

Т.В. Спичак

ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ БРОНХИОЛИТ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ – ЭТО БОЛЕЗНЬ ИЛИ СИНДРОМ?

Кафедра педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, РФ

В статье обсуждается вопрос о целесообразности выделения в рамках облитерирующего бронхолита (ОБ) как отдельной нозологической формы с единой морфологической основой отдельных синдромов: постинфекционного, посттрансплантационного, связанного с аутоиммунными заболеваниями, васкулитами, так как каждый из них имеет особую этиологию, свою совокупность симптомов со своим патогенезом. Особое внимание уделено постинфекционному ОБ, наиболее распространенному в детской популяции. В историческом аспекте представлен обзор данных об особенностях клинико-функциональных проявлений, критериях диагностики, особенностях течения, определяющих прогноз и терапевтическую тактику.

Ключевые слова: облитерирующий бронхолит, постинфекционный облитерирующий бронхолит, методы лучевой и функциональной диагностики, дети.

T.V. Spichak

BRONCHIOLITIS OBLITERANS IN CHILDHOOD – A DISEASE OR A SYNDROME?

Pediatrics and Pediatric Rheumatology Department, Pediatric Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The article discusses the question of separation from obliterans bronchiolitis (OB) of several syndromes with common morphological basis as a separate nosological form: post-infectious, post-transplant, autoimmune diseases-related and vasculitis, as each of them has a specific etiology and set of symptoms with its pathogenesis. Particular attention is paid on post-infectious OB, the most common in the pediatric population. The historical aspect presents a data overview about clinical and functional manifestations features, diagnostic criteria, course features, determining prognosis and therapeutic tactics.

Keywords: bronchiolitis obliterans, post-infectious bronchiolitis obliterans, radiological and functional diagnostics methods, children.

Почему возник этот вопрос и имеет ли принципиальное значение, назовем ли мы облитерирующий бронхолит (ОБ) болезнью или синдромом?

Сам по себе термин «облитерирующий бронхолит» отражает гистологические изменения

в легочной ткани: облитерацию бронхолиол или мелких бронхов, имеющих диаметр менее 2 мм, которые тесно примыкают к альвеолярным ходам и альвеолам.

Однако причины, приводящие к облитерации бронхолиол, весьма разнообразны: тяжелые

Контактная информация:

Спичак Татьяна Владимировна – д.м.н.,
проф. каф. педиатрии и детской ревматологии
педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый
МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ
Адрес: Россия, 119991, г. Москва,
ул. Трубечкая, 8, стр. 2
Тел.: (495) 708-30-71, E-mail: tv.spichak@mail.ru
Статья поступила 23.05.16,
принята к печати 15.07.16.

Contact Information:

Spichak Tatiana Vladimirovna – MD., prof.
of Pediatrics and Pediatric Rheumatology
Department, Pediatric Faculty, I.M. Sechenov
First Moscow State Medical University
Address: Russia, 119991, Moscow,
Trubetskaya str., 8/2
Tel.: (495) 708-30-71, E-mail: tv.spichak@mail.ru
Received on May 23, 2016,
submitted for publication on Jul. 15, 2016.

инфекции нижних дыхательных путей, трансплантация костного мозга или легких, токсические воздействия лекарственных средств, ингаляционные повреждения токсическими парами или газами, васкулиты и аутоиммунные нарушения [1]. С одной стороны, это определяет полиэтиологичность ОБ, а с другой – участие разных патогенетических механизмов.

Патогенез облитерации при вирусном бронхиолите связан с инфекционным воспалением и существенно отличается от патогенеза облитерации бронхиол, возникающей у больных с системными болезнями соединительной ткани или после трансплантации легких или костного мозга, сопровождающихся сложными иммунными процессами с участием иммуносупрессивной и другой достаточно агрессивной терапии, которая может стать самостоятельной причиной облитерации бронхиол.

Не случайно выделяют два морфологических варианта ОБ: констриктивный и пролиферативный.

Констриктивный вариант ОБ – это, в первую очередь, повреждение мембранозных и респираторных бронхиол с фиброзно-воспалительным процессом вокруг просвета бронхиол, который приводит к концентрическому сужению, деформации и полной облитерации бронхиол. Для него не характерно распространение патологических изменений на альвеолярные ходы и стенки альвеол. Гистологические признаки демонстрируют пятнистые изменения [2–4].

Для пролиферативного варианта ОБ характерны заполнение грануляционной тканью просвета респираторных бронхиол и распространение фиброза на альвеолярные ходы и альвеолы.

Проллиферативный вариант ОБ лежит в основе так называемого «облитерирующего бронхиолита с организуемой пневмонией», который отличается от ОБ клиническими, функциональными и рентгенологическими признаками, а также ответом на кортикостероиды и прогнозом [5]. В настоящее время ОБ с организуемой пневмонией отнесен к интерстициальным болезням легких [1, 6].

Как видно, разобраться в этих сложных переплетениях ОБ непросто как практикующему врачу, так и исследователям. Тем более что для уточнения диагноза в педиатрии редко прибегают к легочной биопсии не только по этическим соображениям, но и из-за того, что при неравномерном, пятнистом характере поражения можно не найти характерных изменений, и все усилия будут напрасными [7].

Безусловную помощь в диагностике ОБ оказывают методы лучевой диагностики: в прошлом столетии – бронхография, выявляющая заполнение контрастным веществом бронхов до уровня бронхиол [8, 9], от которой в современных условиях отказались из-за возможности использовать менее инвазивный метод лучевой диагностики – компьютерную томографию высокого разрешения (КТВР).

Постепенная систематизация знаний привела к выделению ОБ как самостоятельной нозологической формы, в основе которой лежит констриктивный бронхиолит, основным признаком которого является необратимая обструкция дыхательных путей [1, 9–11].

Такое широкое понимание ОБ как болезни и отдельной нозологической формы не вызывает возражений и удобно для использования в классификации [12].

Однако при решении терапевтических вопросов возникают проблемы чисто практического характера. Может ли быть одинаковой терапия у больных с ОБ, связанным с разными причинами возникновения?

Думаю, что трудно не согласиться с тем, что лечение ОБ после тяжелых инфекций, трансплантации легких или при аутоиммунных нарушениях, связанных с системными болезнями соединительной ткани, имеющих этиопатогенетические различия и разное течение болезни (с прогрессированием или постоянством патологических нарушений), не может быть единым.

В 2004 г. Европейским респираторным обществом (ERS) и Международным обществом по трансплантации сердца и легких (ISHLT) было принято соглашение считать ОБ после трансплантации (костного мозга или легких), связанный с реакцией отторжения, синдромом, исходя из определения синдрома как устойчивой совокупности ряда симптомов с единым патогенезом.

Самой распространенной причиной ОБ в детском возрасте являются инфекции. Следует ли в этой связи и педиатрам ставить вопрос о признании постинфекционного ОБ отдельным синдромом с единой (инфекционной) этиологией и патогенезом? Тем более что в МКБ X синдром Мак–Леода, являющийся одним из проявлений постинфекционного ОБ, кодируется самостоятельно (J 43.0), и в отдельных зарубежных публикациях постинфекционный ОБ фигурирует как клинический синдром, характеризующийся хронической обструкцией мелких дыхательных путей [4].

Облитерирующий бронхиолит

Активное изучение ОБ, впервые описанного в 1901 г., началось с 50-х годов прошлого века за рубежом после публикаций P.R. Swyer, J.C.W. James и W.M. Macleod, а с 70-х годов – в нашей стране у детей [8, 13–16].

Несмотря на то, что группы наблюдений часто были немногочисленными, накопленные данные позволили подробно охарактеризовать клинические и функциональные проявления болезни и, что особенно важно, – в ряде случаев проследить больных в катамнезе [10, 16–18].

Общими многолетними усилиями были сформулированы базисные признаки ОБ, среди которых следующие [1, 16].

ОБ – это редкая педиатрическая хроническая обструктивная болезнь легких, которая развивается после тяжелого повреждения респираторно-

го тракта, приводящего к сужению и/или полной облитерации мелких дыхательных путей.

Наиболее распространенной причиной ОБ является тяжелая инфекция нижних дыхательных путей, далее следуют трансплантация костного мозга или легких, токсические лекарственные воздействия, повреждения, связанные с вдыханием ядовитых газов, васкулиты и аутоиммунные нарушения.

Открытая легочная биопсия для гистологического подтверждения диагноза не является обязательной. В большинстве случаев ее успешно заменяет КТВР, когда выявляемые при исследовании признаки коррелируют с другими (клиническими и функциональными) проявлениями болезни и исключены другие хронические обструктивные болезни легких.

Легочная функция характеризуется стойкими обструктивными вентиляционными нарушениями (от умеренных до значительных), не отвечающими на бронходилататоры, которые могут медленно прогрессировать.

Лечение ОБ часто безуспешно, так как больные направляются в специализированные центры, когда уже произошли необратимые фиброзные изменения и облитерация воздушных путей.

Постинфекционный ОБ. Особое внимание всегда уделялось постинфекционному ОБ (ПИОБ) – как наиболее частой причине ОБ в детском возрасте [3, 4, 9–11, 19].

Нельзя не отметить вклад педиатров из Латинской Америки, где ПИОБ признан наиболее распространенной формой хронической бронхолегочной патологии у детей и где в последние годы успешно выполняется программа «Bronchiolitis Obliterans in Latin America» (VOLAT). В нескольких медицинских центрах Южной Америки, объединенных программой, собрано наибольшее число наблюдений: более 700 случаев ОБ у детей [3, 4]. Результаты выполненных исследований не только дополнили сложившиеся представления о ПИОБ, но, что особенно важно, подтвердили многие ранее опубликованные данные.

Среди этиологических факторов ПИОБ на протяжении многих лет, начиная со вспышек аденовирусной инфекции в 1960-е годы в Канаде и Новой Зеландии, в 90-е годы в Южной Америке, Южной Корее и более поздних (первое десятилетие текущего столетия) – в Аргентине и Чили, сохраняется ведущая неблагоприятная роль тяжелой аденовирусной инфекции 3-го, 7-го, 11-го и 21-го типов [18, 20–23]. Роль других вирусных инфекций, включая RSV, менее значима [1, 24].

Благодаря достаточно большим (более 100 детей) группам больных ПИОБ и возможности наблюдения, начиная от острого периода болезни, ранжированы возможные факторы риска [23, 25]. Первую позицию среди них занимает аденовирусная этиология бронхоолита (OR*=49,9;

95% CI=12–99), далее следуют госпитализация более 30 дней (OR*=27,2; 95% CI=14,6–50,9), полиочаговая пневмония (OR*=26,6; 95% CI=5,3–132), потребность в механической вентиляции (OR*=11,95; 95% CI=2,6–45) и гиперкапния (OR*=5,6; 95% CI=3,5–9).

Хотя механическая вентиляция вошла в число наиболее значимых факторов риска, ее роль неоднозначна. С одной стороны, механическая вентиляция – индикатор тяжести бронхоолита, с другой – возможный фактор повреждения дыхательных путей [4].

Сложившаяся к настоящему времени концепция о ПИОБ акцентирует внимание на особо значимых его проявлениях.

Во-первых, ПИОБ следует подозревать у ранее здорового ребенка, у которого длительно (>4–8 недель) сохраняются респираторные симптомы после острого эпизода тяжелой респираторной инфекции нижних дыхательных путей (бронхоолита, пневмонии), несмотря на использование бронходилататоров и стероидов [1, 4, 9, 19].

Обструкция дыхательных путей, обнаруживаемая при клиническом обследовании ребенка (одышка, шумное свистящее дыхание и малопродуктивный кашель) и/или с помощью методов функциональной диагностики, является основным клиническим проявлением ПИОБ.

Однако, как изолированный критерий диагностики, обструкция дыхательных путей не является специфичной и нуждается в дифференциальной диагностике прежде всего с бронхиальной астмой.

Важным дополнением к клинической характеристике и значимым признаком для диагностики ПИОБ являются стойкие влажные мелкопузырчатые хрипы в легких, сохраняющиеся в динамике наблюдения [4, 10].

Надо признать, что даже при использовании КТВР высокого разрешения лишь в 10–20% случаев можно найти прямые признаки, к которым относят утолщение стенок и облитерацию бронхоол [26]. Иногда находят мелкие центрилобулярные разветвления с утолщением на концах Y- или V-образной формы, описываемые как «дерево в почках», представляющие утолщенные и заполненные экссудатом бронхиолы [27].

Другие признаки, обнаруживаемые при ПИОБ: бронхоэктазы и утолщение стенок бронхов, мозаичность легочной перфузии, воздушная ловушка, уменьшение размеров легкого и диаметра легочных сосудов в корне и на периферии, возможны и при других хронических бронхолегочных болезнях [4].

Тем не менее признак мозаичной перфузии, связанной с сосудистым шунтированием из гиповентилируемых (вследствие облитерации бронхоол) зон в нормальные или гипервентилируемые, признан наиболее чувствительным, обнаруженным в 88% случаев при анализе КТ легких 250 детей с ПИОБ [3].

*odds ratio.

Другим достоверным критерием ограниченный воздушного потока при облитерации и значимым КТ-признаком ОБ является «воздушная ловушка» (92%) [3]. Для выявления «воздушной ловушки» необходимо исследование в двух фазах (вдох–выдох), что, к сожалению, удваивает лучевую нагрузку. При КТ-исследовании «воздушную ловушку» также можно найти при тяжелой персистирующей астме. Однако при астме признак мозаичной перфузии статистически менее значим [28].

КТВР отодвинула на второй план другие методы лучевой диагностики ПИОБ, которые, тем не менее, заслуживают внимания.

Изменения на рентгенограммах легких больных ПИОБ часто неспецифичны и меньше представлены по сравнению с клиническими признаками и находками на КТ легких [29]. Наиболее демонстративным рентгенологическим признаком является одностороннее обеднение легочного сосудистого рисунка, создающее картину односторонней легочной «сверхпрозрачности», особенно, в сочетании с рентгенологическим симптомом «воздушной ловушки», как при синдроме Маклеода (Свайра–Джеймса). Эти рентгенологические признаки, безусловно, облегчают диагностический процесс, но встречаются не так часто [10, 11, 16, 29]. Постоянной рентгенологической находкой, отмеченной в половине наблюдений, является гиперинфляция легких, связанная со стойкой бронхиальной обструкцией при ОБ [9–11, 29]. Однако ни гиперинфляция, ни персистирующие ателектазы, ни локальные бронхоэктазы, выявляемые у $1/3$ больных, не являются специфичными признаками, способствующими диагностике ПИОБ [9–11, 29].

Бронхографическое исследование в настоящее время не проводится. Однако на определенном этапе бронхографические признаки облитерации бронхиол, описанные еще Маклеодом как «дерево без листьев», когда контрастное вещество заполняет бронхиальное дерево примерно на $2/3$ до уровня бронхиол, служили основой диагностики ОБ [8]. Экскурс в историю использования бронхографии связан с очень важной находкой, сделанной благодаря этому методу. Именно бронхография позволила впервые выявить «очаговый» характер поражения («очаговые варианты»), преобладающий при ПИОБ, который при использовании КТ легких проявляется характерными пятнистыми изменениями, связанными с мозаичной перфузией и «воздушной ловушкой» [9].

Исследование легочной перфузии при сканировании легких являлось одним из основных методов диагностики ПИОБ, дополнявшим бронхографическую картину при невозможности использовать КТ легких [9, 30]. У всех больных ПИОБ благодаря рефлекторной вазоконстрикции в зонах невентилируемых альвеол при сканировании находят признак пятнистых нарушений легочной перфузии, а при использовании вентиляционно/перфузионного скани-

рования – также пятнистые вентиляционные дефекты. Перфузионные дефекты при сканировании совпадают с зонами поражения на рентгенограммах и/или бронхограммах [9, 31, 32]. Этот метод является более чувствительным, чем обычная рентгенография, но не имеет достаточной специфичности и не раскрывает природу нарушений. Сканирование легких чаще используют для оценки степени и распространенности вентиляционных и/или перфузионных нарушений [3]. Однако современные возможности спиральной КТ легких позволяют измерить объем поврежденной (нефункционирующей) паренхимы (КТ-денситоволюметрия), не прибегая к сканированию легких и излишней лучевой нагрузке на ребенка [33].

Типичным признаком ПИОБ являются стойкие обструктивные вентиляционные нарушения, тяжесть которых вариабельна [4, 9–11, 16].

При использовании метода флоуметрии снижение скорости потока на разных участках форсированной жизненной емкости легких ($FEV_{25-75\%}$) является чувствительным индикатором функциональных нарушений при клинических проявлениях, соответствующих ПИОБ, и часто сочетается с уменьшением форсированной жизненной емкости (FVC) и объема форсированного выдоха за 1 с (FEV_1) [1, 19, 29, 30, 34].

Спирометрические показатели характеризуются повышением остаточного объема легких (RV) при нормальных значениях общей емкости легких (TLC) и низкими значениями объема форсированного выдоха за 1 с (FEV_1).

Общая плетизмография выявляет значительное увеличение бронхиального сопротивления (sRaw), увеличение остаточного объема легких (RV) и нарастание объема газа в невентилируемых альвеолах (TG). При этом общая емкость легких, как и при спирографии, в большинстве случаев не выходит за рамки нормальных значений [34, 35].

Имеются данные о снижении эластичности легких в сочетании с увеличением сопротивления дыхательных путей [36].

При общих тенденциях изменений функциональных показателей уровни нарушений отличаются в разных исследованиях, что связано с неоднородностью групп и разной тяжестью болезни [4, 9–11].

Тяжесть вентиляционных нарушений имеет прямую связь с объемом поражения легочной ткани [9, 10, 16]. В этой связи объем изменений при КТ легких можно использовать как предиктор вентиляционных нарушений у детей раннего возраста, для которых оценка легочной функции, как правило, недоступна [4].

Фармакологические пробы у детей с ПИОБ выявляют разную степень ответа на бронходилататоры короткого действия. Часть больных имеет положительный ответ, но ни в одном случае в отличие от астмы обструкция не достигает полной обратимости из-за стойкой обструкции дыхательных путей [10, 16, 18, 35, 36].

В связи с нарушениями газового состава крови (гипоксемия и гиперкапния) в остром периоде заболевания части больных (27,8%) может потребоваться длительная (до 1 года) кислородотерапия в домашних условиях [20]. Полезно измерять сатурацию кислорода во время сна, так как во время бодрствования она может быть удовлетворительной, значительно снижаясь во время сна [37].

Частота и степень гипоксемии и гиперкапнии варьируют в зависимости от объема легочного повреждения, как и степень обструктивных вентиляционных нарушений, но не нарастают в процессе наблюдения [9, 10, 18].

Таким образом, диагноз ПИОБ не может быть установлен на основании отдельных методов, какими достоинствами они не обладали. Важна совокупность признаков, начиная от данных анамнеза и других, описанных выше, проявлений болезни, при соблюдении обязательного условия исключения других хронических обструктивных болезней легких у детей.

Среди обязательных методов диагностики ПИОБ отсутствует легочная биопсия, необходимость в которой может возникнуть лишь при неясности диагноза и нарастании тяжести болезни, несмотря на проводимую терапию [31].

Перечень заболеваний для дифференциальной диагностики достаточно обширен и включает: бронхиальную астму, муковисцидоз, хронические болезни легких новорожденных, в т.ч. бронхолегочную дисплазию (БЛД), пороки развития бронхов и легких, легочный туберкулез, дефицит α_1 -антитрипсина, иммунодефицитные состояния и синдром приобретенного иммунодефицита, аспирацию инородного тела и гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ), врожденные пороки сердца и сосудов.

Среди заболеваний для дифференциальной диагностики присутствует ГЭРБ, которая иногда рассматривается как причина ОБ. У детей с ПИОБ ГЭРБ может быть вторичной, связанной с повышением внутрибрюшного давления при гиперинфляции легких. Тем не менее, как первичная, так и вторичная ГЭРБ нуждаются в антирефлюксной терапии [3, 4].

Большинство заболеваний для дифференциальной диагностики могут быть исключены с помощью неинвазивных методов исследования, включающих алергообследование, потовый тест, туберкулинодиагностику, определение концентрации сывороточных иммуноглобулинов, α_1 -антитрипсина, рН-метрию пищевода или другие методы выявления ГЭРБ, бронхоскопию и эхокардиографию.

Однако диагностика ПИОБ по-прежнему остается непростой задачей. Нередко дети с ПИОБ впервые направляются в специализированные центры в возрасте 5 лет и более, имея при этом повреждение легких на 1–2-м году жизни и длительно наблюдаясь по поводу тяжелой или необычной астмы или повторных пневмоний [4, 9, 10].

Возможность проследить больных в анамнезе от острого вирусного бронхоолита (пневмонии) до стадии облитерирующего выявляет дополнительные особенности ПИОБ и отличия от ОБ, имеющих другую этиологию.

В первые годы болезни дети с ПИОБ имеют высокую заболеваемость с частыми госпитализациями, связанными с острыми респираторными инфекциями и обострениями бронхиальной обструкции [9, 10, 18, 38]. В последующие годы они болеют реже и имеют меньше обострений, что позволяет констатировать относительное клиническое улучшение при сохраняющихся респираторных симптомах. Однако это не исключает вероятность повторных пневмоний или рецидивирующих ателектазов, усугубляющих функциональные нарушения у больного [10, 18].

Наращение повреждений легочной ткани при использовании лучевых методов исследования регистрируют лишь в течение первых 2–3 месяцев от начала болезни с последующей стабилизацией изменений или даже некоторым улучшением по мере взросления ребенка, объясняющимся большими компенсаторными возможностями детского организма, увеличением числа альвеол в неповрежденных участках легких и расширением капиллярной сети [9, 10, 39].

Положительная клиническая динамика ПИОБ тем не менее не сопровождается уменьшением функциональных нарушений, которые являются безусловным индикатором тяжести болезни [9–11, 31]. Стойкость обструктивных вентиляционных нарушений можно объяснить облитерацией бронхоол и постоянством возникшего несоответствия между объемом легкого и площадью поперечного сечения бронхиального дерева.

При длительном анамнезе (8–13 лет) показатели ФВД не меняются, выявляя разную степень необратимых обструктивных вентиляционных нарушений [9–11, 31]. Лишь при двусторонних обширных поражениях легких или больших физических нагрузках спирометрические показатели могут медленно (в среднем на 1% в год) прогрессивно ухудшаться [9, 10, 35].

Хроническая гипоксемия может способствовать развитию к подростковому возрасту умеренной легочной гипертензии, которую выявляют в 6,5–15% случаев, и/или морфофункциональных изменений правых отделов сердца [4, 9–11].

Данные динамического наблюдения за больными свидетельствуют о достаточной стабильности патологических нарушений и невысокой летальности. Больные чаще погибают в остром периоде вирусного бронхоолита или вскоре после него. Смертность в более поздние сроки ПИОБ колеблется от 3,2 до 9,7% [30, 31].

ОБ после трансплантации. При ОБ после трансплантации костного мозга или легких наличие причинно-следственной связи с реакцией отторжения и временная связь с операцией. Отсутствие ярко выраженной клинической симптоматики, как при ПИОБ, является серьезной проблемой своевременной диагностики.

Подозрение на ОБ чаще появляются при измененной легочной функции [1]. Однако ОБ является лишь одним из звеньев многочисленных проблем, которые необходимо решать трансплантологам.

ОБ у больных с аутоиммунными нарушениями или васкулитами. Большинство случаев ОБ, ассоциированного с аутоиммунными нарушениями (ревматоидный артрит, склеродермия, красная волчанка, болезнь Крона, синдром Стивенса–Джонсона) или легочными васкулитами, описаны у взрослых больных. Развитие ОБ в этих случаях может быть следствием основного заболевания или реакцией на медикаментозную терапию [1].

Посттрансплантационный ОБ или связанный с аутоиммунными заболеваниями имеют прогрессирующее течение и часто неутешительный прогноз: смертность колеблется от 9% через 3 года до 18% спустя 10 лет после трансплантации костного мозга и достигает 40% в первый год после легочной трансплантации [1].

Лечение. Несмотря на отсутствие стандартизованного подхода к терапевтической тактике, которая чаще опирается на клинический опыт и сложившиеся представления об этиопатогенезе облитерации бронхиол, лечение ОБ не может быть одинаковым для всех больных.

При ПИОБ особое значение придается лечению в остром периоде тяжелого бронхоолита, направленному на предотвращение развития облитерации бронхиол. С этой целью, помимо дополнительной оксигенотерапии (или механической вентиляции легких) до достижения уровня сатурации кислорода $\geq 94\%$, умеренной гидратации, снижения физических затрат ребенка путем зондового или парентерального кормления и создания максимально щадящего режима, проводится противовоспалительная терапия глюкокортикостероидами (1–2 мг/кг массы тела в сутки), хотя нет исследований, подтверждающих их бесспорную эффективность [1, 16]. Имеются сообщения о благоприятном эффекте пульс-терапии метилпреднизолоном (25–30 мг в день в течение 3 последовательных дней месяца) одним или несколькими курсами [1].

Длительность возможного влияния на процесс облитерации определяется сроками (2–3 мес), в течение которых облитеративные изменения нарастают.

При обострении ПИОБ принято использовать ингаляционные глюкокортикостероиды изолированно или в сочетании с бронходилататорами, если на последние есть ответ. При наличии у ребенка бронхоэктазов и признаков бактериального воспаления показано назначение антибиотиков.

Больные с посттрансплантационным ОБ лучше отвечают на системные стероиды при ежедневном приеме или пульс-терапии метилпреднизолоном на протяжении 1–6 мес. Одновременно рекомендуется усилить иммуносупрессивную терапию [1].

При ОБ у больных с легочными васкулитами и другими аутоиммунными процессами, в пер-

вую очередь, производится коррекция терапии основного заболевания [1].

Заключение

ОБ в детском возрасте, безусловно, является болезнью, объединенной единой морфологической основой.

Разная этиология, различия патогенеза облитерации бронхиол, особенности течения и прогноза оправдывают выделение в рамках единой болезни отдельных синдромов: постинфекционного, посттрансплантационного, связанного с аутоиммунными заболеваниями, васкулитами и др., так как в каждом из них имеется своя совокупность симптомов со своим патогенезом.

Критерии диагностики и дифференциальной диагностики постинфекционного ОБ, с которым педиатрам чаще приходится иметь дело, в основном, определены. Тем не менее, возникают вопросы для дискуссии.

Если понимать ПИОБ как результат инфекции, которая является единственной или основной причиной, возникает вопрос: следует ли менять устоявшуюся позицию о развитии ПИОБ у изначально здоровых детей и включать в число больных ПИОБ детей, имеющих респираторные симптомы с рождения или хроническую аспирацию [40]? Основа, на которую «наслаивается» в данных случаях ОБ, может оказать серьезное влияние на дальнейшее течение болезни и потребовать особой терапии [41].

Не стоит забывать, что БЛД присутствует в списке болезней для дифференциальной диагностики с ПИОБ. Кроме того, БЛД отнесена к интерстициальным болезням легких новорожденных [6, 42]. Признаки облитерации бронхиол, обнаруживаемые в исходе БЛД, не могут рассматриваться в отрыве от исходного заболевания, несмотря на то, что респираторные инфекции вносят свою лепту. Гиперсенситивный пневмонит, при котором также находят элементы облитерации бронхиол, причислен тем не менее к интерстициальным болезням легких [6, 42].

Выделение синдромов ОБ, учитывающих этиологию и патогенез, улучшит поиск оптимальной терапии с учетом этих факторов и внесет больше ясности в действия врача по сравнению с часто публикуемым перечислением всех возможных средств лечения единым блоком.

Основные усилия должны быть направлены на профилактику тяжелых вирусных (в первую очередь – аденовирусных) бронхоолитов, смертность от которых достигает 18,4% [18], а также бактериальных инфекций (противопневмококковая и антигемофильная вакцинация).

Отношение к ПИОБ как хронической обструктивной болезни легких без склонности к прогрессированию позволяет отказаться от системных глюкокортикостероидов в периоды обострений в отличие от детей, имеющих хронические болезни легких с рождения.

Для больных, имеющих выраженные вентиляционные нарушения и/или хроническую гипоксемию и признаки легочной гипертензии и

морфофункциональных изменений правых отделов сердца, важен режим дозированной физической нагрузки.

Учитывая особенности проявлений ПИОБ,

следует приветствовать междисциплинарный подход с привлечением детских пульмонологов и кардиологов, нутрициологов и физиотерапевтов при наблюдении за больными.

Литература

1. Santamaria F, Montella S, Cazzato S. Bronchiolitis obliterans. In: ERS/handbook «Paediatric Respiratory Medicine». E. Eber, F. Midulla, eds. European Respiratory Society, 2013: 570–576.
2. King TE Jr. Bronchiolitis Obliterans. J. Lung. 1989; 167: 69–93.
3. Fischer GB, Sarria ES, Mattiello R, Mocelin HT, Castro-Rodriguez JA. Post Infectious Bronchiolitis Obliterans in Children. Paediatric Respiratory Reviews. 2010; 11: 233–239.
4. Champs NS, Lasmar LMBF, Camargos PAM, Marquet C, Fischer GB, Mocelin HT. Postinfectious Bronchiolitis Obliterans in Children. J. Pediatr (RioJ.). 2011; 87 (3): 1678–1682.
5. Овсянников Д.Ю. и др. Облитерирующий бронхолит с организуемой пневмонией у детей. Врач. 2015; 9: 2–7.
6. Овсянников Д.Ю., Беляшова М.А., Бойцова Е.В., Авакян А.А., Алексеева О.В., Ашерова И.К., Ашерова-Юшкова Д.В., Богданова А.В., Болибок А.М., Бронин Г.О., Вальтиц Н.Л., Власова А.В., Волков С.Н., Волкова И.Е., Гитинов Ш.А., Глазырина А.А., Голобородько М.М., Горбунов А.В., Гришкевич Н.Л., Дегтярева Е.А., Донин И.М., Есипенко А.П., Жакота Д.А., Жданова О.И., Зайцева Н.О., Зайцева С.В., Запелова Е.Ю., Захарова Л.А., Иванова Н.Н., Илларионова Т.Ю., Колтунов И.Е., Кондратчик К.Л., Корсунский А.А., Крушельницкий А.А., Крушельницкий А.А., Кустова О.В., Малинина О.В., Марченков Я.В., Назарова Т.И., Нароган М.В., Павлова Е.С., Петрук Н.И., Петрайкина Е.Е., Постникова Е.В., Пугачева И.А., Пушкарёва Ю.Э., Пушко Л.В., Рогаткин П.С., Самсонович И.Р., Семенова Л.П.2, Старевская С.В., Степанов О.Г., Степанова Е.В., Сурьянинова О.В., Сулова О.В., Турина И.Е., Усачева О.В., Федоров И.А., Федотова О.П., Фельдфикс Л.И., Хромова А.В., Черняев А.П., Чусов К.П., Шолтояну А.В., Шокин А.А. Структура интерстициальных заболеваний легких у детей первых двух лет жизни. Педиатрия. 2016; 95 (1): 72–81.
7. Mauad T, Dolhnikoff M, São Paulo. Bronchiolitis Obliterans Study Group. Histology of childhood bronchiolitis obliterans. Pediatr. Pulmonol. 2002; 33: 466–474.
8. Macleod WM. Abnormal Transradiancy of One Lung. Thorax. 1954; 9: 147–153.
9. Спичак Т.В. Хронический бронхолит с облитерацией у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1996: 41.
10. Спичак Т.В. Постинфекционный облитерирующий бронхолит у детей. М.: Научный мир, 2005: 80.
11. Бойцова Е.В. Хронический бронхолит у детей: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб., 2003: 34.
12. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. Геппе Н.А., Розина Н.Н., Волков И.К., Мизерницкий Ю.Л. Российское респираторное общество, 2009: 18.
13. Swyer PR, James JCW. Acase of unilateral pulmonary emphysema. Thorax. 1953; 8: 133–136.
14. Спичак Т.В. Односторонние нарушения функционального легочного кровотока у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1978: 23.
15. Бойцова Е.В. Недоразвитие легкого у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 1992: 25.
16. Hardy KA. Childhood bronchiolitis obliterans. In: Diseases of the bronchioles. Epler GR, ed. New York, Raven Press Ltd., 1994: 415–426.
17. Alkkrinawi S, Aviram M, Tal A. Long term follow-up of children with postinfectious obliterative bronchiolitis. Eur. Resp. J. 1999; 14 (30): 451.
18. Castro-Rodriguez JA, Dasszenies C, Garcia M, Meyer R, Gonzales R. Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: a five-year follow-up. Pediatr. Pulmon. 2006; 41: 947–953.
19. Jones MH, Pitresz PM, Stein RT. Post-infections bronchiolitis obliterans. Pediatric Pulmonology. 2004; 26: 64–65.
20. Lang WR, Howden CW, Laws J, Burton JF. Bronchopneumonia with serious sequelae in children with evidence of adenovirus type 21 infection. Brit. Med. J. 1969; 1: 73–79.
21. Kajon AE, Mistchenko AS, Videla C, Hortal M, Wadell C, Avendano LF. Molecular epidemiology of adenovirus acute lower respiratory infections of children in south cone of South America (1991–1994). J. Med. Virol. 1996; 48 (2): 151–156.
22. Callaway Z, Kim SH, Kim JV, Kim DW, Kim C-K. Adenovirus adenovirus with serious pulmonary sequelae in Korean children. Clin. Respir. J. 2010 (online first): Accessed on June 3rd, 2010.
23. Murtagh P, Ciubergia V, Viale D, Bauer C, Pena HC. Lower respiratory infections by adenovirus in children. Clinical features and risk factors for bronchiolitis obliterans and mortality. Pediatr. Pulmon. 2009; 44 (5): 450–456.
24. Lobo AL, Guardiano M, Nunes T, Azevedo I, Vaz LG. Post infectious bronchiolitis obliterans in children. Rev. Port. Pnemol. 2007; 13: 495–509.
25. Colom AJ, Teper AM. Clinical prediction rule to diagnose post-infection bronchiolitis obliterans in children. Pediatr. Pulmonol. 2009; 44: 1065–1069.
26. Yang CF, Wu MT, Chiang AA, Lai RS, Chen C, Tiao WM, et al. Correlation of high-resolution CT and pulmonary function in bronchiolitis obliterans: a study based on 24 patients associated with consumption of *Sauropusandrogynus*. AJR. Am. J. Roentgenol. 1997; 168: 1045–1050.
27. Rossi SE, Franquet T, Volpacchio M, et al. Trn-in-Bud Pattern at Thin-Section CT of the Lungs. Radiologic Overview Radio Graphics. 2005; 25: 789–801.
28. Jensen SP, Lynch DA, Brown KK, Wenzel SE, Newell JD. High-resolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans. Clin. Radiol. 2002; 57: 1078–1085.
29. Chang AB, Masel JP, Masters B. Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequela. Pediatr. Radiol. 1998; 28: 23–29.
30. Kim CK, Kim SW, Kim JS, Koh YY, Cohen AH, Detering RR, et al. Bronchiolitis obliterans in 1990s in Korea and the United States. Chest. 2001; 120 (4): 1101–1106.
31. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, Reid L, Camargo JJ, da Silva Porto N, et al. Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans. Pediatr. Pulmonol. 2000; 29: 341–350.
32. Colom AJ, Teper AM. Postinfectious bronchiolitis obliterans. Arch. Argent. Pediatr. 2009; 107: 160–167.
33. Mocelin H, Fischer GB, Iron K. Densitovolumetry-correlation with pulmonary function test in children with bronchiolitis obliterans. Eur. Resp. J. 2004; 24 (Suppl.): 258.
34. Спичак Т.В., Лукина О.Ф., Реутова В.С. Хронический облитерирующий бронхолит у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1997; 42 (4): 32–37.
35. Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, Laroni L, Bertelli L, Colonna S, et al. Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans. Pediatr. Pulmonol. 2008; 43: 381–390.
36. Mattiello R, Mallol J, Fischer GB, Mocelin HT, Rue-da B, Sarria EE. Pulmonary function and adolescents with postinfectious bronchiolitis obliterans. J. Bras. Pneumol. 2010; 36: 453–459.
37. Teper AM, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM. Lung function in infants with chronic pulmonary disease after severe adenoviral illness. J. Pediatr. 1999; 134: 730–733.
38. Chiu CY, Wong KS, Lin TY. Bronchiolitis obliterans in children: clinical presentation, therapy and long-term follow-up. J. Paediatr. Child Health. 2008; 44 (3): 129–133.
39. Suga K, Ishikawa Y, Motoyama K, Kume N, Matsunaga N. Irreversible long-term pulmonary functional impairments after adenovirus type-7 pneumonia: assessment with xenon-133 ventilation and Tc-99m perfusion studies. Eur. Radiol. 2000; 10 (9): 1411–1415.
40. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Хронические бронхолиты у детей и подростков. Педиатрия. 2014; 93 (3): 118–124.
41. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией: Руководство для практикующих врачей. Л.Г. Кузьменко, ред. М.: МДВ, 2010: 152.
42. Clement A, Thouvenin G, Corvol H, Nathan N. Interstitial lung diseases. In: ERS/handbook «Paediatric Respiratory Medicine». E. Eber, F. Midulla, eds. European Respiratory Society, 2013: 587–595.