

Т.В.Спичак, О.Ф.Лукина, Б.А.Марков, А.П.Иванов

ПОСТИНФЕКЦИОННЫЙ ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ БРОНХИОЛИТ В РАЗНЫЕ ВОЗРАСТНЫЕ ПЕРИОДЫ

Научный центр здоровья детей Российской АМН, Москва

POST-INFECTIOUS OBLITERATING BRONCHIOLITIS IN VARIOUS AGED PATIENTS

T.V.Spichak, O.F.Lukina, B.A.Markov, A.P.Ivanov

Summary

The article shows results of prolonged (up to 19 years) surveillance of 62 children with post-infectious the functional status of the pulmonary ventilation, perfusion and cardiac morphofunctional status were used dynamically. In most adolescents the development of the cor pulmonale was accompanied by the absence of the pulmonary injury progressing, a steadiness of obstructive disorders and a significant reduction in pulmonary perfusion, and a progress of morphofunctional right heart disturbances.

Резюме

В статье представлены результаты длительного (до 19 лет) катamnестического наблюдения за 62 детьми с постинфекционным облитерирующим бронхитом. Используются современные клинко-рентгенологические методы, а также современные методы исследования функционального состояния сердца в динамике болезни. Выявлены отсутствие прогрессирования повреждения легких, стойкость обструктивных вентиляционных нарушений, значительное снижение легочной перфузии и прогрессирование морфофункциональных изменений правого желудочка с развитием у большинства больных подросткового возраста легочного сердца.

Облитерирующий бронхит традиционно рассматривается как тяжелое прогрессирующее заболевание легких. Однако после того, как были установлены этиологические причины его развития (ингаляции токсических веществ, осложнение медикаментозной терапии, болезни соединительной ткани, легочные и легочно-сердечные трансплантации, инфекции) и выделены 2 основных морфологических варианта (пролиферативный и констриктивный) была отмечена связь тяжелого прогрессирующего течения болезни с продуктивным воспалением в стенке бронхит [8,10,11].

В настоящее время известно, что постинфекционный облитерирующий бронхит, как правило, развивается у детей не старше 2 лет после тяжелых респираторно-вирусных инфекций, среди которых наиболее неблагоприятную роль играют аденовирусная (3, 7 и 21 типа), а также респираторно-синцитиальная инфекция. У более старших детей и взрослых описаны спорадические случаи облитерирующего бронхит, причиной которых были корь, коклюш, микоплазменная, легионеллезная инфекции, грипп А [5-7,12-14]. Морфологической основой постинфекционного облитерирующего бронхит является разрастание грануляционной ткани из стенки в просвет бронхиты [8,10,11].

Длительное время постинфекционный облитерирующий бронхит оставался редкой и малоизучен-

ной формой патологии. Благодаря исследованиям последних лет, основанным на наблюдении и многоплановом обследовании довольно больших групп детей с данным заболеванием, изучение проблемы значительно продвинулось [1-4,9].

Цель настоящего исследования состояла в изучении особенностей проявлений постинфекционного облитерирующего бронхиты в разные возрастные периоды и оценке его отдаленного прогноза.

Концентрация больных с различными формами хронической бронхолегочной патологии в пульмонологическом отделении НИЦЗД РАМН позволила нам выявить среди более 7000 больных около 100 детей с постинфекционным облитерирующим бронхитом. Из них 62 ребенка наблюдались в катamnезе в среднем на протяжении 8 лет (от 1 года до 19 лет). В это число входят 10 больных, достигших 17-23 лет.

Программа исследования включала ретроспективный анализ клинко-рентгенологических признаков начала заболевания, клинческое, рентгенологическое, бронхологическое обследование, выполнение легочных функциональных тестов: спирографии, общей плетизмографии ("Бодитест", фирма "Эрих Егер", Германия); перфузионную сцинтипневмографию с макроагрегированным альбумином, меченым ^{99m}Tc (гамма-камера Lfov фирмы "Searle", сопряженная с компьютером PDP-11/34); эхокардио- и доплеро-

кардиографию (*Aloka SSD-650* и *SSH-40A*, Япония) в динамике заболевания.

Диагноз постинфекционного облитерирующего бронхоолита основывался на совокупности анамнестических данных и выявленных нами ранее характерных признаках болезни [3]:

- тяжелые респираторные вирусные инфекции с бронхообструктивным синдромом в анамнезе;
- стойкие влажные мелкопузырчатые хрипы на фоне ослабленного дыхания в зонах облитерации, рецидивирующий бронхообструктивный синдром;
- одностороннее обеднение легочного сосудистого рисунка, часто уменьшенные размеры легочного поля при рентгенографии, положительный симптом "воздушной ловушки";
- незаполнение контрастным веществом бронхов на уровне генераций 5–6-го порядка и ниже при бронхографии;
- выраженное снижение легочной перфузии в зонах поражения при сцинтипневмографии;
- стойкие вентиляционные нарушения с преобладанием обструктивной формы.

Из 62 катamnестически обследованных больных 18 имели тотальный вариант болезни (1-я группа), 37 — односторонний очаговый (2-я группа), 5 — двусторонний очаговый (3-я группа) и 1 — долевого вариант (4-я группа). Более половины детей (56%) впервые поступили в пульмонологическое отделение в возрасте от 8 мес до 7 лет.

При катamnестическом наблюдении учитывались частота и тяжесть обострений болезни, динамика респираторных жалоб, изменения физикальных данных легких и сердца, а также основных рентгенологических и функциональных проявлений болезни.

Как видно из табл.1, у детей раннего возраста при продолжительности заболевания 1–2 года были отмечены частые рецидивы болезни (5 раз и более в год) с развитием одышки, "шумного" дыхания за счет удлиненного выдоха и двусторонних сухих хрипов. Мелкопузырчатые влажные хрипы (чаще односторонние) имеют постоянный характер. В этом возрастном периоде клиническая картина нередко напоминает

бронхиальную астму с непрерывно-рецидивирующим течением, что создает определенные дифференциально-диагностические проблемы. У трети больных, большинство из которых составляют дети с тотальным вариантом болезни, выслушивается акцент II тона над легочной артерией, который является клиническим признаком легочной гипертензии.

Дети дошкольного возраста имеют более редкие обострения (до 3–4 раз в год), которые также сопровождаются бронхообструктивным синдромом. При этом одышка возникает реже — лишь у каждого третьего ребенка. В физикальной картине на первый план выступают локальные звонкие мелкопузырчатые хрипы на фоне ослабленного дыхания в больном легком. Акцент II тона над легочной артерией в этой возрастной группе выслушивается уже у половины детей.

У школьников отмечены редкие обострения (не более 2 раз в год) с умеренно выраженным бронхообструктивным синдромом. Одышку при физической нагрузке имеет не более трети детей. Меняется физикальная картина в легких. У большинства больных, особенно с односторонним очаговым вариантом, сокращается количество мелкопузырчатых влажных хрипов в легком, они становятся более глухими.

Клинические проявления болезни у 10 больных, достигших 17–23 лет, мало отличаются от отмеченных у подростков. Один из них имел эпизод кровохарканья во время бега на стадионе в связи с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности.

Рентгенологическая прозрачность пораженного легкого в процессе наблюдения нарастала. Однако, как показали результаты повторной сцинтипневмографии, это не было связано с ухудшением легочной перфузии.

У ряда детей с тотальным и реже с односторонним очаговым вариантами болезни (у 17 и 5% соответственно) гиперинфляция здорового легкого привела к образованию медиастинальной грыжи и развитию сколиоза грудного отдела позвоночника в подростковом возрасте.

У каждого 6-го ребенка школьного возраста (17%) с тотальным вариантом болезни наблюдается выбуха-

Таблица 1

Особенности клинических проявлений при постинфекционном облитерирующем бронхоолите в разные возрастные периоды

Признаки	Ранний возраст	Дошкольный возраст	Школьный возраст	Взрослые
Рецидивы болезни (число в год)	5 раз и более	3–4 раза	1–2 раза	0–1 раз
Одышка, %	100	30	30	30
Хрипы (постоянные)	Мелкопузырчатые влажные	Мелкопузырчатые влажные (звонкие)	Мелкопузырчатые влажные (глухие)	Мелкопузырчатые влажные (глухие)
Акцент II тона над легочной артерией, %	30	50	50	50

ние дуги легочной артерии, которое служит рентгенологическим признаком легочной гипертензии.

Повторная бронхография, выполненная почти у трети детей (27%) в среднем через 9 лет, не выявила существенных различий по сравнению с первым исследованием. Это позволяет говорить о стабильности изменений бронхиального дерева и отсутствии прогрессирования облитерации бронхиол.

Для контроля за состоянием вентиляции легких в процессе наблюдения неоднократно проводились исследования ФВД. При первом исследовании, которое проводилось у детей старше 5 лет, вентиляционные нарушения были выявлены у большинства больных (83%). При этом заметно преобладала обструктивная форма (74%). Степень вентиляционных нарушений устанавливалась на основании критериев, разработанных И.С.Ширяевой и О.Ф.Лукиной (1976, 1981).

Как видно на рис.1, исходно все обследованные больные (18 детей) с тотальным вариантом болезни имели вентиляционные нарушения от II до IV степени, причем значительные и резко выраженные нарушения (III–IV степени) были выявлены почти у половины обследованных (28 и 17%). Из 22 детей с односторонним очаговым вариантом болезни при первом исследовании у 2 (9%) вентиляционные нарушения отсутствовали, у остальных они распределялись между I и III степенями (19, 45 и 27% соответственно).

Последнее обследование было проведено в среднем через 7 лет у больных с тотальным и через 4 года у детей с односторонним очаговым вариантами. У большинства больных степень вентиляционных нару-

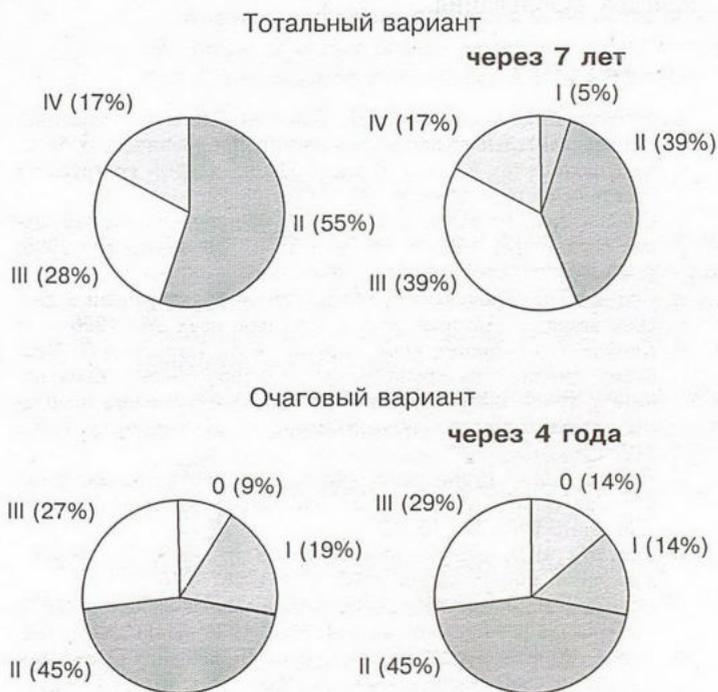


Рис.1. Динамика вентиляционных нарушений при хроническом бронхолите с облитерацией.

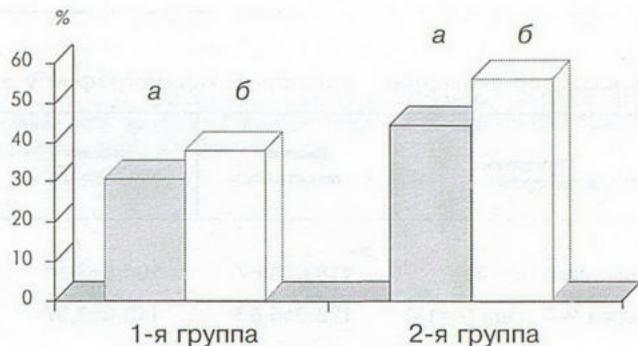


Рис.2. Изменения перфузии в процессе наблюдения.

1-я группа — "тотальный", 2-я группа — "очаговый" варианты; а, б — средние значения (в %Д) при первом и последнем обследованиях соответственно.

шений оставалась неизменной на протяжении ряда лет. Улучшение вентиляционных показателей за счет уменьшения обструкции отмечено у 1 (5%) ребенка с тотальным и у 1 (5%) с односторонним очаговым вариантами болезни. Эти больные изначально имели незначительные или умеренные вентиляционные нарушения. Нарастание обструктивных нарушений от умеренных (II степень) до значительных (III степень) наблюдалось у 2 (11%) больных с тотальным вариантом. У одного больного это было связано с активными занятиями спортом, у другого — с нерегулярностью наблюдения и лечения.

Из 5 детей с двусторонним очаговым вариантом при первом обследовании 4 имели III и 1 — IV степень вентиляционных нарушений, а при последнем исследовании в среднем через 8 лет у всех детей была диагностирована IV степень.

Отсутствие прогрессирования бронхографических признаков облитерации позволяло предполагать такую же стабильность перфузионных нарушений в легких. Однако полученные результаты превзошли наши ожидания.

Повторная сцинтипневмография была выполнена в среднем спустя 8 лет у 27 больных. Среди них было 9 детей с тотальным и 18 с односторонним очаговым вариантами. При первом обследовании (рис.2) легочная перфузия в большом легком составляла в среднем 27% от должной величины у больных с тотальным вариантом и 39% — у детей с односторонним очаговым. В процессе наблюдения перфузия пораженного легкого ни у кого из детей не ухудшилась. Более того, при индивидуальном анализе почти у половины больных — у 4 из 9 с тотальным и 10 из 18 с односторонним очаговым вариантами — кровоснабжение пораженного легкого улучшилось в среднем на треть по сравнению с исходным уровнем. Тем не менее перфузия в нем оставалась значительно сниженной и составляла в среднем 35% от должной величины при тотальном и 52% при одностороннем очаговом вариантах.

Наиболее вероятным объяснением улучшения легочной перфузии в подростковом возрасте может служить расширение капиллярной сети за счет рос-

Показатели эхокардио- и доплерокардиографии у детей с облитерирующим бронхиолитом

Показатели	Диаметр полости ПЖ	Толщина миокарда ПЖ	Диаметр полости ЛЖ	Фракция изгнания, усл. ед.	Отношение времени предизгнания ко времени изгнания в легочной артерии
Исходные (n=13)	118,6±4,87	104,8±3,14	97,7±0,9	0,6±0,01	0,3±0,02
Через 2–3 года (n=13)	128,2±4,53	110,8±3,97	96,5±1,22	0,6±0,01	0,3±0,01
			$p > 0,05$		
Исходные (n=12)	108,3±2,28	102,2±0,87	96,8±1,48	0,6±0,01	0,3±0,02
Через 8 лет (n=12)	136±3,71	116,6±4,07	95,3±3,72	0,6±0,01	0,3±0,02
p	<0,0001	<0,002	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание. ПЖ и ЛЖ — правый и левый желудочки сердца.

та числа альвеол, который обычно происходит у детей до 15-летнего возраста [15].

В процессе наблюдения также оценивалось состояние сердечно-сосудистой системы. Помимо ЭКГ у 25 больных повторно проводилась эхокардио- и доплерокардиография. В их число вошли больные с тотальным, односторонним и двусторонним очаговыми вариантами (7, 15 и 3 детей соответственно). Повторные обследования у половины детей проводились в среднем через 8 лет, у остальных — с 2–3-летним интервалом (табл.2).

Как видно из табл.2, при повторном обследовании больных в среднем спустя 8 лет наблюдалось достоверное увеличение диаметра полости ($p < 0,0001$) и толщины миокарда правого желудочка ($p < 0,002$). При этом легочная гипертензия в среднем практически не менялась.

При индивидуальном анализе к 5-летнему возрасту морфофункциональные изменения правого желудочка имела половина обследованных в этом возрасте больных с тотальным (56%) и четверть (26%) детей с односторонним очаговым вариантами, а к 15 годам они наблюдались у всех больных с I и у 2/3 детей со II вариантами. При этом давление в легочной артерии даже у взрослых пациентов не превышало 0,39.

Таким образом, данные длительного катамнестического наблюдения за детьми с постинфекционным облитерирующим бронхиолитом свидетельствуют об отсутствии прогрессирования болезни, что отличает его от облитерирующих бронхиолитов другой этиологии.

Благоприятная динамика клинических проявлений болезни с возрастом не сопровождается улучшением функциональных показателей легких и сердца. При отсутствии соответствующих инструментальных методов исследования это может привести к неадекватной оценке состояния больного.

Стойкость обструктивных вентиляционных нарушений обусловлена облитерацией бронхиол и постоянством возникшего несоответствия между объемом

легкого и площадью поперечного сечения бронхиального дерева.

Значительные нарушения легочной перфузии, несмотря на некоторое ее улучшение с возрастом детей, способствуют развитию легочной гипертензии и морфофункциональных изменений правого желудочка сердца.

Большинство больных с тотальным и двусторонним очаговым вариантами постинфекционного облитерирующего бронхиолита в связи с тяжелыми вентиляционными нарушениями и ранним развитием хронического легочного сердца становятся инвалидами с детского возраста, что во многом определяет прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бойцова Е.В., Богданова А.В., Блинова Т.В. и др. Особенности воспалительного процесса в легких при хронических бронхо-бронхиолитах у детей. В кн.: 5 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. М.; 1995. № 1271.
2. Спичак Т.В., Реутова В.С. Стойкие бронхолегочные нарушения после перенесенных бронхиолитов. Пульмонология 1995; 4: 46–50.
3. Спичак Т.В. Хронический бронхиолит с облитерацией в детском возрасте: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1996.
4. Спичак Т.В., Лукина О.Ф., Марков Б.А., Иванов А.П. Проблемы диагностики хронического облитерирующего бронхиолита у детей. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.) Актуальные проблемы пульмонологии. М.: Универсум Паблшинг; 2000. 110–121.
5. Becroft D.M.O. Bronchiolitis obliterans, bronchiectasis and other sequelae of adenovirus type 21 infection in young children. J. Clin. Path. 1971; 24: 72–82.
6. Calabria M.D. Bronchiolitis obliterans in the child. Review. Allergol. et Immunopathol. 1995; 23 (6): 267–270.
7. Coultas D.B., Samet J.M., Butles C. Bronchiolitis obliterans due to mycoplasma pneumoniae. West. J. Med. 1986; 144(1): 471–474.
8. Ezri T., Kunichezky S., Eliraz A. et al. Bronchiolitis obliterans—current concepts. Review. Quart. J. Med. 1994; 87(1): 1–10.
9. Hardy K.A. Childhood bronchiolitis obliterans. In: Epler G.R., ed. Diseases of the bronchioles. New York: Raven Press Ltd; 1994. 415–426.
10. King T.E., Jr. Bronchiolitis obliterans. Lung 1989; 167: 69–93.

11. King T.E., Jr. Bronchiolitis. In: Olivieri D., du Bois R.M., eds. Interstitial lung diseases. Huddersfield, UK; 2000. 244–266.
12. Penn C.C., Liu C. Bronchiolitis following infection in adults and children. Review. Clin. Chest Med. 1993; 14 (4): 645–654.
13. Sato P., Madtes D.K., Thorning D., Albert R.K. Bronchiolitis obliterans caused by Legionella pneumophila. J. Chest 1985; 87: 840–842.
14. Spiegelblatt L., Rosenfeld R. Hyperlucent lung: long term complication of adenovirus type 7 pneumonia. J. Can. Med. Assoc. 1983; 128: 47–49.
15. Zeltner T.B., Caduff J.H., Gehr P. et al. The postnatal development and growth of human lung. I. Morphometry. Respir. Physiol. 1987; 67: 247–267.

Поступила 05.12.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 616.233–002–7.616.233–008.8–074

А.Е.Сухарев, Т.Н.Ермолаева, Н.А.Беда, Г.А.Трубников

ИММУНОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БРОНХИАЛЬНОГО СЕКРЕТА В ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ЭНДОБРОНХИТА

Астраханская государственная медицинская академия

IMMUNOCHEMICAL ASSAY OF BRONCHIAL SECRETION
FOR EVALUATION OF ENDOBRONCHITIS SEVERITY

A.E.Sukharev, T.N.Ermolayeva, N.A.Beda, G.A.Trubnikov

Summary

We detected albumin (A), lactoferrin (LF), ferritin (F), C-reactive protein (CRP), fibrinogen degradation products (FDP), serum α -, β - and γ -globulins, non-specific tissue esterase (NTE), total and placental alkaline phosphatase (TAP and PAP) dynamically in the bronchial secretion (sputum and bronchial aspirates) of 268 patients with bronchopulmonary pathology (pneumonia, chronic non-specific lung diseases, lung abscess, tuberculosis, lung tumours, pleural empyema) using immunochemical methods with rabbit anti-sera and corresponding reagents.

A strong correlations between a width of the antigen spectrum and endoscopic, clinical-and-radiological, cytological or bacteriological evidences of endobronchitis severity were found. The appearance of NTE and PAF thermoresistent forms demonstrates a high risk for malignance development or tumor occurrence.

Резюме

С помощью кроличьих антисывороток и соответствующих реактивов иммунохимическими методами в бронхиальном секрете (мокрота, бронхоаспираты) определяли альбумин (А), лактоферрин (ЛФ), ферритин (Ф), С-реактивный протеин (С-РП), продукты деградации фибриногена (ПДФ), сывороточные α -, β -, γ -глобулины, неспецифическую тканевую эстеразу (НТЭ), суммарную и плацентарную щелочную фосфатазу (СЩФ и ПЩФ) у 268 больных с бронхолегочной патологией (пневмония, хронические неспецифические заболевания легких, абсцесс, туберкулез, опухоли легких, эмпиема плевры) в динамике заболевания.

Обнаружена высокая корреляция между насыщенностью антигенного спектра бронхиального секрета и эндоскопическим, клинико-рентгенологическим, цитологическим и бактериоскопическим подтверждением степени выраженности эндобронхита. Появление термостабильных изоформ НТЭ и ПЩФ отражает высокий риск или наличие малигнизации.

Воспалительные неспецифические заболевания и рак легких имеют тенденцию к росту по показателям заболеваемости, инвалидизации, экономического ущерба, а также смертности [2,5,10,13]. К тому же известно, что заболевания бронхолегочной системы, с одной стороны, являются фоном, на котором возникает рак легкого, с другой — как правило, бронхит является неотъемлемым сопутствующим компо-

нентом разнообразной легочной и внелегочной патологии. Однако состояние слизистой оболочки бронхов мало учитывается в клинической практике из-за отсутствия надежных лабораторных тестов. Это часто приводит к неадекватной терапии и возникновению различных неблагоприятных исходов, таких как несостоятельность культи бронха после его резекции, хронизация воспалительного процесса с разви-