

Роль бронхомаляции в патогенезе хронических заболеваний легких у детей

И.К. Волков, Л.К. Катосова, О.Ф. Лукина

Implication of bronchomalacia in the pathogenesis of chronic lung diseases in children

I.K. Volkov, L.K. Katosova, O.F. Lukina

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова; Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Представлен обзор литературы и результаты собственных наблюдений за 21 ребенком в возрасте от 6 мес до 12 лет с трахеобронхомаляцией. У всех обследованных детей первые клинические признаки заболевания появились на первом году жизни. При бронхоскопии выявлено значительное изменение просвета трахеи и/или бронхов, связанное с вдохом и выдохом, особенно заметное при использовании низкочастотной инъекционной вентиляции. Отмечена необходимость проведения антибактериальной и муколитической терапии больным. Продемонстрирована высокая эффективность препарата дорназа альфа (пульмозим, «Ф. Хоффманн – Ля Рош Лтд.», Швейцария) при ингаляционном и эндобронхиальном введении. Прогноз заболевания у большинства больных благоприятный.

Ключевые слова: дети, трахеобронхомаляция, бронхомаляция, бронхообструктивный синдром, пульмозим.

The authors present a review of the data available in the literature and the results of their observations of 21 children aged 6 months to 12 years with tracheobronchomalacia. In all the children examined, the first clinical signs of the disease appeared in the first year of life. Bronchoscopy revealed a significant tracheal and/or bronchial luminal change associated with inspiration and expiration, which was particularly pronounced with low-frequency injection ventilation. The patients needed antibacterial and mycolytic therapy. When inhaled and endobronchially administered, dornase alpha (Pulmozyme, F.Hoffman – La Roche Ltd, Switzerland) demonstrated a high efficiency. The prognosis of the disease was good in most patients.

Key words: children, tracheobronchomalacia, bronchomalacia, bronchial obstructive syndrome, pulmozyme.

Бронхообструктивный синдром является серьезной проблемой педиатрии. Около $\frac{1}{3}$ детей первых лет жизни переносят острые респираторные заболевания с явлениями бронхообструкции [1]. Дифференциальная диагностика состояний, лежащих в основе этого синдрома, представляет значительные сложности, особенно у детей раннего возраста. Одной из причин возникновения бронхообструктивного синдрома может быть трахеобронхомаляция, которую относят к врожденным порокам развития (код Q32.2 по МКБ-10). При этом патологическом состоянии в отличие от синдрома Мунье–Куна (трахеобронхомегалии) не наблюдается резкого расширения трахеи или бронхов. Под бронхомаляцией понимают врожденную слабость стенок только бронхов, крупных и/или периферических [1, 2]. Среди причин, приводящих к бронхомаляции, рассматривают длительное сдавление трахеи или бронхов извне, например, при сосудистой аномалии, а также длительную ин-

тубацию и хронический инфекционный процесс в бронхиальном дереве [1, 3]. Распространенность трахеобронхомаляции среди населения составляет 1:2100 [4].

Трахеомаляция чаще всего затрагивает дистальную треть трахеи. Вследствие этих изменений трахея меняет калибр в течение дыхательного цикла. Во время вдоха отмечаются дилатация и удлинение трахеи; во время выдоха – сужение и укорочение. Течение этого циклического процесса может вызвать чрезмерное сужение просвета трахеи и изменение ее длины. В целом повышенная подвижность стенок обозначает потерю структурной ригидности и нарушение вентиляции легких. Острые респираторные и другие заболевания, сопровождаемые отеком слизистой оболочки трахеи и/или бронхов, приводят к ухудшению условий вентиляции, нарастанию признаков обструктивного синдрома. Анатомический дефект может быть незначителен, может длительно не определяться и явиться случайной находкой при функциональном или эндоскопическом исследовании. Выраженность функциональных изменений зависит от степени и распространенности дефекта. У детей чаще встречается бронхомаляция [1–3].

© Коллектив авторов, 2007

Ros Vestn Perinatol Pediat 2007; 4:72–77

Адрес для корреспонденции: 119435 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19

В зависимости от распространенности изменений рассматривают локальную и диффузную трахеобронхомаляцию. Клиническая картина заболевания главным образом обусловлена экспираторным стенозом трахеи и/или главных бронхов – стридор, тяжелое шумное дыхание, приступы одышки и удушья, не купируемые бронхорасширяющими средствами.

При бронхоскопическом исследовании обычно выявляется патологическая подвижность стенки трахеи и/или бронхов. При выдохе происходит сближение стенок, их просвет принимает щелевидную, серповидную или гантелевидную формы. Во время апноэ просвет бронхов может быть нормальным [3]. Диагностика трахеобронхомаляции основывается на эндоскопических данных, рентгенологические изменения выявляются реже, чем при синдроме Мунье–Куна.

Под нашим наблюдением находился 21 ребенок (9 мальчиков, 12 девочек) в возрасте от 6 мес до 12 лет, у которых при бронхоскопии была обнаружена повышенная дыхательная подвижность стенок трахеи и/или бронхов. Больные были направлены в стационар с различными диагнозами (бронхиальная астма, хроническая пневмония, рецидивирующий стридор). Трахеобронхомаляция в большинстве случаев была случайной находкой.

При клиническом обследовании у наших пациентов помимо трахеобронхомаляции были выявлены другие болезни органов дыхания: бронхиальная астма (у 2), хроническая пневмония с пневмосклерозом нескольких сегментов в одном или обоих легких (у 13 детей). У 1 ребенка хронический процесс в легких развился на фоне хронической аспирации пищи.

У всех обследованных нами детей первые клинические признаки заболевания появились на первом году жизни. В том числе у 14 больных это была пневмония, у 7 – бронхит с обструктивным компонентом. Как правило, после первого серьезного эпизода респираторного заболевания у больных сохранялся влажный кашель и аускультативные изменения в легких. Обращает внимание, что у большинства детей в анамнезе есть сведения о частых острых респираторных заболеваниях, повторных пневмониях, частых эпизодах бронхообструктивных состояний.

При осмотре, помимо симптомов, характерных для хронического воспалительного заболевания в легких, у всех пациентов отмечались той или иной степени выраженности признаки бронхообструкции: внезапные приступы одышки, усиливающиеся при присоединении ОРВИ, рассеянные сухие свистящие и грубые хрипы в легких. Это подтверждалось результатами исследования функции внешнего дыхания, проведенного у 13 детей: вен-

тиляционные нарушения, выявленные у 8 детей, имели обструктивный (у 6) или комбинированный (у 2) характер. У 5 пациентов показатели функции внешнего дыхания были в пределах нормы. Необходимо учитывать, что клиническая симптоматика зависела как от распространенности трахеобронхомаляции (при диффузной трахеобронхомаляции обструктивный синдром был наиболее выражен), так и от сопутствующих изменений в периферических отделах легких.

Бронхоскопическое исследование проводилось всем детям, всего выполнено 35 бронхоскопий. Наиболее значимыми данными, полученными у этих детей, можно назвать выраженное изменение просвета трахеи и/или бронхов, связанное с вдохом и выдохом, особенно хорошо заметное при использовании низкочастотной инъекционной вентиляции. При пассивном выдохе просвет бронхов уменьшался более чем наполовину, в ряде случаев стенки воздухоносных путей даже смыкались. Воспалительные изменения в слизистой трахеи и бронхов, приводящие к отеку и скоплению патологического секрета, усиливали этот процесс. Наличие только трахеомаляции было выявлено у 1 больного, сочетание трахеомаляции с бронхомаляцией – у 3, распространенная бронхомаляция – у 8, локальная бронхомаляция – у 9. При осмотре бронхиального дерева рисунок хрящевых колец зачастую не просматривался, обычно это отмечалось в бронхах 3–4-й генерации. У всех пациентов выявлены признаки гнойного или катарального эндобронхита.

Повторная бронхоскопия проводилась в анамнезе от 1 года до 7 лет 9 детям. В том случае, если длительность наблюдения была значительной (более 2 лет), можно было заметить уменьшение степени сужения просвета дыхательных путей, у 3 пациентов отмечалось лишь незначительное колебание стенки бронха в процессе акта дыхания. У 1 больного сформировалась бронхомегалия. Эндоскопическая динамика соответствовала динамике клинических симптомов. У всех пациентов (кроме 2 детей с распространенной трахеобронхомаляцией) с возрастом выраженность бронхообструктивного синдрома снижалась или он исчезал. Т.е. имеющаяся возможность роста хрящевого каркаса дыхательных путей у детей с трахеобронхомаляцией улучшает прогноз данного состояния и, если вторичные изменения в других отделах легких незначительны или отсутствуют, функция легких не страдает.

Сравнивая течение заболевания у больных с трахеобронхомаляцией и пациентов с локальными пневмосклерозами (хронической пневмонией), следует отметить более тяжелое состояние при трахеобронхомаляции на ранних этапах, ког-

да хрящевой каркас трахеобронхиального дерева сформирован не полностью. У детей с трахеобронхомаляцией преобладают признаки бронхообструкции, что нередко приводит к ошибочной диагностике бронхиальной астмы. Характерным является низкая эффективность бронхорасширяющих средств, обычно используемых у пациентов с астмой, и, наоборот, положительный эффект от комплексной терапии, включающей антибактериальные и противовоспалительные средства.

Диагностика основывается на «нетипичности» бронхообструктивного синдрома и на данных бронхоскопии, так как при рентгенологическом и бронхографическом исследованиях изменения могут быть выявлены не всегда. При распространенных изменениях при бронхографическом исследовании удается выявить значительное расширение просвета бронхов и повышенную дыхательную подвижность их стенок (рис. 1, 2). Основные критерии дифференциальной диагностики трахеобронхомаляции и бронхиальной астмы представлены в табл. 1.

По нашим наблюдениям, при трахеобронхомаляции прогноз у основной части больных благоприятный. В большинстве случаев проводится консервативное лечение, так как незначительные дефекты хрящевого каркаса не подлежат хирургической коррекции [5]. Длительное использование

положительного давления на выдохе может быть полезным у детей раннего возраста с выраженными клиническими проявлениями трахеобронхомаляции.

Антибиотикотерапия является важным компонентом комплексного лечения больных с трахеобронхомаляцией. Основанием для назначения антибиотиков служит выявление патогенной микрофлоры в мокроте или бронхиальном секрете. Но даже в том случае, если патогенную микрофлору выявить не удалось, больным показано назначение антибиотиков при присоединении ОРВИ. У обследованных нами пациентов микробный спектр был представлен в основном тремя пневмотропными микробами: *Haemophilus influenzae*, *Str. pneumoniae* и *Moraxella catarrhalis*. Из них наиболее часто выделялась гемофильная палочка (76%), второе место занимал пневмококк (31%), моракселла катаралис встречалась в 12% случаев. Помимо этого у 1 больного была выявлена клебсиелла и у двух — золотистый стафилококк. Почти у $\frac{1}{3}$ больных (37,5%) была обнаружена *Candida albicans*. Сложность выбора антибиотиков и метода введения при обострении хронического бронхолегочного процесса у ребенка с врожденной патологией легких и бронхов обусловлена тем, что эти дети нередко получают повторные и длительные курсы антибиотикотерапии в связи с частыми обострениями.



Рис. 1. Бронхограмма левого легкого девочки С. 17 лет.

Расширение долевых и сегментарных бронхов верхней и нижней долей левого легкого. Облитерация на уровне проксимальных субсегментов в С IV–V. Множественные дефекты заполнения на уровне бронхиол левой нижней доли и CVIII правой нижней доли.



Рис. 2. Бронхограмма правого легкого девочки К. 8 лет.

Выраженное расширение проксимальных бронхов правого легкого. Деформация субсегментарных бронхов.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика трахеобронхомаляции и бронхиальной астмы у детей

Признак	Трахеобронхомаляция	Бронхиальная астма
Клинические симптомы	Зависят от распространенности и степени изменений. От бессимптомного течения до явлений экспираторного стридора, обструктивного бронхита и дыхательной недостаточности	Одышка, затрудненный выдох, рассеянные сухие свистящие хрипы
Рентгенография грудной клетки	Признаки локального пневмосклероза, деформации бронхов. Расширение просвета бронхов при томографическом исследовании	Эмфизематозное вздутие легких
Эффект от приема бронходилататоров	Незначительный	Выраженный
Бронхоскопия	Повышенная дыхательная подвижность стенок трахеи и/или бронхов. Катаральный или катарально-гнойный эндобронхит	Сужение просвета бронхов из-за отека слизистой. «Аллергический» эндобронхит
Уровень IgE в крови	Нормальный	Повышен

Муколитические средства занимают важное место в лечении больных наряду с антибактериальной терапией. Их действие направлено на улучшение дренажной и вентиляционной функций легких и бронхов, увеличение мукоцилиарного клиренса. Выбор препарата определяется возрастом ребенка, тяжестью и периодом заболевания, индивидуальной переносимостью.

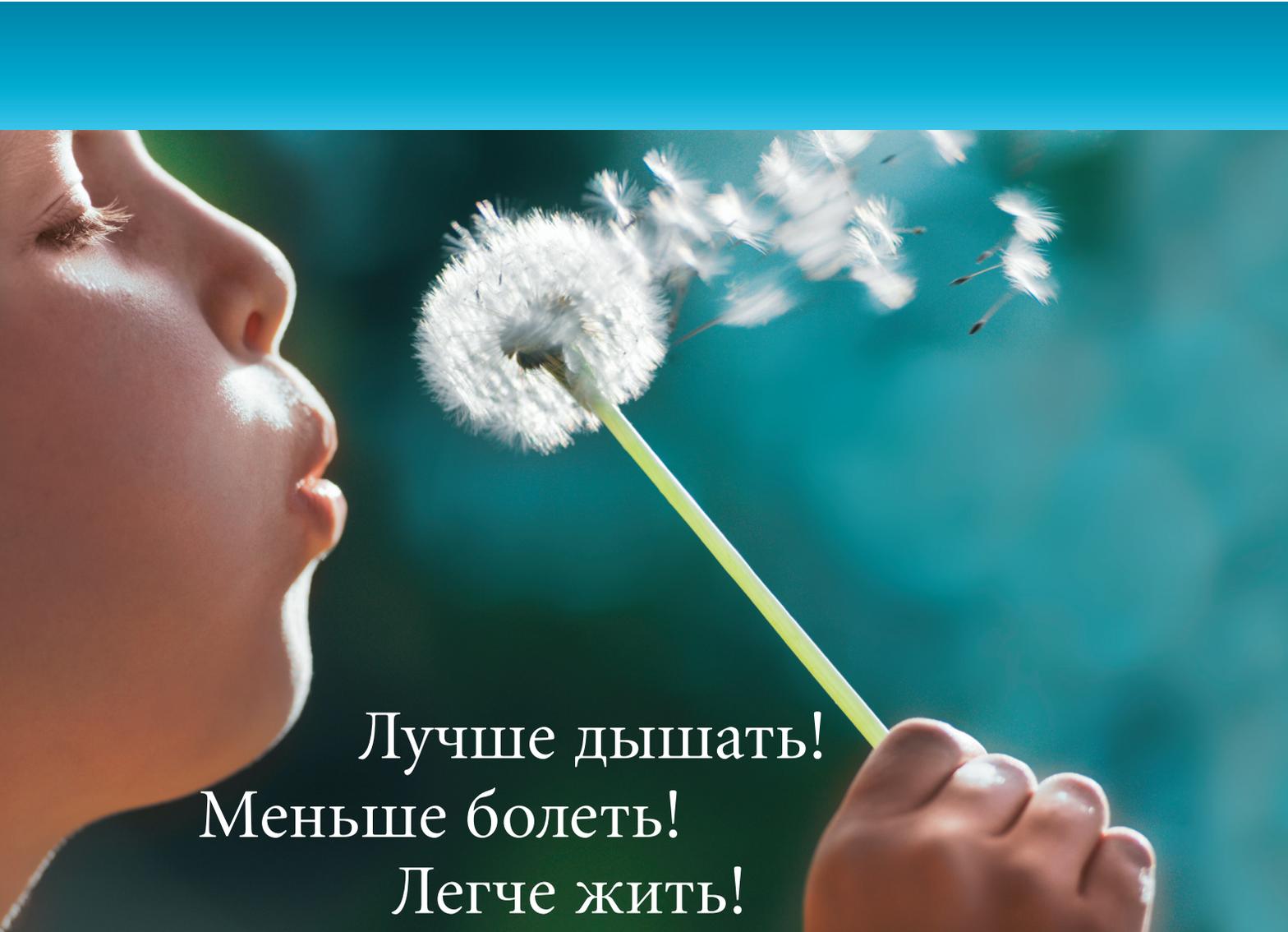
В табл. 2 представлены данные о механизме действия муколитических средств. Вязкость мокроты зависит от соотношения ее золевой и гелевой фаз и определяется, в частности, содержанием двух макромолекул – мукоидных гликопротеидов и ДНК. Главным источником ДНК являются ядра распадающихся полиморфно-ядерных нейтрофилов, которые скапливаются в дыхательных путях

при хронической бактериальной инфекции. Накопление чрезмерных количеств ДНК увеличивает вязкость слизи, существенно нарушая дренаж бронхов и еще больше благоприятствуя развитию инфекции. Это способствует дополнительной аккумуляции нейтрофилов и дальнейшему нарастанию количества ДНК [6]. Расщепление ДНК приводит к снижению вязкости мокроты.

Дорназа альфа (пульмозим, «Ф. Хоффманн – Ля Рош Лтд.», Швейцария) представляет собой очищенный раствор рекомбинантной человеческой дезоксирибонуклеазы-1, вырабатываемой поджелудочной железой и другими тканями. В исследованиях *in vitro* установлено, что дорназа альфа вызывает гидролиз внеклеточной ДНК в гнойной мокроте больных и значительно снижает ее вяз-

Таблица 2. Механизм действия муколитических препаратов

Препарат	Механизм действия
Амброксол Бромгексин	Стимуляция выработки альвеолярного и бронхиального сурфактанта, нейтральных мукополисахаридов (более выражена у амброксола), деполимеризация кислых мукополисахаридов
Дорназа альфа	Расщепление молекул ДНК
Ацетилцистеин	Воздействие на дисульфидные мостики сиаломуцинов поверхностного слоя бронхиальной слизи
Карбоцистеин	Стимуляция активности сиаловой трансферазы, регенерации слизистой дыхательных путей и продукции нормальной физиологической слизи



Лучше дышать!
Меньше болеть!
Легче жить!

Улучшает функцию легких при муковисцидозе Уменьшает частоту инфекций

- Достоверно снижает риск возникновения инфекций дыхательных путей на 34%²
- Снижает обсемененность мокроты *St. aureus* и *Ps. aeruginosa*¹
- Увеличивает индекс массы тела на 10,8%¹
- Достоверно улучшает функцию внешнего дыхания (ФЖЕЛ на 5%, ОФВ₁ на 6%)¹
- Уменьшает воспаление слизистой оболочки бронхов^{1,3}
- Повышает качество жизни¹

¹ Капранов Н.И., Шабалова Л.А., Каширская Н.Ю. и др. Муковисцидоз. Современные достижения и проблемы. Методические рекомендации. Москва, 2005 г.

² Quan J.M., Tiddens H.A.W.M., Sy J.P. et al. A two year randomized, placebo-controlled trial of dornase alpha in young patients with cystic fibrosis and mild lung function abnormalities. *Journal of Pediatrics*, 2001; 139: 813-820

³ Paul K., Rietschel E., Ballmann M. et al. Effect of treatment with Dornase Alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2004; Vol.169, p.719-725

 **Пульмозим**
дорназа альфа



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 125445, Москва,
ул. Смольная, 24Д
Бизнес-центр «Меридиан»
Тел.: +7 (495) 258-27-77
Факс: +7 (495) 258-27-71
www.roche.ru

кость [7]. Начиная с 1992 г. проведен ряд клинических исследований этого препарата у взрослых и детей, в которых была продемонстрирована его высокая эффективность и безопасность. Дорназа альфа (пульмозим) рекомендована для длительного лечения больных муковисцидозом, а также для терапии хронического бронхита и некоторых других состояний [6–9]. Препарат вводится ингаляционно через компрессорный ингалятор в дозе 2,5 мг 1 раз в день, может использоваться у детей старше 5 лет. Курс лечения 2–3 нед. При гнойных эндобронхитах с упорным течением, например при муковисцидозе, назначается длительное применение пульмозима на протяжении нескольких месяцев или лет.

Еще одной возможностью является эндобронхиальное введение пульмозима при бронхоскопии. Показанием для этого вида лечения служит наличие гнойного эндобронхита, определяемого визуально при бронхоскопии или по виду мокроты, откашливаемой больными. Помимо трахеобронхомаляции признаки гнойного эндобронхита могут отмечаться при различных хронических заболеваниях легких, таких как пороки развития легких, иммунодефицитные состояния, протекающие с поражением легких, синдром цилиарной дискинезии, муковисцидоз и др. В таком случае после санации бронхиального дерева и аспирации содержимого одновременно вводится 2,5 мг пре-

парата в виде болюсной инстилляции. Кратность эндоскопических вмешательств зависит от состояния больного и формы заболевания. Обычно 2–3 процедур достаточно для стабилизации процесса. При необходимости число процедур может быть увеличено. Наш опыт эндобронхиального использования препарата указывает на его высокую эффективность и безопасность [6].

Бронхорасширяющие препараты при трахеобронхомаляции обладают ограниченной эффективностью и обычно используются в том случае, когда имеется сочетание анатомического дефекта и бронхоспазма.

Важной составляющей комплекса лечения и реабилитации детей с пороками развития легких является постоянное проведение лечебной физкультуры, в том числе специальных методов (дренажное положение, вибромассаж грудной клетки, упражнения на больших гимнастических мячах, батуте, дыхательная гимнастика и др.), а также дозированных спортивных упражнений.

Хирургическое лечение показано, если трахеобронхомаляция связана с аномально расположенным сосудом или трахеопищеводным свищем. Также основанием для этого вида лечения могут служить выраженные проявления стридора и дыхательной недостаточности. В качестве экстренной помощи используется трахеостомия. В дальнейшем возможно применение стентов и пластики трахеи [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Практическая пульмонология детского возраста. Под ред. В.К. Таточенко. М 2006; 268.
2. *Sharma S.* Tracheomalacia, www.e-medicine.com
3. *Волков И.К.* Диагностическая и терапевтическая эффективность бронхоскопии при хронических и рецидивирующих бронхолегочных заболеваниях у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1993; 358.
4. *Boogaard R., Huijsmans S.H., Pijnenburg M.W. et al.* Tracheomalacia and bronchomalacia in children: incidence and patient characteristics. *Chest* 2005; 128: 5: 3391–3397.
5. *Серета Е.В., Рачинский С.В., Волков И.К. и др.* Лечение пороков развития легких и бронхов у детей. *РМЖ* 1999; 7: 11: 510–516.
6. *Волков И.К.* Возможности использования дорназы альфа (пульмозим) в детской пульмонологии. *Пульмонология* 2004; 4: 113–117.
7. *Shah P.L., Conway S., Scott S.F. et al.* A case-controlled study with dornase alfa to evaluate impact on disease progression over a 4 year period. *Respiration* 2001; 68: 160–164.
8. *Капранов Н.И., Гембицкая Т.Е., Симонова О.И. и др.* Опыт длительного применения нового муколитического препарата пульмозим у больных муковисцидозом. *Тер арх* 2001; 1: 55–58.
9. *Quan J.M., Tiddens H.A., Sy J.P. et al.* A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediat* 2001; 139: 6: 813–820.
10. *Fayon M., Donato L., de Blic J. et al.* French experience of silicone tracheobronchial stenting in children. *Pediat Pulmonol* 2005; 39: 1: 21–27.

Поступила 20.03.07