9. *Garraffo R.* Optimal adaptive control of pharmacodynamic effects with aminoglycoside antibiotics: a required approach for the future. Int. J. Biomed. Comput. 1994; 36 (1–2): 43–57.
10. *Kollef M.N.* Ventilator-associated pneumonia: the importance of initial empirical antibiotic selection. Infect. Med. 2000; 17 (4): 278–283.
11. *Langlass T.M., Mickle T.R.* Standard gentamicin dosage regimen in neonates. Am. J. Hlth Syst. Pharm. 1999; 56 (5): 440–443.
12. *Long S.S., Pickering L.K., Prober C.G., eds.* Principles and practice of pediatric infectious diseases. New York; 1997.
13. *Routledge P.A.* Pharmacokinetics in children. J. Antimicrob. Chemother. 1994; 34 (suppl. A): 19–24.
14. *Tod M., Padoin C., Petitjean O.* Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of isepamicin. Clin. Pharmacokinet. 2000; 38 (3): 205–223.
15. *Toyonaga Y.* Pharmacokinetics of antibiotics in children. Acta Paediatr. Jpn. 1997; 39 (1): 114–123.
16. *Vogel F.* Sequential therapy in the hospital management of lower respiratory infections. Amer. J. Med. 1995; 99 (6b): 9–14.
17. *Yurdakok M.* Antibiotic use in neonatal sepsis. Turk. J. Pediatr. 1998; 40 (1): 17–33.

Поступила 05.12.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК [616.233+616.24]–007.17–036.1

А.В.Богданова, Е.В.Бойцова, С.В.Старевская, С.Д.Попов, Г.Л.Мурыгина

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ТЕЧЕНИЕ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

CLINICAL FEATURES AND COURSE OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

A.V.Bogdanova, E.V.Boitsova, S.V.Starevskaya, S.D.Popov, G.L.Murygina

Summary

Clinical and radiological features, bronchial inflammation, the immunological status, and prognosis were studied in 96 children with bronchopulmonary dysplasia aged from 1 month to 7 years. These characteristics were found to be relevant to the disease severity. The severe form of the pathology can transform to the chronic bronchiolitis. An analysis of the autopsy results of 9 children died from the bronchopulmonary dysplasia at the age of 6–23 days demonstrated the disease sings at the 6th day of the life.

Резюме

Изучались клинические и рентгенологические симптомы, характер воспаления в бронхах, иммунологический статус и прогноз у 96 детей с бронхолегочной дисплазией в возрасте от 1 мес до 7 лет. Установлено, что клинические и рентгенологические признаки, выраженность воспалительных изменений слизистой, иммунологические особенности и прогноз определяются тяжестью течения болезни. У детей с тяжелой формой возможно формирование хронического бронхиолита. Анализ результатов аутопсии 9 детей, умерших от бронхолегочной дисплазии в возрасте 6–23 дней, подтвердил наличие признаков болезни уже на 6-й день жизни.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) – хроническая обструктивная болезнь детей раннего и дошкольного возраста, представляющая серьезную клиническую и практическую проблему вследствие тяжести заболевания, увеличивающегося числа больных, а также недостаточного знакомства врачей-педиатров, неонатологов, пульмонологов с указанной проблемой. Значительный рост числа больных БЛД связан с лучшей выживаемостью маловесных детей в результате реанимационных достижений, а именно, с более широким применением современных технологий при проведении вентиляционной поддержки новорожденным с различными вариантами синдрома дыхательных расстройств (СДР).

Заболевание впервые описано в 1967 г. *W.H.Northway и соавт.* [8] как следствие синдрома дыхательных расстройств и механической вентиляции маловесных новорожденных. Диагностика базировалась на рентгенологических и клинических критериях. Позднее были представлены эпидемиологические, этиологические и морфологические данные, создана экспериментальная модель, предложены протоколы лечения заболевания [3–5]. По современным данным, БЛД обнаруживается у 15–38% детей раннего возраста, родившихся с массой тела менее 1500 г и нуждавшихся в искусственной вентиляции по поводу респираторного дистресс-синдрома новорожденных, и считается 2-м по частоте хроническим бронхо-

легочным заболеванием детского возраста после бронхиальной астмы [7].

Морфологическими признаками этой патологии являются облитерирующий бронхиолит, плоская метаплазия реснитчатого эпителия и гипертрофия гладких мышц бронхов, участки ателектазов и эмфизематозное вздутие легких [6]. Клинически заболевание проявляется симптомами бронхиальной обструкции различной степени, усиливающейся при наслоении вирусной инфекции. Рентгенологические изменения включают признаки вздутия легких, дистелектазы, фиброзные изменения. Нередко поражается сердечно-сосудистая система (гипертензия малого круга кровообращения, легочное сердце), нарушается физическое развитие ребенка.

В отечественной литературе сведения о БЛД единичны. Как самостоятельная нозологическая форма эта патология была включена в новую классификацию бронхолегочных заболеваний только в 1995 г. и определена как хроническое заболевание, развивающееся вследствие поражения легких при проведении жестких режимов вентиляции с высокими концентрациями кислорода у новорожденных детей [1]. До настоящего времени заболевание малознакомо практическим врачам, и диагноз БЛД детям часто не ставится вообще или ставится с опозданием, что приводит к неправильному лечению, а нередко даже определяет неблагоприятный исход болезни.

Длительно наблюдались (1992–2000 гг.) 96 детей, родившихся с массой тела от 600 до 2300 г, на сроке 30–32 нед, находившихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) от 7 дней до 3,5 мес. Среди больных преобладали мальчики (65), возраст детей был от 1 мес до 7 лет. Диагноз БЛД основывался на анамнестических и клинических данных: ИВЛ и кислородозависимость (не менее 28 сут) в периоде новорожденности, длительно персистирующие респираторные симптомы [2,21]. Проводились рентгенологическое исследование грудной клетки и эхокардиография в динамике, цитоморфологическое и микробиологическое исследование бронхиальных смывов в разные фазы болезни на протяжении нескольких лет, иммунологическое исследование крови (общее количество Т-лимфоцитов, определение фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов, содержание иммуноглобулинов классов А, М, G). Изучались результаты аутопсии 9 детей, умерших от БЛД в возрасте 6–23 дней. Статистическая обработка результатов осуществлялась на персональном компьютере с помощью программы "*Statgraf*".

Изучение течения пре- и интранатального периода у больных наблюдаемой группы установило, что у матерей детей с БЛД чаще, чем в популяции, выявлялись урогенитальные инфекции ($p<0,05$) и угроза прерывания беременности на ранних сроках ($p<0,05$), у 19 (20%) матерей в родах использовали акушерское пособие. Дети рождались в тяжелом и крайне тяжелом состоянии с признаками синдрома дыхательных расстройств, что определяло применение ИВЛ. В периоде новорожденности отмечали тахипноэ, цианоз, кислородозависимость в течение 28 дней и более, стойкие физикальные изменения в легких (ослабление дыхания, удлинение выдоха, сухие свистящие хрипы, влажные мелкопузырчатых хрипы и крепитация). Рентгенологические симптомы характеризовались выраженной изменчивостью. В раннем периоде у половины детей на рентгенограммах определяли признаки болезни гиалиновых мембран ("воздушная" бронхограмма, ателектазы и дистелектазы на фоне выраженного интерстициального отека). Часто встречались симптомы утечки воздуха (интерстициальная эмфизема, пневмомедиастинум, пневмоторакс).

После окончания ИВЛ и кислородотерапии болезнь протекает волнообразно. При наслоении респираторной вирусной инфекции значительно нарастала степень дыхательной недостаточности, в основном за счет обструктивного синдрома, усиливался постоянный малопродуктивный кашель, в ряде случаев требовалась интенсивная терапия или даже реанимационное пособие. У всех детей определяли поражение нервной системы, обычно в виде перинатальной энцефалопатии.

Наблюдение за детьми позволило выявить легкое, тяжелое и среднетяжелое течение болезни. Легкое течение отмечено у 10 детей и характеризовалась отсутствием тахипноэ в покое, аускультативных изменений в легких, которые обычно появлялись при присоединении вирусной инфекции. Не отмечали отставание в физическом развитии детей и легочное сердце. Рентгенологическое исследование грудной клетки выявляло умеренные признаки вздутия (сумма счета по передним и задним отрезкам ребер до пересечения с диафрагмой не превышает 14–15,5). При среднетяжелом течении (52 ребенка) тахипноэ появлялось при физической нагрузке (плач, беспокойство, кормление) и вирусной инфекции. При аускультации легких симптомы обструкции были выражены умеренно и нарастали при вирусной инфекции. Дети несколько отставали в физическом развитии. При инструментальном исследовании у части больных обнаруживались признаки легочного сердца. При рентгенографии грудной клетки имелось вздутие легочной ткани (повышение прозрачности и обеднение легочного рисунка, сумма счета по передним и задним отрезкам ребер не превышает 15,5–17), выявлялись участки локального пневмосклероза, у части детей имелась кардиомегалия. У детей с тяжелым течением БЛД (25 больных) наблюдали тахипноэ в покое, усиливающееся при физической нагрузке и вирусной инфекции. Дети значительно отставали в физическом развитии, аускультативные симптомы обструкции были выражены, кроме обычных симптомов обнаруживали резкое ослабление дыхания. Эхокардиография выявляла признаки легочного сердца (легочную гипертензию,

дилатацию и гипертрофию правого желудочка). При рентгенологическом исследовании наблюдалось значительное вздутие (счет по ребрам 17 и более), распространенное повышение прозрачности и обеднение легочного рисунка, буллы, множественные участки пневмосклероза, ателектазов, дистелектазов, перибронхиальные изменения, кардиомегалия, выбухание ствола легочной артерии.

Известно, что БЛД характеризуется значительными воспалительными изменениями слизистой оболочки дыхательных путей и повреждением мерцательного эпителия. В цитограммах бронхиальных смывов у большинства детей, независимо от тяжести болезни, в первые 6 мес выявлялась выраженная метаплазия мерцательного эпителия. Пласты дедифференцированного метаплазированного эпителия были обнаружены у половины детей в возрасте до 1 года со средней и тяжелой степенью болезни. В дальнейшем, в течение 3 лет и более наблюдения при цитоморфологическом исследовании больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания отмечались признаки активного хронического воспаления слизистой оболочки дыхательных путей: содержание нейтрофилов и лимфоцитов было увеличено в несколько раз (рис.1). Оценивая результаты микробиологического исследования, нам не удалось отчетливо подтвердить значимость бактериальной флоры в течение болезни. При среднетяжелом течении пневмопатогенная флора (*S. pneumoniae*) выделялась только у 30% детей, в случае тяжелого течения — у 52% (в том числе 8% приходилось на *St. aureus* и условно-патогенную флору).

Оценка показателей иммунитета у больных позволила отметить, что уровни IgM и IgG у всех больных соответствовали нормальным значениям при умеренном снижении содержания общего числа Т-лимфоцитов. Количество IgA у детей со среднетяжелой дисплазией было достоверно повышенным, а при тяжелой — достоверно сниженным (p_{1-2}<0,01) (рис.2). При изучении показателей фагоцитоза установлено, что фагоцитарная активность моноцитов и в большей степени нейтрофилов была несколько ниже в группе детей с тяжелым течением заболевания, однако достоверного различия с нормой не обнаружено.

Изучение результатов аутопсии детей, родившихся с массой тела 1000–1500 г, находившихся на ИВЛ с концентрацией кислорода от 80 до 100% и умерших на 6–23-й день жизни, позволило отметить определенные особенности. В случаях смерти на 6–8-й день жизни выявлялись отек интерстиция с лимфоцитарной, макрофагальной и фибробластной реакцией, гиалиновые мембраны, ателектазы, некротический бронхиолит с пролиферацией эпителия, некроз альвеолярного эпителия. У детей, умерших на 10–23-й день жизни, отмечались отсутствие или минимальная степень выраженности гиалиновых мембран, облитерирующий бронхиолит с метаплазией эпителия, отек интерстиция, некроз альвеолярного эпителия. Полученные данные свидетельствуют о появлении морфологических признаков БЛД уже на 6-е сутки, что диктует необходимость противовоспалительной терапии у детей, находящихся на вентиляции с жесткими параметрами, уже на ранних сроках болезни.

Результаты длительного наблюдения за больными с БЛД позволили разработать алгоритм диагностики данного заболевания (см. рис.3). Следует предполагать БЛД в случае, когда у детей раннего возраста имеются учащенное свистящее дыхание и постоянный кашель на фоне отставания в физическом развитии, а также стойкие физикальные изменения в легких — ослабление дыхания, затрудненный выдох, сухие, влажных мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы. При присоединении респираторной вирусной инфекции отмечается ухудшение состояния за счет усиления обструктивного синдрома. Для подтверждения диагноза, помимо оценки клинической симптоматики, следует уточнить данные анамнеза (недоношенность, синдром респираторных расстройств в раннем постнатальном периоде, ИВЛ с жесткими параметрами и кислородозависимость не менее 1 мес), выявить сопутствующие состояния (легочное сердце, неврологи-

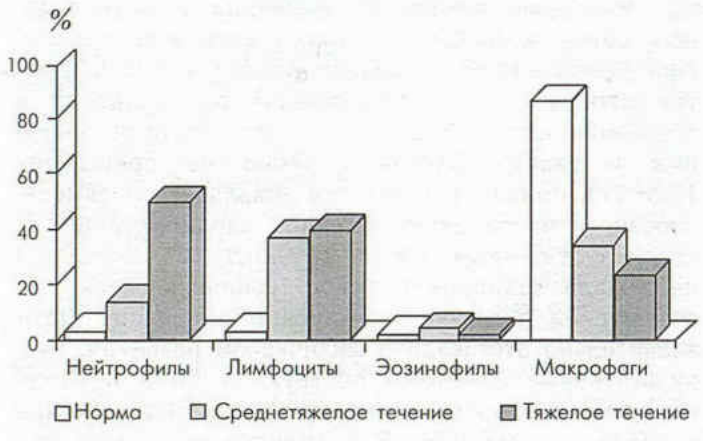

Рис.1. Цитологический состав бронхиального смыва у детей с БЛД.

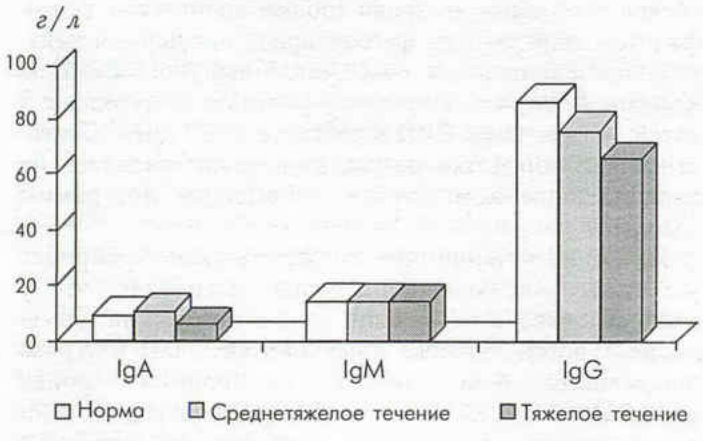

Рис.2. Уровни иммуноглобулинов крови у детей с БЛД.

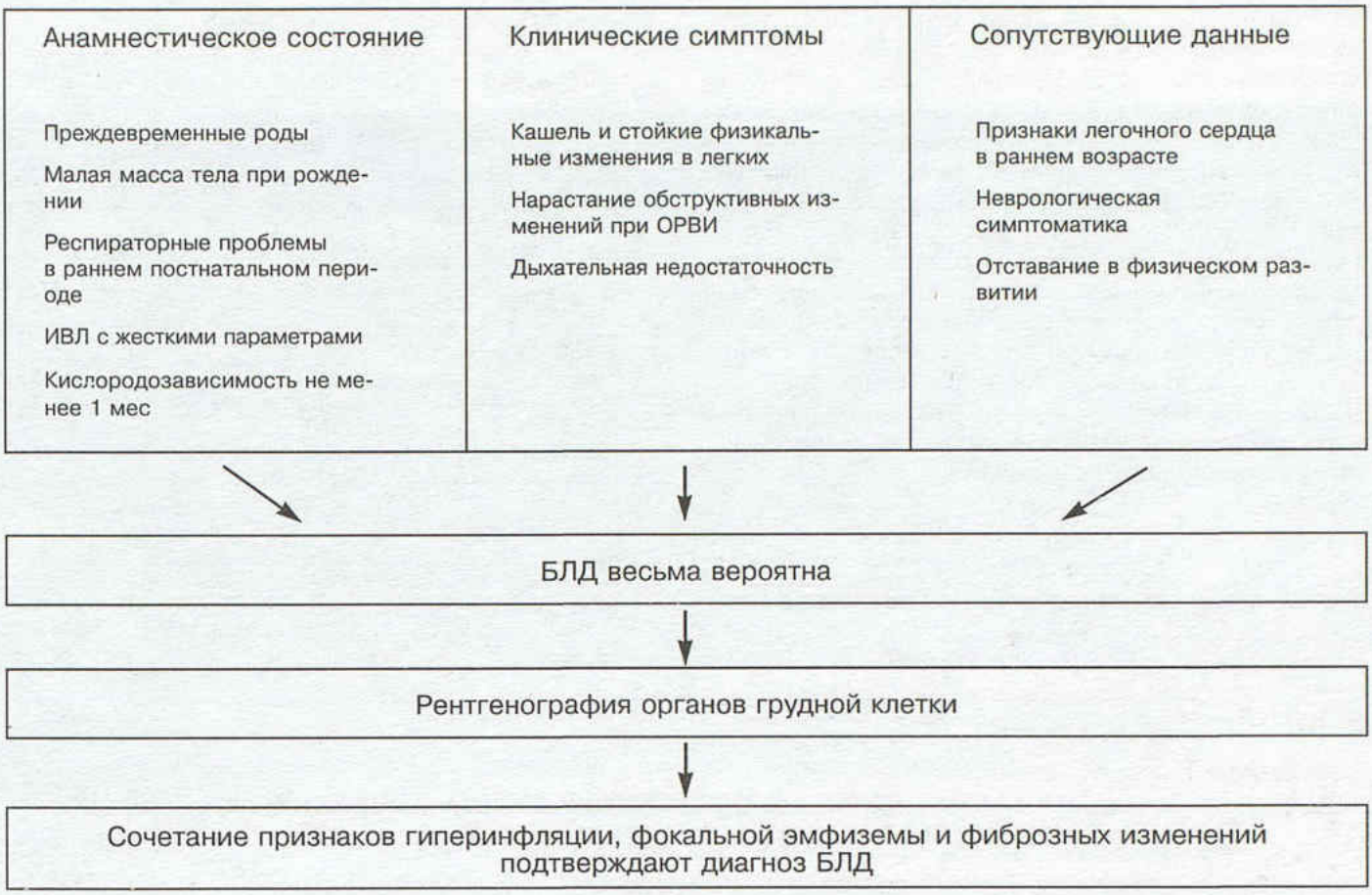

Рис.3. Алгоритм диагностики БЛД

ческая симптоматика, отставание в физическом развитии) и оценить результаты рентгенографического обследования грудной клетки в раннем постнатальном периоде (воздушная бронхограмма, интерстициальный отек, симптомы утечки воздуха и рецидивирующие ателектазы). Наличие на рентгенограммах у детей старше 1 мес признаков гипервоздушности в сочетании с деформацией и усилением легочного рисунка (фиброзные изменения) свидетельствует о достоверности диагноза БЛД.

Длительное динамическое наблюдение (в течение 2–5 лет) 83 больных БЛД позволило уточнить прогноз этого состояния в раннем детском возрасте. Стратегия этапного наблюдения и противовоспалительная терапия использовались у 76 детей из 83. В терапии использовали ингаляционные бронходилататоры (сальбутамол, вентолин, беродуал постоянно или при ухудшении) и ингаляционные стероиды (бекотид — 100–200 мкг или фликсотид — 50–100 мкг, курс от 3 мес до 3 лет в зависимости от тяжести болезни). 51 ребенок со среднетяжелой формой, получающие противовоспалительную терапию под контролем пульмонолога, не нуждались в госпитализации по поводу обострений заболевания (до назначения терапии требовалась госпитализация 2–3 раза в месяц) и к 3-м годам у них удалось добиться клинического выздоровления. Однако при этом сохранялись рентгенологические изменения в виде умеренного вздутия легких и интерстициальной реакции. 25 детей, имеющие тяжелую форму болезни, также наблюдались пульмонологом и получали противовоспалительную терапию, однако клинического выздоровления удалось добиться у 18 (76%) больных, 5 (20%) детей умерли в течение первых 1,5 лет жизни, у 1 ребенка сформировался хронический бронхиолит. Часть больных с БЛД (7 детей из 83) не получали базисной терапии, так как наблюдались в различных лечебных учреждениях города с ошибочным диагнозом: рецидивирующая пневмония с обструктивным синдромом, из них 1 (33%) ребенок умер, а у 6 сформировалась тяжелая форма хронического бронхиолита, что послужило основанием для назначения инвалидности.

Заключение

БЛД — волнообразно протекающие хроническое обструктивное заболевание, имеющее легкое, среднетяжелое и тяжелое течение. Тяжелое течение болезни характеризуется длительно персистирующими клиническими симптомами и значительными рентгенологическими изменениями, а также длительно

сохраняющимся повреждением мерцательного эпителия. В первые 2 года возможен летальный исход заболевания. При цитоморфологическом исследовании бронхиального смыва у детей с БЛД выявлены признаки хронического воспаления слизистой оболочки нейтрофильно-лимфоцитарного характера, значительное повреждение и метаплазия эпителия бронхов. Микробиологическое исследование смывов не позволило получить объективных доказательств участия микробной флоры в формировании воспалительных изменений. Своевременная диагностика позволит начать патогенетическую терапию и снизить возможность неблагоприятного исхода в течение первых лет жизни, обеспечить у большинства детей клиническое выздоровление после 4 лет, предотвратить развитие хронического бронхиолита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 1996; 2: 71–75.
2. *Bancalari E., Abdenour G.E., Feller R. et al.* Bronchopulmonary dysplasia clinical presentation. J. Pediatr. 1979; 95: 819–823.
3. *Farell P.A., Fiascone J.M.* Strategies for the prevention of bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease of infancy in the 1990. Neonat. Respir. Dis. 1988; 8 (3): 1–12.
4. *Farrell P.A., Fiascone J.M.* Bronchopulmonary dysplasia in the 1990. A review for the pediatrician. Curr. Probl. Pediatr. 1998; 27: 129–163.
5. *Hislop A.A.* Bronchopulmonary dysplasia: ante- and postnatal. Pediatr. Pulmonol. 1997; 23: 71–75.
6. *Margraf L.R., Tomashefsky J.F., Bruce M. et al.* Morphometric analysis of the lung in bronchopulmonary dysplasia. Am. Rev. Respir. Dis. 1991; 143: 391–400.
7. *Northway W.H.* Bronchopulmonary dysplasia: then and now. Am. J. Dis. Child. 1990; 65: 1076–1081.

Поступила 05.12.01

© РОКИЦКИЙ М.Р., ГРЕБНЕВ П.Н., 2002

УДК 616.24–036.12–053.2–089

М.Р.Рокицкий, П.Н.Гребнев

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ХИРУРГИИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ

Кафедра детской хирургии Казанского государственного медицинского университета

SOME DEBATABLE QUESTIONS OF SURGICAL TREATMENT OF CHRONIC NON-SPECIFIC LUNG DISEASES IN CHILDREN

M.R.Rokitsky, P.N.Grebnev

Summary

A number of children with chronic non-specific lung diseases requiring surgical treatment has reduced last decades due to improved therapy of pneumonia in children and to diminution in number of congenital lung defects. A discussion of surgical treatment for chronic non-specific lung diseases in children generally considers particular problems; principal points in this field are thought to be solved. The main point is an early revelation of children with pathology suspicious for chronic non-specific lung diseases and timely qualified X-ray and bronchological examination.

Резюме

За последние 10-летия значительно уменьшилось число детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ), требующими хирургического лечения, за счет более совершенной терапии у детей, а также снижения числа врожденных пороков легких. Дискуссия по вопросам хирургического лечения ХНЗЛ у детей ведется в основном по частным вопросам, основные же проблемы в этой области могут считаться решенными. Главным остаются раннее выявление детей с подозрительной на ХНЗЛ патологией и своевременное осуществление квалифицированного рентгенологического и бронхологического обследований.

Настоящее сообщение основано на 40-летнем опыте хирургического лечения хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) у детей, включающем более 4000 одномоментных двусторонних бронхографий и более 2500 радикальных операций по поводу ХНЗЛ у детей — клиники детской хирургии, руководимые профессорами *С.Л.Либовым* (1959–1967 гг.) и *М.Р.Рокицким* (1967–1999 гг.).

За последние 10-летия подходы к хирургическому лечению ХНЗЛ у детей претерпели серьезные изме-