

Bolibok A.M., Mamaeva E.A., Ovsyannikov D.Y.

EXPEREMENTAL AND PROMISING METHODS OF TREATMENT AND PREVENTION OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow.

Abstract. In the course of this work an overview of the new methods of prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia, such as antioxidant and mucolytic therapy, the use of inositol, pentoxifylline, proteinase inhibitors, sildenafil, endothelin receptor antagonists, etc.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, children, pulmonary hypertension, sildenafil.

Болибок А.М., Мамаева Е.А., Овсянников Д.Ю.

ЭКСПЕРЕМЕНТАЛЬНЫЕ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

ГБОУ ВПО Российский университет дружбы народов, кафедра педиатрии, г. Москва

Аннотация. В ходе данной работы сделан обзор новых методов профилактики и терапии бронхолегочной дисплазии, таких как антиоксидантная и муколитическая терапия, применение инозитола, пентоксифиллина, ингибиторов протеиназ, силденафила, антагонистов рецепторов эндотелина и др.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, дети, легочная гипертензия, силденафил.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) является самым частым хроническим заболеванием легких у грудных детей, развивающимся в результате проведения респираторной терапии глубоко-недоношенным пациентам в неонатальном периоде. Данное заболевание трудно поддается лечению, разрабатываются новые методы профилактики и терапии, эффективность которых изучается.

Инозитол. Инозитол является важным питательным веществом, необходимым для нормального роста клеток. Это

шесть углеродный спирт, широко распространенный в тканях всех млекопитающих, представленный в мембранах клеток в виде фосфоинозотида. Инозитол способствует созреванию нескольких компонентов сурфактанта. Мета-анализ трех рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых инозитол после рождения вводился перорально в течение 10 дней [1], либо внутривенно в первые 5 дней жизни [2], а также в качестве добавки [3], показал выраженную тенденцию к сокращению частоты БЛД (RR = 0,68, 95% ДИ 0.45-1.02, NNT = 12, 95% CI 6 -1000) [4].

Антиоксидантная терапия. Так как у недоношенных детей снижены количество и активность эндогенных антиоксидантов, что особенно опасно в условиях оксидативного стресса, антиоксидантная терапия была использована как попытка профилактики БЛД. В качестве антиоксидантов у недоношенных детей, относящихся к группе риска развития БЛД, использовались, наряду с витаминами А, Е, супероксиддисмутазой, N-ацетилцистеин [5] и аллопуринол [6], ингибитор ксантиноксидазы (фермента, способного генерировать супероксидные радикалы в результате гипоксической ишемии). До настоящего времени только использование витамина А продемонстрировало обнадеживающие результаты со статистически значимым умеренным снижением частоты БЛД в группе детей, получающих внутримышечно витамин А. Мета-анализ РКИ показал, что добавление витамина А в терапию детей с БЛД снижало смертность или потребность в кислороде в возрасте 1 мес. и 36 недель постконцептуального возраста (ПКВ) [7]. Витамин А – это ретиноид, и возможно его польза связана не только с его антиоксидантным эффектом. Известно, что ретиноевая кислота способствует делению альвеол [8].

В эксперименте на крысах при эндотоксин-опосредованном остром поражении легких антиоксидант N-ацетилцистеин снижал маркеры повреждения [5]. Тем не менее, РКИ, оценивавшее внутривенное введение N-ацетилцистеина в течение 6 дней детям на ИВЛ с весом при рождении 500-999 г., не показало улучшение функции легких или снижение смертности и зависимости от кислорода в 28 суток жизни или 36 недель ПКВ [9].

Было проведено РКИ, включившее 400 недоношенных детей, родившихся

на 24-32 неделе беременности. Они получали энтеральный аллопуринол (20 мг/мл) или эквивалентную дозу плацебо в течение 7 суток. Было показано, что частота БЛД не снизилась, несмотря на то, что концентрация гипоксантина в плазме при рождении была значительно выше у детей, которые впоследствии развили БЛД [6].

Эффективность антиоксидантной терапии в настоящее время оценивается и на животных моделях заболевания. В экспериментах с недоношенными детенышами павиана на модели БЛД, вызванной токсическими формами кислорода, Chang L.Y. и соавт. [10] показали, что внутривенное введение каталитических антиоксидантных металлопорфиринов, AEOL 10113, вызвало частично обратимые морфологические изменения, индуцированные воздействием 100% кислорода, и препятствовало гипероксии, связанной с увеличением нейроэндокринных клеток в легких и бомбезиноподобного пептида.

Ингибиторы протеиназы. В связи с тем, что развитие БЛД связано с дисбалансом в системе протеиназы/антипротеиназы, современный метод профилактики заболевания включает назначение ингибитора α -1-протеиназы для уменьшения разрушительного эффекта эластазы на внеклеточный матрикс легкого. Нейтрофильная эластаза секретируется в легких в результате воспаления. В меньшей степени этот процесс выражен у пациентов с новой БЛД. Ингибитор α -1-протеиназы образует комплекс с нейтрофильной эластазой, который предотвращает разрушение экстрацеллюлярного матрикса. В РКИ вводили внутривенно ингибитор α -1-протеиназы (60 мг / кг) или плацебо четыре раза в течение первых 2 недель жизни [11]. В основной группе было отмечено снижение частоты

БЛД в 36 недель ПКВ (ОР = 0,48, 95% CI = 0.23-1.00), не достигшей статистической значимости, однако было отмечено значительное снижение легочных кровоизлияний (ОР = 0,22, 95% ДИ = 0.05-0.98).

Муколитики. Рекомбинантная человеческая дезоксирибонуклеаза I (рчДНКазы, дорназа альфа), вводимая путем ингаляций, в настоящее время используется как муколитическое средство для лечения муковисцидоза. Было несколько сообщений о случаях использования ДНКазы (дорназа альфа), которая вводилась интратрахеально или через небулайзер для устранения слизистой пробки, встречающейся при БЛД. Дорназа альфа способствует расправлению ателектазов, что подтверждается рентгенологически, и снижает потребность в кислороде [12], но РКИ на эту тему выполнено не было [13].

Пентоксифиллин. Пентоксифиллин – это метилксантин с противовоспалительным и антицитокиновым действием. В ходе небольших неконтролируемых исследований, включавших 5 младенцев с БЛД, через 7 дней терапии пентоксифиллином через небулайзер была выявлена тенденция к снижению потребности в кислороде и улучшению функционирования легких в целом. Это вмешательство не изучалось в РКИ [14]. Промежуточный анализ профилактического исследования [15] показывает, что препарат предположительно может снизить потребность в лечении после неонатального периода, а у пациентов с установленным диагнозом БЛД пентоксифиллин и дексаметазон могут обладать сопоставимой эффективностью.

Рекомбинантный человеческий белок клеток Клара (CLARA CELL) 10-KDA (cc10). Считается, что этот секреторный

белок, синтезирующийся главным образом в легочных клетках Клара, имеет противовоспалительные свойства - *in vitro* доказано ингибирование хемотаксиса и подавление освобождения цитокинов из лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов и фибробластов. Он также способен ингибировать активность секреторной фосфолипазы A2, разрушающей сурфактант и облегчающий синтез простагландина. Небольшое РКИ CC10 с интратрахеальным введением 22 недоношенным детям с риском развития БЛД продемонстрировало безопасный благоприятный профиль с доказательством снижения воспалительного процесса в легких, при этом снижение частоты БЛД оценено не было [16].

Стволовые клетки. На животных моделях было показано, что введение стволовых клеток пуповинной крови человека сопровождается встраиванием их в ткань легочных альвеол, дифференцировку в альвеолоциты второго типа и началом экспрессии белка сурфактанта SP-C. Это предупреждало кислородное повреждение легких и значительно улучшало прогноз. РКИ в данном направлении пока не проводилось. [17]

Силденафил. В лечении грозного осложнения БЛД – легочной гипертензии (ЛГ) - у новорожденных детей и детей более старшего возраста с БЛД в последнее десятилетие используется силденафил [18]. Силденафил является мощным селективным ингибитором цГМФ-специфической фосфодиэстеразы типа 5. Ее ингибирование сопровождается накоплением цГМФ в гладкой мускулатуре сосудов легких, что приводит к их расслаблению и вазодилатации. При моделировании БЛД на животных моделях было установлено, что применение силденафила снижает ЛГ и улучшает

рост альвеол легких, поврежденных гипeroxией. При применении силденафила также улучшался ангиогенез, снижалось легочное сосудистое сопротивление, уменьшалась гипертрофия миокарда правого желудочка (ПЖ) и межжелудочковой перегородки [19]. Использование силденафила у новорожденных находится в стадии накопления опыта и рассматривается как метод терапии стойкой ЛГ, рефрактерной к стандартной терапии, в особенности при отсутствии доступа для проведения ингаляций NO и экстракорпоральной мембранной оксигенации. Рекомендуемые дозы 0,3-1 мг/кг каждые 6-12 часов [18]. Опубликованы данные об опыте применения препарата в более высоких дозах, рекомендуемая при этом начальная доза силденафила составляет 0,5 мг/кг каждые 8 часов. При отсутствии системной артериальной гипотензии, доза может быть постепенно увеличена в течение двух недель до достижения желаемых значений давления в легочной артерии (ДЛА) или до максимальной дозы 2 мг/кг каждые 6 часов [20]. В исследовании 25 младенцев с хроническими заболеваниями легких и ЛГ, из которых 18 страдали БЛД, пролонгированная до 28-950 дней терапия силденафилом в дозе 1,5-8 мг/кг/сут в комплексной терапии ЛГ сопровождалась эхокардиографическим и клиническим улучшением у большинства (88%) больных без значимых побочных эффектов [21]. Собственные результаты лечения младенцев с БЛД, осложненной ЛГ, также продемонстрировали высокую клинико-инструментальную эффективность и безопасность терапии силденафилом [22]. По нашему мнению, возможность назначения силденафила должна рассматриваться при наличии клинических показаний, неэффективно-

сти кислородотерапии и показателях систолического ДЛА > 50 мм рт. ст. (по данным доплер-ЭхоКГ). Вместе с тем, существует мнение о риске применения силденафила в педиатрической практике, связанном с повышением летальности у пациентов с ЛГ [23].

Антагонисты рецепторов эндотелина. Ретроспективное исследование показало, что применение антагониста рецепторов эндотелина бозентана (Траклира) может быть эффективным и безопасным у детей с ЛГ в возрасте старше 9 месяцев, но имеющиеся возрастные ограничения назначения препарата лимитируют опыт его применения у детей с БЛД [24]. Есть описание случая использования бозентана в сочетании с эпопростенолом при лечении ребенка с тяжелой БЛД и ЛГ; комбинированная терапия, продолжавшаяся свыше 4 месяцев, вызвала снижение систолического давления в ПЖ с 68% до 40% от системного уровня [25].

Трансплантация легких. Трансплантация легких была предпринята несколькими младенцам с БЛД [26, 27]. Долгосрочный прогноз данной процедуры не ясен. В настоящее время рекомендуется рассматривать вопрос о трансплантации легких у детей с БЛД в случаях тяжелой дыхательной недостаточности и прогрессирующей легочной гипертензии [28].

Прошло почти 50 лет с тех пор, как W. Northway опубликовал свое классическое описание БЛД в 1967 г. Бронхолегочная дисплазия по-прежнему является частым осложнением у недоношенных детей. Дальнейший прогресс в исследовании проблемы будет зависеть от сочетания нескольких факторов: понимания взаимосвязи между повреждением легких и их развитием, возникновением новых методов патогенетического лечения

и ликвидации ее последствий. Вполне вероятно, что для лечения БЛД будет использоваться комбинация противовоспалительных, антиоксидантных и антиапоптотических веществ.

ЛИТЕРАТУРА

- Mailman M, Jarvenpaa AL, Pohjavuori M. Respiratory distress syndrome and inositol supplementation in preterm infants. Arch Dis Child 1986; 61:1076-1083.
- Hallman M, Bry K, Hoppu K. Inositol supplementation in premature infants with respiratory-distress syndrome. N Engl J Med 1992; 326:1233-1239.
- Friedman CA, McVey J, Borne MJ. Relationship between serum inositol concentration and development of retinopathy of prematurity: a prospective study. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2000; 37:79-86.
- Howlett A, Ohlsson A. Inositol for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2003; 000366.
- Kao SJ, Wang D, Lin HI. N-acetylcysteine abrogates acute lung injury induced by endotoxin. Clin Exp Pharmacol Physiol 2006; 33:33-40.
- Russell GA, Cooke RW. Randomised controlled trial of allopurinol prophylaxis in very preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1995; 73:F27-31.
- Darlow B. A., Graham P. J. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2002;4: CD00051.
- Ross SA, McCaffery PJ, Drager UC. Retinoids in embryonal development. Physiol Rev 2000; 80:1021-1054.
- Sandberg K, Fellman V, Stigson L. N-acetylcysteine administration during the first week of life does not improve lung function in extremely low birth weight infants. Biol Neonate 2004; 86:275-279.
- Chang LY, Subramaniam M, Yoder BA. A catalytic antioxidant attenuates alveolar structural remodeling in bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:57-64.
- Stiskal JA, Dunn MS, Shennan AT. alpha 1-Proteinase inhibitor therapy for the prevention of chronic lung disease of prematurity: a randomized, controlled trial. Pediatrics 1998; 101:89-94.
- Reiter PD, Townsend SF, Velasquez R. Dornase alfa in premature infants with severe respiratory-distress and early bronchopulmonary dysplasia. J Perinatol 2000; 20:530-534.
- D'Angio CT, Maniscalco WM. Bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: pathophysiology and management strategies. Paediatr Drugs 2004; 6:303-330.
- Lauterbach R, Szymura-Oleksiak). Nebulized pentoxifylline in successful treatment of five premature neonates with bronchopulmonary dysplasia. Eur J Pediatr 1999; 158:607.
- Lauterbach R, Pawlik D, Zembala M. Pentoxifylline in and prevention and treatment of chronic lung disease. Acta Paediatrica Supplement 2004; 93:20-22.
- Levine CR, Gewolb IH, Allen K, et al. Safety, pharmacokinetics, and anti-inflammatory effects of intratracheal recombinant human clara cell protein in premature infants with respiratory distress syndrome. Pediatr Res 2005; 58:15-21
- Van Haaften T., Byrne R., Boonet S. et al. Airway delivery of mesenchymal stem cells prevrnts arrested alveolar growth in neonatal lung injury in rats. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009; 180 (11); 1131-1142.
- Янг Т., Мангум Б. Неофакс 2006. М.: Веретея, 2006: 332 с.



- Ledha F, Bonnet S, Eaton F. Sildenafil improves alveolar growth and pulmonary hypertension in hyperoxia-induced lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2005; 112: 1447-1452.
- Abman S H Approach to the child with pulmonary hypertension and bronchopulmonary dysplasia. *Advances in pulmonary hypertension.* 2011; 10 (2): 98-103.
- Mourani P M, Sontag M K, Dunbar Ivy D, et al. Effects of Long-term Sildenafil Treatment for Pulmonary Hypertension in Infants with Chronic Lung Disease. *J Pediatr.* 2009; 154(3): 379–384.e2.
- Дегтярева Е А, Овсянников Д Ю, Зайцева Н О., и др. Легочная гипертензия и легочное сердце у детей с бронхолегочной дисплазией: факторы риска, диагностика, возможности терапии и профилактики. *Педиатрия.* 2013; 5: принято к печати.
- FDA Drug Safety Communication: FDA recommends against use of Revatio (sildenafil) in children with pulmonary hypertension. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm317123.htm>.
- Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(4):697-704.
- Rugolotto S, Errico G and Beghini R, et al.: Weaning of epoprostenol in a small infant receiving concomitant bosentan for severe pulmonary arterial hypertension secondary to bronchopulmonary dysplasia. *Minerva Pediatr.* 2006; 58: 491-499.
- Starnes VA, Barr ML, Cohen RG, et al. Living-donor lobar lung transplantation experience: intermediate results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1284–1290; discussion 1290–1291.
- Starnes VA, Barr ML, Schenkel FA, et al. Experience with living-donor lobar transplantation for indications other than cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:917–921
- Sweet S. C. Pediatric lung transplantation. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009; 6: 122-127.

