дифузні паренхіматозні захворювання легень** – гетерогенна група респіраторних розладів, переважно хронічних, які погіршують респіраторну функцію легень за рахунок структурної альтерації легеневого інтерстицію, альвеолярного епітелію та пульмонального капілярного ендотелію [4, 5, 7, 11].

Дана стаття включає рекомендації Американського торакального та Європейського респіраторного товариств та не має на меті замінити клінічне судження, а скоріше, надати організаційну основу для менеджменту пацієнтів. Сила рекомендацій і якість доказів основана на доказовій базі та представлена в таблиці 1.

Індивідуальні клінічні ситуації можуть бути надзвичайно складними, і судження фахівця, який є добре обізнаним, з усією наявною інформацією про конкретного пацієнта має важливе значення. Оскільки стають доступніші лабораторні та клінічні дані, терапія вдосконалюється, а рекомендації можуть змінюватися з плином часу.

Таблиця 1.

Сила рекомендацій і якість доказів

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Рівень док-ті | Баланс між БЕ і НЕ | Методологічна якість підтримки доказів  | Контекст |
| *Сильні рекомендації*  |
| ВРД  | БЕ > НЕ  | Дані узгоджені за результатами РКД  | Рекомендація може застосовуватися до більшості пацієнтів/ обставини; далі результати дослідження навряд чи зміняться; висока впевненість в ефекті. |
| ПРД | БЕ > НЕ | Дані РКД зі значними обмеженнями (неузгоджені результати, методологічні недоліки, напрями)  | Рекомендація може застосовуватися до більшості пацієнтів в більшості обставин; далі дослідження (якщо виконується), ймовірно, буде мати важливий вплив на впевненість у оцінці ефекту і може змінити оцінку. |
| НРД | БЕ > НЕ | Докази ≥ 1 РКДз серйозними недоліками або НД | Рекомендація може змінитися,коли стане доступною більш висока якість доказів; дослідження тривають.  |
|  ДНРД | БЕ > НЕ | Докази ≥ 1 нерандомізованого дослідження з НД | Рекомендація може змінитися,коли більш висока якість доказівстає доступною |
| *Слабкі рекомендації* |
| ВРД | БЕ = НЕ | Дані узгоджені з добре проведеним РКД або переконливі докази від нес-т.Д | Ефект може відрізнятисяв залежності від обставин/пацієнта або соціальних цінностей; подальші дослідження навряд чи можуть змінити нашу впевненість в оцінці ефекту. |
| ПРД | БЕ = НЕ | Дані РКД обмежені (некоректні результати, методологічні невірності)  | Альтернативні підходи, які можуть бути впроваджені для деяких пацієнтівпри певних обставинах. |
| НРД | НОЕ або ефекти шкодять | Дані від ≥ 1 нес-т.Д або непрямі дані РКД | Подальші дослідження, дуже ймовірно, мають значний вплив на впевненість у оцінці ефекту. |
| ДНРД  | Велика НОЕ  | Дані від ≥ 1 локального нес-т. Д або 2 дуже рідких випадків  | Інші альтернативи можуть мати однаковий вплив, ніяких даних про ефективність, результати дуже невизначені  |

Примітка: ВРД – високий рівень доказовості; ПРД – помірний рівень доказовості; НРД –низький рівень доказовості; ДНРД – дуже низький рівень доказовості; РКД –рандомізоване контрольоване дослідження; БЕ – бажані ефекти; НЕ – небажані ефекти; НД – непрямі докази; нес-т.Д – несистематичне дослідження; НОЕ- невизначеність в очікуваних ефектах.

**Класифікація дифузних паренхіматозних захворювань легень [6]**

1. DLD, більш поширені у дітей ≤ 2 років
2. Дифузні порушення розвитку
3. Ацинарна дисплазія
4. Вроджена альвеолярна дисплазія
5. Альвеолярно-капілярна дисплазія з недостантістю легеневої вени
6. Аномалії будови легень:
7. легенева гіпоплазія
8. хронічна неонатальна легенева хвороба
9. хронічне захворювання легень, пов'язане з незрілістю легень (бронхолегенева дисплазія)
10. хронічне захворювання легень немовлят, народжених у термін
11. структурні зміни легень у дітей з хромосомними аномаліями
12. трисомія по 21 парі хромосоми
13. інші
14. пов'язане з вродженою вадою серця у дітей з нормальним набором хромосом
15. Cпецифічні стани невизначеної або недостатньо визначеної етіології
16. гіперплазію нейроендокринних клітин (NEHI, neuroendocrine cell hyperplasia of infancy)
17. пульмональний інтерстиціальний глікогеноз (первинний, асоційований з іншими пульмональними станами)
18. Мутації протеїнів сурфактанту та супутні розлади
19. генетичні мутації SPFTB-PAP (варіант домінуючого гістологічного патерну альвеолярного протеїнозу)
20. генетичні мутації SPFTС-CPI - домінантний гістологічний патернхронічного пневмоніту, десквамативної інтерстиціальної пневмонії (DIP; desquamative cell interstitial pneumonia) та неспецифічної інтерстиціальна пневмонії (NSIP; nonspecific interstitial pneumonia)
21. генетичні мутації ABCA3- PAP (варіант домінуючого гістологічного патерну альвеолярного протеїнозу та хронічного пневмоніту у інфантів (CPI, chronic pneumonitis of infancy ), DIP, NSIP
22. інші ChILD з гістологією, що відповідає клініці дисфункції поверхнево-активної речовини доведеного без генетичного розладу
23. DLD, не специфічні для інфантів
24. DLD у первинно здорових дітей
25. інфекційні та постинфекційні процеси: бактеріальні, фунгальні, мікобактеріальні, вірусні.
26. DLD, пов'язані з навколишнім середовищем: гіперсенситивна пневмонія, інгаляції токсичних речовин.
27. аспіраційний синдроми
28. еозинофільна пневмонія
29. гостра інтерстиціальна пневмонія/ Хамена-Річі синдром/ ідіопатичне дифузне альвеолярне ураження
30. неспецифічна інтерстиціальна пневмонія
31. ідіопатичний пульмональний гемосідероз
32. інші
33. DLD, у дітей з захворюваннями інших систем
34. імунодефіцитами
35. Гудспачера синдром
36. хворобами накопичення
37. саркоидозом
38. Лангерганс-клітинний гістіоцитозом
39. злоякісними інфільтратами
40. DLD імунокомпрометованого організму
41. опортуністична інфекція
42. DLD, пов'язані з терапевтичним втручанням
43. DLD, пов'язані з синдромами трансплантації та відторгнення
44. дифузні альвеолярні ушкодження невідомої етіології
45. Захворювання, що маскуються як інтерстиціальна хвороба легень
46. артеріальна гіпертонічна васкулопатія
47. застійна васкулопатія, включаючи вено-оклюзійне захворювання
48. лімфатичні розлади
49. застійні зміни, пов'язані з дисфункцією серця
50. Некласифіковані - включає хвороби кінцевої стадії, недіагностичні біопсії та ті, що мають неадекватний матеріал

**Діагностика ChILD**

**План обстеження пацієнта з ChILD:**

1. Об’єктивне дослідження.
2. Фізичний розвиток.
3. Пульсоксиметрія.
4. Рентгенографія органів грудної клітки.
5. Комп'ютерна томографія високої роздільної здатності ( HRCT).
6. Ехокрдіографія.
7. Генетичне тестування.
8. Бронхоальвеолярний лаваж (bronco-alveolar lavage, BAL).
9. Біопсія легень.

**ChILD -** встановлюється якщо мають місце принаймні три з наступних чотирьох критеріїв: (1) дихальні симптоми (кашель, тахіпноє або задишка або знижена толерантність до фізичного навантаження); (2) респіраторні ознаки (тахіпное, додаткові звуки, ретракція, «clubbing syndrome”, затримка росту або дихальна недостатність); (3) гіпоксемія; (4) дифузні паренхіматозні порушення на рентгенограмі або комп'ютерній томографії (КТ).

Перший крок у діагностиці **ChILD** включає в себе ретельний аналіз історії хвороби та ретельне клінічне обстеження, а потім неінвазивні і інвазивні тести (NITs). Як правило, оцінка здійснюється найменш до найбільш інвазивних процедур, хоча ця послідовність залежить від контексту, гостроти та важкості стану пацієнта.

**Характерні скарги для дітей з ChILD** (*сильна рекомендація; високий рівень доказовості*) [4, 8, 10, 11, 13]:

1. Тахіпноє встановлюється (частота дихання (ЧД) вимірюється за 1 хвилину): ЧД ≥ 60 дихальних рухів/ хв у дітей < 2 місяців; за ЧД ≥ 50 дихальних рухів/ хв у дітей 2-11 місяців; за ЧД ≥ 40 дихальних рухів/ хв у дітей 12 міс-5 років; за ЧД ≥ 20 дихальних рухів/ хв у дітей >5 років.
2. Гіпоксемія (SpO2 < 90%).
3. Крепітація.
4. Стагнація зростання.

**Запитання, на як слід звернути увагу при зборі анамнезу захворювання** (особливо у дитини < 28 діб життя) [9, 11].:

* 1. Чи є сімейна історія ІЗЛ або ChILD? Для пацієнтів з сімейною історією ІЗЛ або ChILD рекомендоване генетичне тестування на мутації в генах SFTPB, SFTPC, ABCA3, NKX2.1, FOXF1, на CSF2RA та CSF2RB (*помірна рекомендація; середній рівень доказовості).*За відсутностіз сімейної історії ІЗЛ або ChILD генетичне тестування на мутації в генах SFTPB, SFTPC, ABCA3, NKX2.1, FOXF1, CSF2RA та CSF2RB проводити бажано (*слабка рекомендація; слабкий рівень доказовості).*
	2. Чи є клінічні прояви пневмонії, сепсису або іншого інфекційного захворювання? Наявність пневмонії визначається якщо рентгенологічно визначений інфільтрат легень (часто мультіфокальні інфільтрати в задніх і латеральних сегментах легень) та принаймні дві з трьох клінічні ознаки (температура >38 ° С, лейкоцитоз або лейкопенія та гнійні секрети) (*помірна рекомендація; середній рівень доказовості).*
	3. Чи є природжена вада серця, легенева гіпертензія? Рекомендоване проведення ехокардіографії всім дітям з DLD для виключення природжених вад серця та легеневої гіпертензії (*сильна рекомендація*, *сильний рівень доказовості*).
	4. Чи є HIV або інший імунодефіцит, муковісидоз, рецидивна аспірація? При підозрі на перераховані вище хвороби рекомендовано проводити HIV діагностику, імунограму, потовий тест, езофагодуоденоскопію (*помірна рекомендація; середній рівень доказовості).*
	5. Чи є коморбідні захворювання або стани? Для новонароджених, які мають синдром DLD, вроджений гіпотиреоз та гіпотонію, рекомендоване генетичне тестування на NKX2.1 (тобто, фактору транскрипції щитовидної залози [TTF]) мутації або делеції (сильна рекомендація).

**Додаткові запитання, на як слід звернути увагу при зборі анамнезу у дитини > 28 діб життя** [4, 10 ]:

* 1. Чи була киснезалежність в неонатальному періоді? Визначити загальну тривалість киснезалежності, вентиляції з позитивним тиском і гестаційний вік при народжені / затримку внутрішньоутробного розвитку у дитини. За наявності киснезалежності після 36 тижнів постменструального віку у передчасно народженої дитини діагноз бронхолегенева дисплазія ймовірний.
	2. Сімейний анамнез алергії, астми або хронічного захворювання легень.
	3. Медикаментозний анамнез: використання допологових стероїдів/ сурфактанту. Перелік ліків, які приймав пацієнт.
	4. Перенесені травми, оперативні втручання, інфекції (пневмонія/сепсис), наявність природженої вади серця і судин/ діафрагмальної нориці / природженої вади бронхів та легень.
	5. Фактори оточуючого середовища: тютюнопаління матері під час вагітності, куріння членів родини, тварини/птахи на утриманні родини.

**Неінвазивні тести (NITs)**:

1. **Рентгенографія грудної клітки**, як правило, є першим дослідженням, що виконується при ChILD. Вона рідко забезпечуює специфічний діагноз, але є корисною для ідентифікації схожих з ChILD хвороб .

**Вискороздільна комп’ютерна томографія легень з вентиляцією що контролюється** ( Controlled ventilation high resolution computed tomography, CV-HRCT)– інший значущий метод діагностики, який значно кращий за рентгенографію органів грудної клітки за ефективністю ідентифікації та магнітно резонансну томографію за ступенем розрішення. Контрастування проводитися за суворими показаннями, в зв’язку зі значним погіршенням зображення змін інтерстицію (феномену «матового скла»). Проведення CV-HRCT не є рекомендованою без анестезії, в зв’язку з великою частотою субоптимальних результатів від дихальних рухів. У новонароджених з тахіпное якість CV-HRCT досягається контрольованою вентиляцією на тлі наркозу (полегшує оцінку ступеня «повітряної пастки» та помутніння скла, визначає мальформації, що маскуються за ателектазами, усуває артефакт руху). Якщо седація не може бути проведена можливе отримання латеральних зображень (візуалізація гірша за CV-HRCT). КТ грудної клітки високого розділення (ВРКТ) рекомендована для деталізації розповсюдженості ураження легень (*слабкі рекомендації, низький рівень доказовост*і). ВРКТ проводять в центрах з досвідом проведення дитячої КТ, слайсами 1,5мм. Допустиме зниження дози опромінення у дітей ≤ 63 кг на 20%, порівняно зі звичайними скануваннями високої роздільної здатності (*слабкі рекомендації, низький рівень доказовості*) [4, 8, 11].

1. **Дослідження функції зовнішнього дихання.** Для ChILD характерні рестриктивний тип порушення дихання (тахіпноє, зменшення об’єму вдиху, зниження життєвої ємності легень, залишкового об’єму легень, загальної ємності легень) та обмежена дифузійна здатність легень на монооксид вуглецю (DLco). На ранніх стадіях ChILD, об'єм легень і DLco можуть знаходитися в межах норми. **Рестриктивний тип порушення дихання не може бути використаний як ексклюзивний** діагностичний біомаркер для ChILD так як може виявлятися при саркоїдозі та гістоцитозі X. Більшу інформативність вимірювання рестриктивного типу порушення дихання має для моніторингу клінічного перебігу хвороби [4 ].

Тестування легеневої функції у дітей (iPFT), рекомендоване дітям з ChILD для кращого розуміння патофізіологічних змін (*слабкі рекомендації, низький рівень доказовості*) [11].

1. **Ехокардіографія** проводиться всім дітям для виключення природжених вад серця та легеневої гіпертензії (*сильна* *рекомендація, високий рівень доказовості)* [11].
2. **Генетичне дослідження**
3. Для новонароджених, які страждають синдромом DLD, в тому числі мають ChILD або мають сімейну історію ILD дорослих або chILD, рекомендовано проводити тестування на генетичні аномалії, пов'язані з DLD новонароджених (тобто мутації в генах SFTPB, SFTPC та ABCA3, які кодують білки SP-B, SP-C і ABCA3) (*сильна* *рекомендація, високий рівень доказовості*). Всі генетичні дослідження повинні проводитися сертифікованими лабораторіями [11].
4. Для новонароджених, які мають синдром chILD, вроджений гіпотиреоз та гіпотонію, рекомендовано проводити генетичне тестування на NKX2.1 (тобто, фактору транскрипції щитовидної залози [TTF]) мутації або делеції (*сильна* *рекомендація, високий рівень доказовості*) [11].
5. Для новонароджених, які мають синдром chILD з дихальною недостатністю та рефрактерною легеневою гіпертензію, рекомендовано дослідження делеції чи мутації FOXF1 (*сильна* *рекомендація, високий рівень доказовості*) [11].
6. Для інфантів (≤ 2 років), які мають синдром chILD, ми рекомендуємо проводити дослідження мутації SFTPC та ABCA3, якщо початкові дослідження не дають діагнозу (*сильна* *рекомендація, високий рівень доказовості*) [11].
7. Для інфантів, які мають синдром chILD з альвеолярним протеїнозом а дослідження на SFTPC та ABCA3 є негативними, рекомендовано проводити генетичне тестування на CSF2RA та CSF2RB (тобто рецептор 2 [CSF2R] та колонієстимулюючі β ланцюги). При позитивних тестах на CSF2RA та CSF2RB та можливе визначення гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактору (GM-CSF) (*слабка рекомендація, низький рівень доказовості*). Генетичні дослідження для CSF2RA та CSF2RB наразі доступні лише в контексті досліджень, але, як очікується, вони стануть більш доступними в найближчому майбутньому [11].
8. Для інфантів, які мають синдром chILD з гіпотиреозом та / або неврологічними аномаліями (наприклад, гіпотонія або хореоатетоз), або які страждають синдромом DLD, в тому числі в тому числі мають chILD; або мають сімейну історію ILD дорослих або chILD, рекомендовано дослідити інші ознаки мутацій генів поверхнево-активних речовин: ABCA3 та SFTPC та провести генетичне тестування на мутації NKX2.1 (тобто TTF-1) (*сильна* *рекомендація, високий рівень доказовості*) [11].

**Інвазивні тести (ITs)**:

1. **Бронхоскопія з бронхоальвеолярним лаважем (BAL).** Рекомендована гнучка бронхоскопія (*слабка рекомендація, низький рівень доказовості*). За результатами дослідження бронхоальвеолярного лаважу можливе встановлення діагнозу: *Можливе встановлення специфічного діагнозу* при виявлені позитивних культур мікробіологічного і вірусного дослідження, наявності *макрофагів,* навантажених гемосідеріном (синдром альвеорярної гемограгії); визначені ШИК – позитивних гранул з обмеженою кількістю клітин; альвеолярному протеїнозі (ймовірна мутація протеїнів сурфактанту або GM-CSF – пов’язані розлади); доведені інтрацитоплазматичні пенталамінарні включення (електронна мікроскопія) або позитивне забарвлення CD1a, які свідчать по легеневий гістіоцитоз [14].

*Особливості бронхоальвеолярного лаважу, за якими можливо припустити специфічний діагноз* [14]*:*

* *БАЛ-нейтрофілія*: інфекційні захворювання нижнього респіраторного тракту (пневмонія, бронхіти, бронхоекатична хвороба), аспіраційний синдром, респіраторний дістрес синдром;
* *БАЛ-еозінофілія*: DLD індукована медикаментами, еозінофільна пневмонія, синдром Чарж-Строса, астма, алергічний бронхопульмональний мікоз, паразітарні захворювання, фунгальна інфекція;
* *макрофаги* навантажені ліпідами (рецидивна аспірація);
* *БАЛ-лимфоцитоз*: переважають СД 4 – саркоїдоз, переважають СД 8 – пульмональний гістоцитоз, гіперсенситивний пневмоніт, медикаментозно індукована інтерстиіальна хвороба легень, коллагенози;
* *клітини накопичення* типові для Німена Піка синдрому.
1. **Біопсія легень.** Для новонароджених та інфантів з синдромом chILD, у яких в інших діагностичних дослідженнях не визначений точний діагноз, або у яких є клінічна необхідність точної діагностики, рекомендується проводити хірургічну біопсію легень (*сильна* *рекомендація, високий рівень доказовості*). Хірургічні підходи до біопсії легенів включають обмежену біопсію з відкритими легенями (тобто відкриту торакотомію), VATS і транскрипційну та чрескожну біопсію голкою. Рекомендоване проведення біопсії за допомогою відеоакустичної торакоскопії (VATS) замість відкритої торакотомії (*сильна* *рекомендація, високий рівень доказовості*). Біопсійний матеріал повинен бути принаймні, 10 × 10 × 10 мм. Поверхнева біопсія, яка не містить дистальних дихальних шляхів, може призвести до діагностичної помилки. В ідеалі біопсія повинна бути клином при глибині 10 мм і 20 мм вздовж плевральної осі, за винятком випадків, коли це не допускає маса пацієнта (тобто новонародженого). Зразки біоптатів легень повинні оброблятися відповідно до протоколів, де окремі частини біопсії проходять фіксацію формаліну для гістопатології та імуногістохімії, мікробіологічної культури, заморожування для можливої імунофлюоресценції або інших спеціальних досліджень та фіксації для електронної мікроскопії [4, 11].

***Діагностичні алгоритми в залежності від віку дитини***

 ***та сімейної та особистої історії DLD*** [11]*:*

* 1. *Для пацієнтів ≤ 28 діб життя з сімейною історією ІЗЛ або ChILD* проводяться два основних дослідження: генетичний тест та вискороздільна комп’ютерна томографія легень з вентиляцією що контролюється ( Controlled Ventilation High. Resolution computed tomography, CV-HRCT).

У дітей з клінічними проявами респіраторного дистрес синдрому новонароджених або персистуючої пульмональної гіпертензії новонароджених (≤ 28 діб життя) без інших мальформацій, органічних та функіональних розладів рекомендоване генетичне дослідження**,** мутації генів SFTPB, ABCA3. За відсутності мутації генів SFTPB, ABCA3 досліджують гени NKX2.1 та SFTPC. Позитивні результати генетичного тестування на будь які з перерахованих генів дозволяють встановити специфічний діагноз (див. класифікацію). За наявні негативних результатів генетичного тестування проводиться хірургічна біопсія легень (рекомендоване проведення біопсії за допомогою відеоакустичної торакоскопії (VATS)).

Результати CV-HRCT дають можливість визначити специфічні критерії мутації протеїнів сурфактанту (за підозри на порушення синтезу сурфактану провадиться дослідження SFTPB, SFTPС, ABCA3). Дітям ≤ 28 діб життя, яким не вдалося встановити діагноз за допомогою генетичного тесту та CV-HRCT проводиться хірургічна біопсія легень.

* 1. *Для пацієнтів ≤ 28 діб життя) з без історії сімейної та особистої історії DLD*проводиться вискороздільна комп’ютерна томографія легень з вентиляцією що контролюється ( Controlled ventilation highresolution computed tomography, *CV*-HRCT). Генетичне тестування є додатковим при наявні швидкого прогресування захворювання або при підозрі на проушення синтезу функції сурфактанту.
	2. *Для пацієнтів (≤28 діб життя) з гіпотіреозом та м’язовою дистонією проводиться дослідження NKX2.1.*
	3. *Для пацієнтів (>28 діб життя) з персистенцією клінічних проявів ChILD проводиться*CV-HRCT, за якою можна визначити альвеолярний протеїноз (дифузне «матове скло»), гіперплазію нейроендокринних клітин у інфантів, або захворювань, пов’язаних з дифункцією сурфактанту. При підозрі на альвеолярний протеїноз рекомендоване генетичне тестування на CSF2RA та CSF2RB.
	4. *У дітей >28 діб життя з підозрою на дифункцією сурфактанту* (ознаки альвеолярного протеїнозу за даними CV-HRCT) досліджуються гени SFTPС, ABCA3
	5. *У інфантів >28 діб життя з підозрою на гіперплазію нейроендокринних клітин* (NEHI neuroendocrine cell hyperplasia of infancy) проводять CV-HRCT. Характерною ознакою NEHI за CV-HRCT є: гіперінфляція та «матове скло» переважно в правій та середній частках, язичкових сегментах менше на периферії, мозаїчність легеневого рисунка. Якщо уражено не менше ніж 4 сегменти проводять тестування легеневої функції у дітей (iPFT) та визначення концентрації СО2 що вдихає і видихає пацієнт. Діагноз нейроєндокринна гіперплазія визначають при наявні рентгенологічних ознак гіперплазії нейроендокринних клітин та бронхіальної обструкції за iPFT. При відсутності характерних ознак NEHI, проте діагноз ймовірний – проводиться хірургічна біопсія легень.

***Діагностика захворювань із групи DLD, з якими проводять диференційну діагностику до встановлення діагнозу та початку терапії ChILD*** [11]*:*

* інфекційні захворювання легень – мікробіологічне дослідження, проведення бронхоскопії та аналіз бронхоальвеолярного лаважу;
* муковісцидоз – дослідження хлорідів поту;
* імунодефіцити (первинні або вторинні) – клінічне дослідження крові, визначення іммуноглобулінів, ВІЛ (human immunodeficiency virus, HIV) інфекція, відповідь на вакцинацію;
* рецидивна аспірація – флюороскопічне дослідження глотання (video fluoroscopic swallowing exam, VFSE);
* природжена вада серця або легенева гіпертензія - ехокардіографія, катетерізація серця.

Сучасні принципи лікування ІЗЛ у дітей будуть наведені у наступної статті.

**Літературні джерела**

1. Avital A. Natural history of five children with surfactant protein C mutations and interstitial lung disease / A. Avital, A. Hevroni, S. Godfrey et al. Pediatr Pulmonol. – 2014. – № 49. – P. 1097–1105.
2. Brody A.S. Don ‘t let radiation scare trump patient care: 10 ways you can harm your patients by fear of radiation-induced cancer from diagnostic imaging / A.S. Brody, R.P. Guillerman Thorax. – 2014. – № 69. – P. 782–784.
3. Bush A. Research in progress: Put the orphanage out of business / A. Bush, G. Anthony, A. Barbato et al. // Thorax. – 2013. – № 68. – P. 971–973.
4. Bush A. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children / A. Bush, S. Cunningham, J. de Blic et al. // Thorax. – 2015. – № 70. – P. 1078–1084.
5. Camelo A. The epithelium in idiopathic pulmonary fibrosis: breaking the barrier / A. Camelo, R. Dunmore, M.A. Sleeman et al. // Front Pharmacol. – 2014. – № 4. – P. 173.
6. Deutsch G.H. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme / G.H. Deutsch, L.R. Young, R.R. Deterding et al. Am J Respir Crit Care Med. – 2007. – № 176. – P. 1120–1128.
7. El-Saied M.M. Plasma levels of transforming growth factor-B1 connective tissue growth factor; soluble factor related apoptosis and urinary levels of desmosine in childhood interstitial lung diseases / M.M. El-Saied, K. Saad, E.A. Hamed., et al. Assiut Med J. – 2016. – № 40. – P. 89-102.
8. Hime N.J. Childhood interstitial lung disease: A systematic review / N.J. Hime, Y. Zurynski, D. Fitzgerald et al. // Pediatr Pulmonol – 2015. – № 50. – P. 1383-1392.
9. Kropski J.A. Genetic studies provide clues on the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis / J.A. Kropski, W.E. Lawson, L.R. Young et al. // Dis Model Mech. – 2013. – № 6. – P. 9–17.
10. Kuo C.S. Interstitial lung disease in children / C.S. Kuo, L.R. Young // Current opinion. – 2014. – № 26. – P. 320–.327.
11. Kurland G. 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. – № 188. – P. 376–394.
12. Steele M.P. Molecular mechanisms in progressive idiopathic pulmonary fibrosis / M.P. Steele, D.A. Schwartz // Annu Rev Med. – 2013. – № 64. – P. 265–276.
13. Wambach J.A. Genotype– phenotype correlations for infants and children with ABCA3 deficiency / J.A. Wambach, A.M. Casey, M.P. Fishman et al. // Am J Respir Crit Care Med. – 2014. – № 189. – P. 1538-1543.
14. Wuyts W.A. The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease / W.A. Wuyts, C. Dooms, G.M. Verleden // Am J Respir Crit Care Med. – 2013. – № 187. – P. 777.
15. Zimmermann G.S. Haemodynamic changes in pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease treated with PDE–5 inhibitors / G.S. Zimmermann, W. von Wulffen, P. Huppmann et al. Respirology. – 2014. – № 19. – P. 700–706.

**Літературні джерела (транслітерація)**

1. Avital A, Hevroni A, Godfrey S, et al. 2014. Natural history of five children with surfactant protein C mutations and interstitial lung disease. Pediatr Pulmonol. 49: 1097–1105.
2. Brody AS, Guillerman RP. 2014. Don‘t let radiation scare trump patient care: 10 ways you can harm your patients by fear of radiation-induced cancer from diagnostic imaging. Thorax. 69: 782–784.
3. Bush A, Anthony G, Barbato A, et al. 2013. Research in progress: Put the orphanage out of business. Thorax. 68: 971–973.
4. Bush A, Cunningham S, de Blic J, et al. 2015. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. Thorax. 70: 1078–1084.
5. Camelo A, Dunmore R, Sleeman MA, et al. 2014. The epithelium in idiopathic pulmonary fibrosis: breaking the barrier. Front Pharmacol. 4: 173.
6. Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, et al. 2007. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. Am J Respir Crit Care Med. 176: 1120–1128.
7. El-Saied MM, Saad K, Hamed EA, et al. 2016. Plasma levels of transforming growth factor-B1 connective tissue growth factor; soluble factor related apoptosis and urinary levels of desmosine in childhood interstitial lung diseases. Assiut Med J.40: 89-102.
8. Hime NJ, Zurynski Y, Fitzgerald D, et al. 2015. Childhood interstitial lung disease: A systematic review. Pediatr Pulmonol. 50: 1383-1392.
9. Kropski JA, Lawson WE, Young LR, et al. 2013. Genetic studies provide clues on the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. Dis Model Mech. 6: 9–17.
10. Kuo CS, Young LR. 2014. Interstitial lung disease in children. Current opinion. 26: 320–.327.
11. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, et al. 2013. Classification, Evaluation, and Management of Childhood Interstitial Lung Disease in Infancy. Am J Respir Crit Care Med. 188: 376–394.
12. Steele MP, Schwartz DA. 2013. Molecular mechanisms in progressive idiopathic pulmonary fibrosis. Annu Rev Med. 64: 265–276.
13. Wambach JA, Casey AM, Fishman MP, et al. 2014. Genotype– phenotype correlations for infants and children with ABCA3 deficiency. Am J Respir Crit Care Med. 189: 1538-1543.
14. Wuyts WA, Dooms C, Verleden GM. 2013. The clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 187: 777.
15. Zimmermann GS, von Wulffen W, Huppmann P, et al. 2014. Haemodynamic changes in pulmonary hypertension in patients with interstitial lung disease treated with PDE–5 inhibitors. Respirology.19: 700–706.