

УДК 616-07А616-08+616.24+616.95+575.1

О.Л. Цимбаліста¹, Н.Я. Митник²

Актуальні проблеми діагностики і лікування окремих спадкових захворювань легень у дітей (лекція)

¹ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

²Івано-Франківська обласна дитяча клінічна лікарня, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.3(99):74-80; doi 10.15574/SP.2019.99.74

У статті висвітлено сучасні погляди на патогенетичні механізми розвитку, патоморфологію альвеолярного протеїнозу та альвеолярного мікролітіазу — одних з найбільш важких спадкових захворювань легень.

Актуальність проблеми зумовлена складністю діагностики, відсутністю ефективних методів патогенетичної терапії та високою летальністю. Уточнено вік манифестації альвеолярного протеїнозу та альвеолярного мікролітіазу. Обом захворюванням притаманна відсутність патогномічних клінічних симптомів: у клінічній картині домінують симптоми легеневої, надалі — серцевої недостатності.

При альвеолярному протеїнозі короткотривалий терапевтичний ефект зумовлюють бронхоальвеолярний лаваж, гранулоцитарно-колонієстимулюючий фактор, посиндромна терапія; порівняно ефективною є трансплантація легень. При альвеолярному мікролітіазі проводяться тільки симптоматична терапія та, в окремих випадках, трансплантація легень.

Ключові слова: альвеолярний протеїноз, альвеолярний мікролітіаз, діагностика, терапія.

Relevant problems of diagnosis and treatment of certain hereditary lung diseases in children (lecture)

O.L. Tsimbalista¹, N.Ya. Mytnyk²

¹State higher educational institution ВНЗ «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ukraine

²Ivano-Frankivsk Oblast Children's Clinical Hospital, Ukraine

The article highlights contemporary views on the pathogenetic mechanisms of development, pathomorphology of alveolar proteinosis and alveolar microlithiasis: two of the most severe hereditary pulmonary diseases.

The relevance of the problem is due to the complexity of diagnosis, the lack of effective methods of pathogenetic therapy and high mortality rate. The age of alveolar proteinosis and alveolar microlithiasis manifestation is determined. Both diseases are characterized by the absence of pathognomonic clinical symptoms: the symptoms of pulmonary failure and further heart failure dominate in the clinical picture.

With alveolar proteinosis, a short-term therapeutic effect is determined by bronchoalveolar lavage, granulocyte-colony stimulating factor, posyndromic therapy; lung transplantation is relatively effective. In alveolar microlithiasis, only symptomatic therapy and, in some cases, lung transplantation is performed.

Key words: alveolar proteinosis, alveolar microlithiasis, diagnostics, therapy.

Актуальные проблемы диагностики и лечения отдельных наследственных заболеваний легких у детей (лекция)

О.Л. Цимбаліста¹, Н.Я. Митник²

¹ГВУЗУ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина

²Ивано-Франковская областная детская клиническая больница, Украина

В статье представлены современные взгляды на патогенетические механизмы развития, патоморфологию альвеолярного протеиноза и альвеолярного микролитиаза — одних из наиболее тяжелых наследственных заболеваний легких.

Актуальность проблемы обусловлена сложностью диагностики, отсутствием эффективных методов патогенетической терапии и высокой летальностью. Уточнен возраст манифестации альвеолярного протеиноза и альвеолярного микролитиаза. Обои заболеваниями свойственно отсутствие патогномических клинических симптомов: в клинической картине доминируют симптомы легочной, далее — сердечной недостаточности. При альвеолярном протеинозе кратковременный терапевтический эффект обусловлен бронхоальвеолярным лаважом, гранулоцитарно-колонієстимулюючим фактором, синдромальной терапией; сравнительно эффективной является трансплантация легких. При альвеолярном микролитиазе проводится только симптоматическая терапия и, в отдельных случаях, трансплантация легких.

Ключевые слова: альвеолярный протеиноз, альвеолярный микролитиаз, диагностика, терапия.

Актуальність проблеми спадкової патології легень визначається складністю діагностики, відсутністю ефективних методів патогенетичної терапії та високою летальністю. Серед спадкових захворювань легень особливої уваги заслуговують альвеолярний протеїноз та альвеолярний мікролітіаз.

Альвеолярний протеїноз легень (J 84.0) — захворювання, яке характеризується нагромадженням в альвеолах сурфактант-подібної ліпопротеїнової речовини у результаті зниженого кліренсу складових сурфактанту альвеолярними макрофагами (АМ) та альвеолоцитами II типу. Вперше захворювання описали

S. Rosen і В. Castleman у 1958 році. Поширеність альвеолярного протеїнозу становить 3,7 на 1 млн населення.

Виділяють три форми захворювання: спадкову, автоімунну і вторинну. У більшості випадків (90%) спостерігається автоімунна форма захворювання.

Альвеолярний протеїноз у дітей зустрічається надзвичайно рідко. Етіологія, патогенетичні механізми розвитку вивчені недостатньо. На даний час існує гіпотеза про генетично детерміновані порушення обміну, які реалізуються при дії різних факторів, зокрема інфекції. Термін «спадковий легеневий альвео-

лярний протейноз» об'єднує гетерогенну групу захворювань, які зумовлені мутацією генів, що кодують білки сурфактанта.

Первинна (спадкова) недостатність сурфактанта зустрічається казуїтично рідко (1:5 млн новонароджених). В основі розвитку захворювання є:

- порушення екзокринної функції альвеолоцитів II типу — гіперпродукція сурфактанту, який не має поверхнево-активних властивостей;
- у просвіті альвеол нагромаджуються білки (альбуміни, імуноглобуліни, фосфоліпіди, можливо, із плазми крові), ліпіди, а тому більш коректним є термін «альвеолярний ліпопротейноз»;
- недостатність альвеолярного кліренсу сурфактанта в результаті зниження функціональної активності альвеолярних макрофагів (АМ: дефекти фагоцитозу, міграції і фаголізосомної функції), лімфатичної системи, мукоциліарного кліренсу.

Спадкова форма альвеолярного протейнозу зумовлена мутаціями генів, які кодують структуру білків сурфактанта В і С або β_c — ланцюга рецептора для гранулоцитарно-моноцитарного колонієстимулюючого фактора (GM-CSF). Останній бере участь у кліренсі білків сурфактанту.

Надмірне нагромадження сурфактантоподібних речовин в альвеолах може виникати при дисбалансі метаболізму фосфоліпідів: порушення їх катаболізму у поєднанні з надмірною продукцією сурфактанту альвеолоцитами II типу. Катаболізм сурфактанту значною мірою забезпечують АМ. Цей процес регулюють GM-CSF та інші цитокіни. При порушенні регуляції GM-CSF не взаємодіє з клітинним рецептором, у результаті чого клітини-мішені не отримують сигнал для розщеплення сурфактанту. Останнє призводить до надмірного нагромадження сурфактанту в альвеолах та зменшення поверхні газообміну.

Дефекти фагоцитозу, міграції і фаголізосомальної функції АМ призводять до зниження кліренсу сурфактанту. Нагромадження останнього нейтралізує функцію АМ, що надалі ще більше пригнічує кліренс сурфактанту.

Клініка. У вчасно народжених немовлят спостерігається клініка RDS-синдрому. Описано випадок альвеолярного протейнозу у новонароджених перших днів життя з клінікою RDS-синдрому, батьки яких були близькими родичами. Частіше перші симптоми захворю-

вання з'являються у другому півріччі життя: задишка, кашель, часто нападоподібний (сухий або малопродуктивний). Наростає ціаноз, гіпоксемія, діти втрачають у масі тіла. Одночасно може розвиватись атрофія виличкової залози з розвитком вторинного імунодефіцитного стану. Формується синдром «барабаних паличок». Гарячка спостерігається рідко. Фізикальні зміни у легенях дуже незначні і непатогномонічні: ослаблене дихання, крепітація, вологі хрипи. Поступово в клінічній картині домінують симптоми серцево-легеневої недостатності. Перебіг захворювання прогресивний, діти можуть жити 1–2 роки від початку перших симптомів захворювання.

При рентгенологічному дослідженні органів грудної клітки зміни в легенях інформативні, але не патогномонічні: частіше наявні симетричні білатеральні інфільтрати з локалізацією як у верхніх, так і в нижніх частках, які зливаються з коренями легень. Крім цього можуть бути дрібні, щільні вогнищеві тіні та інтерстиційні зміни. Характер змін у легенях уточнюється при комп'ютерній томографії. Описана рентгеносеміотика альвеолярного протейнозу може бути при інших захворюваннях, тому діагноз верифікується тільки при гістологічному дослідженні біоптату легень («золотий стандарт» діагностики).

Бронхоскопія: трахеобронхіальний секрет мутний, білуватий, при відстоюванні випадає осад білого кольору. Секрет містить велику кількість фосфоліпідних сполук. При цитологічному дослідженні осаду виявляється АМ у 2–3 рази більше, ніж звичайно.

Лабораторні дослідження: гемограма, біохімічні, імунологічні показники в межах нормальних величин. У більшості хворих підвищений вміст сироваткової лактатдегідрогенази. Ступінь гіпоксемії залежить від важкості захворювання.

Ускладнення: приєднання бактеріальної, грибкової інфекції; розвиток легеневої гіпертензії і недостатності правих відділів серця; туберкульоз рідко ускладнює перебіг альвеолярного протейнозу.

Формулювання діагнозу. Альвеолярний протейноз, гострий перебіг. Дихальна недостатність (ДН, ступінь). Недостатність кровообігу (характер, ступінь).

Лікування. Єдиним ефективним методом лікування є бронхоальвеолярний лаваж (легеневий діаліз) з використанням стерильного ізотонічного розчину хлориду натрію у поєднанні

з ферментами (ацетилцистеїном, стрептокіназою), амброксолу гідрохлоридом, гепарином і наступним введенням сурфактанту. Частота бронхоальвеолярного лаважу визначається для кожного хворого окремо. При цьому можуть розвиватись ускладнення: наростання ДН, аспіраційна пневмонія, пневмоторакс, набряк легень. При альвеолярному протеїнозі протипоказаними є антибіотики, глюкокортикостероїди у зв'язку з відсутністю ефекту від їх використання, а також вони можуть бути причиною нагромадження патологічного сурфактанту в альвеолах. Із другої половини 90-х років успішно використовується трансплантація легень у немовлят. *Профілактики захворювання немає.*

Автоімунна форма легеневого альвеолярного протеїнозу легень становить більшість форм захворювання, однак дуже рідко: за даними В.К. Гаврисяка (2012), в країнах Європи 0,2 на 1 млн населення, в Україні – 0,3 на 1 млн населення. Хворіють переважно люди середнього віку (20–50 років), частіше чоловіки, ніж жінки (3:1).

При автоімунному механізмі розвитку виявляються нейтралізувальні поліклональні аутоантитіла підкласу IgG₂ до GM-CSF у сироватці крові і у бронхоальвеолярній лаважній рідині.

Клініка. Тривалий час захворювання може перебігати безсимптомно, інколи його виявляють при профілактичній флюорографії. Патогномічних симптомів автоімунна форма захворювання і у дорослих, і у дітей, не має. З часу появи перших симптомів захворювання до встановлення діагнозу минає приблизно 3–4 роки. Основним клінічним симптомом є повільно прогресуюча задишка, яка може супроводжуватись сухим або малопродуктивним кашлем, субфебрильною температурою тіла, болями в грудях, підвищеною втомлюваністю, схудненням.

Захворювання має хронічний перебіг, хоча описані випадки гострого перебігу. Приєднання бактеріальної, грибкової суперінфекції характеризується погіршенням загального стану, наростанням симптомів ДН, ціанозом, кровохарканням. По мірі прогресування альвеолярного протеїнозу прогресує ДН, ціаноз, формується симптом «барабаних паличок», розвивається легенева гіпертензія і недостатність правих відділів серця. Описано поєднання мікоплазмової пневмонії у дитини 12 років з автоімунною формою захворювання.

Діагностика. Враховуючи відсутність патогномічних клініко-рентгенологічних симпто-

мів, хворі тривалий час безуспішно лікуються від «двобічної пневмонії». Перкуторно визначається укорочення в проекції найбільш виразного патологічного процесу, аускультативно – ослаблене, везикулярне дихання, крепітація. Під час рентгенологічного дослідження виявляються симетричні в обох легенях дрібні вогнищеві тіні, схильні до злиття, з переважною локалізацією у середніх і нижніх легеневицях; асиметричні або однобічні зміни в легенях зустрічаються рідко (15–20%), характерним є симптом «бруківки». При комп'ютерній томографії виявляються симптом «матового скла», дрібні вогнищеві тіні.

При бронхоскопії слизова нижніх дихальних шляхів без видимих патологічних змін. Рідина бронхоальвеолярного лаважу, як у дітей, так і у дорослих, є оліїстою, непрозорою, молочно-білою, інколи жовтяничною, при відстоюванні утворюється білий осад. У рідині підвищений (до 100 разів) вміст білка, в осаді АМ і фаголізоми містять еозинофільні включення.

Лабораторні дослідження також є неінформативними (гемограма, біохімічні, імунологічні показники). У сироватці крові підвищений вміст лактатдегідрогенази. У лаважній рідині, як і у сироватці крові, виявляють антитіла до GM-CSF. Порушення в системі зовнішнього дихання: прогресуюче наростання рестриктивних порушень за даними спірометрії, зниження вентиляційно-перфузійних процесів (зниження дифузійної здатності легень). Паралельно наростає гіпоксемія.

Враховуючи неспецифічність описаних діагностичних методик, для верифікації діагнозу проводять відкриту біопсію легеневої тканини з наступним її гістологічним дослідженням.

Отже, діагностика альвеолярного протеїнозу ґрунтується на результатах комп'ютерної томографії органів грудної клітки, дослідженні змиву при бронхоальвеолярному лаважі і гістологічному дослідженні тканини легень. Також визначаємо антитіла до GM-CSF. Крім того, останніми роками використовується відносно нова технологія у респіраторній медицині – конфокальна лазерна ендомікроскопія (альвеолоскопія), яка дає можливість у режимі реального часу мінімально інвазивно візуалізувати інтраацинарні структури шляхом введення міні-зонда через робочий канал ендоскопа. У хворих виявляються яскраво флюоресцюючі комплекси гранульованого ліпопротеїнового матеріалу не тільки в альвеолах, але й у дистальних бронхах. Максимальна кількість ліпо-

протеїнового матеріалу знаходиться в тих ділянках легень, де виявляють характерні симптоми при комп'ютерній томографії, однак він може виявлятися і в решті ділянок легень (де не виявлено змін при комп'ютерній томографії), що вказує на дифузний характер ураження легень при альвеолярному протеїнозі.

Лікування. Бронхоальвеолярний лаваж, кількість процедур та інтервал між ними визначаються індивідуально для кожного пацієнта. Бронхоальвеолярний лаваж проводять теплим стерильним ізотонічним розчином хлориду натрію (як і у дітей).

Замісна терапія: парентеральне та інгаляційне введення рекомбінантного GM-CSF. Знижує концентрацію антитіл до GM-CSF ритуксимаб (комплекс моноклональних антитіл до CD20 антигену В-лімфоцитів), що зумовлює позитивний ефект лікування у більшості хворих. Замісна терапія GM-CSF і лікування ритуксимабом певною мірою є альтернативою лаважу легень і використовується за відсутності ефекту від бронхоальвеолярного лаважу або за наявності протипоказань до нього.

Є окремі повідомлення про трансплантацію стовбурових клітин у хворих на альвеолярний протеїноз. Перебіг захворювання у дорослих більш сприятливий, ніж у дітей: п'ятирічна виживаність становить 75–100%, спонтанні ремісії — 10–30% випадків. Летальні випадки зумовлені прогресуванням серцево-легеневої недостатності, супутньою бактеріальною та грибковою інфекцією. Прогноз ускладнюють пізня діагностика, тривале неефективне лікування антибіотиками, глюкокортикостероїдами.

Вторинний альвеолярний протеїноз розвивається у реципієнтів легеневого трансплантату, при різних інфекціях (туберкульоз, ВІЛ-інфекція, пневмоцистна, вірусна) грибкових ураженнях (*Nocardia*, *Cryptococcus*). У таких хворих етіотропна терапія в окремих випадках призводить до деякого регресу клініко-рентгенологічних проявів альвеолярного протеїнозу.

Альвеолярний протеїноз спостерігається при різних злоякісних пухлинах, захворюваннях системи крові (мієло-, лімфолейкемії), множинній мієломі, тромбоцитопенічній пурпурі.

Вторинний альвеолярний протеїноз може розвинути при впливі озону, двоокису азоту, інгаляціях токсичних речовин (при виробництві пластмас), неорганічного пилу (зокрема підприємства з використанням азбесту).

Лікування вторинного альвеолярного протеїнозу полягає у терапії основного захворювання. При позитивних результатах поліхіміотерапії онкогематологічних захворювань значно зменшуються зміни в легенях за результатами рентгенологічних досліджень.

Легеневий альвеолярний мікролітіаз (J 84.0) — спадково детерміноване захворювання з автосомно-рецесивним типом успадкування з повною пенетрантністю. Захворювання зумовлено мутацією гена SLC34A2, який кодує переносника фосфату натрію типу Пв. Мутація розташована у ділянці 4p.15.31-p15.2. Вперше захворювання описав F. Harbitz у 1918 р., назву запропонував В. Pung у 1933 році.

Легеневий альвеолярний мікролітіаз характеризується утворенням в альвеолах легень дрібних конкрементів. Причина утворення конкрементів на даний час остаточно не з'ясована. Крім генетично зумовлених порушень обміну фосфатів в організмі, вроджених дефектів продукції альвеолярної рідини, має місце порушення обміну вугільної кислоти, яка створює локальний алкалоз і сприяє преципітації мікро- і макроелементів. Паралельно має місце продукція патологічного сурфактанту, порушення метаболізму мукопротеїнів та їх надмірне нагромадження в альвеолах з наступним відкладанням у них мінеральних солей (вуглекислого кальцію, тіофосфату, домішок заліза і магнію). Конкременти локалізуються вздовж бронхів, судин і субплеврально у легеневій тканині. Прогресування процесу в легенях призводить до лімфоплазмоцитної інфільтрації, розвитку фіброзу в міжальвеолярних перегородках, альвеолярно-капілярного блока, а на пізніх стадіях легень набирає кам'янистої щільності. У результаті знижується еластичність легень за рахунок переважно вентиляційно-перфузійних порушень. Пневмофіброз зумовлює розвиток легеневої гіпертензії, прогресування серцево-легеневої недостатності.

Легеневий альвеолярний мікролітіаз є досить рідкісним захворюванням і зустрічається у всіх вікових групах людей. На даний час зареєстровано понад 1000 випадків захворювання. Більшість пацієнтів були з країн Азії (Туреччини, Китаю, Японії, Індії), рідше — з Європи (Італії) і західного континенту (США).

Маніфестація захворювання має три вікові періоди: дитячий (перша декада життя), підлітковий (друга декада життя) і у зрілому віці (третьа декада життя). Вік маніфестації захо-

рювання залежить від швидкості утворення мікролітів в альвеолах. Захворювання спостерігається у дітей усіх вікових груп, у т.ч. у передчасно народжених, дітей раннього віку. Підтвердженням спадкової природи є випадки захворювання у дітей від родинного шлюбу, описані родинні епізоди, а також поєднання легеневого альвеолярного мікролітіазу з різними уродженими вадами розвитку.

Клініка. У дітей клінічних проявів захворювання тривалий час може не бути, і воно частіше діагностується випадково під час рентгенологічного дослідження. Дівчатка і хлопчики хворіють з однаковою частотою, серед дорослих переважають чоловіки (до 70%). Клінічні прояви з'являються у 6–12 років, переважно у підлітковому віці. Найпершим симптомом захворювання у всіх пацієнтів є задишка (спочатку при фізичному навантаженні, надалі і в спокої). Швидкість прогресування ДН зростає залежно від темпів утворення мікролітів в альвеолах і розвитку пневмофіброзу. Надалі з'являються сухий кашель, болі в грудях, періодичні кровохаркання. Серйозним ускладненням є пневмоторакс. Поступово стан хворих визначається симптомами легеневої гіпертензії, серцево-легеневої недостатності. Захворювання триває роками, іноді десятки років, хоча описані випадки гострого перебігу (впродовж року прогресують усі симптоми з декомпенсацією серцево-легеневої недостатності). У результаті шунто-дифузійних порушень змінюється газовий склад крові (гіпоксемія, гіперкапнія), хронічна наростаюча гіпоксія тканин. Поступово прогресує дифузний ціаноз шкіри і слизових. Дифузний пневмофіброз призводить до розвитку легеневої гіпертензії, недостатності правих, а надалі — і лівих відділів серця. Фатальним для пацієнтів є приєднання інфекцій (вірусних, бактеріальних, внутрішньоклітинних, туберкульозу), грибкових ускладнень. Тому симптоми серцево-легеневої недостатності інколи неправильно розцінюються як прояв чи ускладнення бактеріальної інфекції.

Паралельно з ураженням мікроліти також можуть відкладатись на листках плеври, перикарда, клапанах міокарда, на діафрагмі, у щитоподібній залозі, печінці, підшлунковій залозі, нирках тощо. При ураженні нирок розвивається нефрокальциноз, нефролітіаз. Відкладання мікролітів у жовчовивідних шляхах призводить до утворення жовчнокам'яної хво-

роби. Описано асоціації мікролітіазу легень з утворенням кальцинатів у яечках із наступною їх атрофією, розвитком обструктивної азо-спермії, пухлин.

Діагностика. Патогномонічних клінічних симптомів легеневого альвеолярного мікролітіазу немає. Лабораторні показники активності запалення, імунітету знаходяться у межах нормальних величин. Вміст кальцію, фосфору, натрію у сироватці крові не змінюється.

Рентгенографія легень: множинні вогнищеві тіні різних розмірів з чіткими контурами, інтенсивні мікроліти симетрично в обох легенях локалізовані в середніх і нижніх легеневих полях і створюють картину «снігової або піщаної бурі». У результаті легень на рентгенограмі білого кольору. Доволі часто виявляють кальцинати уздовж контурів серця, діафрагми, грудної клітки в результаті субплеврального нагромадження кальцинатів. Тут можуть бути і тонкостінні субплевральні кісти. При комп'ютерній томограмі виявляються найбільші зміни у задньонижніх відділах легень, великі скупчення макролітів є субплевральні і по ходу бронхолегеневих пучків. Лімфатичні вузли середостіння є інтактними.

Бронхоскопія: патологічних змін слизової нижніх дихальних шляхів немає. Дуже рідко у рідині бронхоальвеолярного лаважу виявляються мікроліти, оскільки їх розміри є більшими, ніж просвіт бронхіол.

Функція зовнішнього дихання: рестриктивні, а надалі — обструктивні порушення; зниження вентиляційно-перфузійних процесів (зниження дифузійної здатності легень).

Крім рентгенологічного дослідження діагностичне значення має *відкрита біопсія легень*:

- в альвеолах і бронхіолах виявляють дрібні кам'янисті конкременти, які мають концентричну пошарову структуру;
- в епітелії бронхіол виявляється надмір глікогену;
- за хімічним складом мікролітів переважає кальцій (майже 90% — фосфат кальцію, до 10% — карбонат кальцію) і фосфор, також є домішки натрію, калію, міді, цинку, магнію;
- колагеновий фіброз більше виражений у ділянках, які прилягають до мікролітів;
- з прогресуванням захворювання наростають пневмофіброз і кальцинація легень;
- лімфатичні вузли коренів легень є інтактними. Враховуючи рентгеносемі-

отику легеневого альвеолярного мікролітазу, необхідно виключати гематогенно дисемінований туберкульоз, саркоїдоз, гістоплазмоз, легеневий альвеолярний протеїноз, гемосидероз та амілоїдоз легень.

Лікування: посиндромне. Бронхоальвеолярний лаваж є неефективним, оскільки розміри мікролітів більші, ніж діаметр бронхіол, у результаті чого вони не вимиваються. Пато-

генетичної терапії немає. Описані випадки успішної трансплантації легень.

Тривалість життя пацієнтів підлягають додатковому вивченню. У медичній літературі не описані епізоди повторного розвитку мікролітазу у легенях після їх трансплантації.

Прогноз залежить від швидкості прогресування фіброзу.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беляшова МА, Освянников ДЮ, Зайцева АС, Даниэл-Абу М, Елесеєва ТИ. (2018). Длительная домашняя кислородотерапия у детей: кому, когда, как? Педиатрия. Журнал им ГН Сперанского. 97;6: 133—140.
2. Вельтищева ЮЕ, Каганова СЮ, Тяля В. (редакторы) (1986). Врожденные и наследственные заболевания легких у детей. Москва: Медицина: 304.
3. Гаврисюк ВК. (ред.) (2012). Редкие интерстициальные заболевания легких. Киев: 148.
4. Гаврисюк ВК. (ред.). (2016). Очерки клинической пульмонологии. Киев: 336.
5. Городецкий ВЕ. (2013). Основи сучасної тривалої оксигенотерапії в домашніх умовах у комплексному лікуванні хворих із хронічною легеневою недостатністю (досвід Польщі). Вісник наукових досліджень. 1: 134—136.
6. Гутхайль Х, Линдингер А. (2012). ЭКГ детей и подростков. Пер. с нем. МА Школьникова, ТА Обозинская (ред.). Москва: ГЭОТАР — Медиа: 256.
7. Коган ЕА, Корнев БМ, Попова ЕН, Фолин ВВ, Болевич СБ., Мухин НА. (ред.) (2007). Интерстициальные болезни легких: практическое руководство. Москва: Литтерра: 432.
8. Мутафьян ОА. (2008). Детская кардиология: руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа: 504.
9. Рачинский СВ (ред.), Таточенко ВК (ред.), Артамонов ВК. (1987). Болезни органов дыхания у детей: руководство для врачей. Москва: Медицина: 496.
10. Розина НН, Мизерницкий ЮЛ. (2011). Хронические заболевания легких у детей. Москва: Практика: 224.
11. Хаббибулина ДФ, Черняев АЛ, Папышев ИП, Самсонова МВ. (2013). Легочный альвеолярный протеиноз со смертельным исходом. Пульмонология. 1: 112—115.
12. Чучалин АГ. (ред.) (2009). Пульмонология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа: 960.
13. Чучалин АГ. (ред.) (2017). Респираторная медицина: руководство. Москва: Литтерра. 3:464.
14. Штаатц ГТ, Хоннеф Д., Пирот В, Радков Т. (2010). Лучевая диагностика. Детские болезни. Пер. с англ. Ахалова ТА. (ред.). Москва: МЕДпресс-информ: 400.
15. Arpad H, Sayan M, Atila N, Boz Kus F et al. (2017). A Case of Pulmonary Alveolar Microlithiasis Diagnosed by Transbronchial Biopsy. Turk Thorac J. 18(40): 134—136. doi [10.5152/TerkThorac.J.2017.17015].
16. Askin MR, Nguyen GK. (2004). Pulmonary alveolar proteinosis. Pathol. Res. Pract. 20: 693—698.
17. Ayadi H, Ayoub AK. (2002). Familial alveolar proteinosis. Rev. Pneumol. Clin. 48: 245—248.
18. Bonella F, Baner PC, Griese M, Ohshimo Sh, Guzman J et al. (2011). Pulmonary alveolar proteinosis: New insights from a single-center cohort of 70 patients. Respiratory Medicine. 105: 1908—1916. www.elsevier.com/locate/rmed
19. Bonfield TL, John N, Maller A. (2005). Elevated monocyte chemotactic proteins 1,2, and 3 in pulmonary alveolar proteinosis are associated with chemokine receptor suppression. Clin Immunol. 114: 79—85.
20. Bonfield TL, Russel D, Burges S. (2002). Autoantibodies against granulocyte macrophage colony-stimulating factor are diagnostic for pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Cell Mol Biol. 27: 481—486.
21. Borie M, Danel C, Debray MP. (2011). Pulmonary alveolar proteinosis Eur. Respir. Rev. 20: 98—107.
22. Castellana G, Castellana G, Gentile M, Castellana R, Resta O. (2015). Pulmonary alveolar microlithiasis: review of the 1022 cases reported worldwide. Eur Respir Rev. 24: 607—620. doi 10.1183/16000617.0036—2015.
23. Castellana G, Castellana R. (2002). Pulmonary alveolar microlithiasis: clinical features, evolution of the pneumotype, and review of the literature. J Med Genet. 111: 220—224.
24. Cheng SL, Chang HT, Zau HP. (2002). Pulmonary alveolar proteinosis: treatment by bronchofiberscopic lobar lavage Chest. 122: 1480—1485.
25. Delic AJ, Fuhrman RC, Humberto E, Bittar T. (2016). Pulmonary Alveolar Microlithiasis: AIRP Best Cases in Radiologic-Pathologic Correlation R.G. 36(5): 1334—1338. <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/rg.2016150259>.
26. Devine PO, Harborne AC. (2018, Apr). Pneumothorax secondary to pulmonary alveolar microlithiasis. Clin Case Rep. 6(4): 764—765. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5889274>.
27. El-Dawlatly A, Haijjar W, Alnassar S, Alsafar R, Abodonya A. (2018, Des. 24). Continuous positive airway pressure ventilation during whole lung lavage for treatment of alveolar proteinosis-A case report and review of literature. Saudi Journal of Anaesthesia. 5(1): 76—78. IP: 46.149.186.3: www.saudia.org on Monday.
28. Ferretti A, Fortwendel JR, Gebb SA. (2016, Jul 15). Autoantibody-Mediated Pulmonary Alveolar Proteinosis in Rasgrp1-Deficient Mice. J Immunol. 197(2): 470—479. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27279372>.
29. Francisco FAF, Pereira JL, Hochhegger B, Zanetti G, Marchiri E. (2012). Pulmonary alveolar microhithiasis State-of-the-artreview. Respiratory Medicine. 107: 1—9. www.elsevier.com/locate/rmed.
30. Gall AA, Bryan JA, Kanter KR, Zavrence EC. (2004). Cytopathology of pulmonary alveolar proteinosis complicating lung transplantation. J Heart Lung Transplant. 23: 135—138.
31. Grise M. (2017). Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Comprehensive Clinical Perspective. Pediatrics. 140 (2): 1—13. www.aappublications.org/news
32. Jancovic S, Pavlov N, Ivkovic A, Erceg I, Glavina-Durdov M. et al. (2002). Pulmonary Alveolar Microlithiasis in Childhood: Clinical and Radiological Follow-Up. Pediatric Pulmonology. 34: 384—387.
33. Jin SY, Yun HR, Choi YJ, Park YD, Kim JT et al. (2017). A pediatric case of relapsed pulmonary alveolar proteinosis despite successful whole lung lavage. Korean J Pediatr. 60 (7): 232—236.
34. Jonsson ALM, Simonsen UI, Hibern O, Bendstrup E. (2012). Pulmonary alveolar microlithiasis: two case report and review of the literature. Eur Resp Rev. 21: 249—256. doi 10.1183/09059.1800009411.
35. Kadala J, Nakamura Y, Iwashita T, Ishimatsu Y, Matsubara Y et al. (2017). Pulmonary alveolar proteinosis with lung squamous cell carcinoma. Case Reports. 2: 138—140.

36. Khan A, Agarwal R. (2011). Pulmonary alveolar proteinosis Respir. Care. 56(7): 1016–1028.
37. Ma T, Qu D, Yan B. (2018). Effect of SLC34A2 gene mutation on extracellular phosphorus transport in PAM alveolar epithelial cells. Hang. Jin Ren, and Yanbing Hu. Exp. Ther Med. Jan. 15 (1): 310–314. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5763735>
38. Mehta K, Dell Sh, Birken C, Al-Saleh S. (2016). Pulmonary Alveolar Microlithiasis. Can Respir J. 2016: 4938632. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4904551/>.
39. Patel MS, Sekiguchi H, Reynolds YP. (2012). Pulmonary alveolar proteinosis. Can Respir J. 19(4): 243–245. doi [10.1155/2012/841530].
40. Payam M, Khalilzaden S, Hassanzad M, Hasani Z et al. (2013). Pediatric Pulmonary alveolar Microlithiasis: A Case Report. Tanaffos. 12 (4): 58–60. <https://www.researchgate.net/publication/26539/627>
41. Rahman J A, Moodley JP, Phillips MJ. (2004). Pulmonary alveolar proteinosis associated with psoriasis and complicated by mycobacterial infection: successful treatment with granulocyte-macrophage colony stimulating factor after a partial response to whole lung lavage. Respiology.9: 419–422.
42. Santiago-Berruchaga M, Zalacaim-R, Alvarez-Z-Martinez J, Arguinzon-Marzana JM, Pocheville-Guruzeta J et al. (2013). Hereditary pulmonary alveolar proteinosis. Could it be triggered by Mycoplasma pneumoniae? Respiratory Medicine. 107: 134–138. www.elsevier.com/locate/rmed
43. Tazawa R, Hamano E, Arai T. (2005). Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and lung immunity in pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 171: 1142–1149.
44. Zaghba N, Hachimi K El, Benjelloun H, Yassine N. (2017). La microlithiasis alveolaire: a propos d'une nouvelle observation. The Pan African Medical Journal. 28: 241. <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/28/241/full/>
45. Zhang X-D, Gao J-M, Luo J-M, Zhao Y. (2018). Pulmonary alveolar microlithiasis: A case report and review of the literature. Exp Ther Med Jan: 15(1): 831–837. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5772952>.

Сведения об авторах:

Цимбалиста Ольга Леонтьевна — д.мед.н., проф. каф. детских болезней ПО НИИ ПО ГБУЗ «Ивано-Франковский НМУ». Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2.
Мытник Наталия Ярославна — к.мед.н., врач-анестезиолог детский отделения Интенсивной терапии для новорожденных Ивано-Франковской областной детской клинической больницы. Адрес: г. Ивано-Франковск, ул. Коновальца, 132.

Статья поступила в редакцию 11.12.2018 г.; принята в печать 24.03.2019 г.

Шановні колеги!



XXI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії»

18–20 вересня 2019 р., м. Львів

Запрошуємо Вас взяти участь в роботі XXI Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії», присвяченої пам'яті члена-кореспондента НАН, АМН України, професора В.М. Сідельникова та 75-річчю кафедри педіатрії №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Сідельниковських читань), яка внесена до проекту Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які будуть проводитись у 2019 році МОЗ України та НАМН України.

Конференція відбудеться 18–20 вересня 2019 року на базі Львівського національного медичного університету імені Д. Галицького.

Під час читань 18–19 вересня 2019 року будуть розглянуті питання первинної медичної допомоги дітям; сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики поширених захворювань дитячого віку на засадах доказової медицини; пріоритетні завдання педіатричної науки та практики;

актуальні питання імунпрофілактики, антибіотикорезистентності, запобігання поліпрагмазії та ін.

До участі у Всеукраїнській науково-практичній конференції запрошуються лікарі-педіатри, лікарі зі спеціальності «загальна практика — сімейна медицина», лікарі інших педіатричних спеціальностей, організатори охорони здоров'я, завідувачі та співробітники педіатричних кафедр та кафедр сімейної медицини закладів вищої освіти та закладів післядипломної освіти, профільних науково-дослідних установ МОЗ України та НАМН України.

У відповідності до чинного законодавства, учасники конференції в установленому порядку отримають сертифікат, який надає відповідну кількість балів для атестації на присвоєння (підтвердження) лікарської кваліфікаційної категорії.

З більш детальною інформацією можна ознайомитись <http://www.conference-sidelnikov.org.ua/>