

Оригинальная статья

И.В. Давыдова, Г.В. Яцык, О.Ф. Лукина, О.В. Тресорукова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт применения ингаляционных стероидов у детей с бронхолегочной дисплазией в первом полугодии жизни

В СТАТЬЕ ОТРАЖЕНЫ СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРИМЕНЕНИЕ ИНГАЛЯЦИОННЫХ СТЕРОИДОВ (СУСПЕНЗИИ БУДЕСониДА) у ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ИСКУССТВЕННУЮ ВЕНТИЛЯЦИЮ ЛЕГКИХ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ И СФОРМИРОВАВШИХ БРОНХОЛЕГОЧНУЮ ДИСПЛАЗИЮ. АВТОРЫ ИЗУЧИЛИ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА, ВЫПОЛНИЛИ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ ОЦЕНКУ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОМОЩЬЮ БРОНХОФОНОГРАФИИ ПРИ КАТАМНЕСТИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ ДО 6 МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИСКУССТВЕННАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ, БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПЛАЗИЯ, ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКАЯ МАССА ТЕЛА, БРОНХОФОНОГРАФИЯ, АКУСТИЧЕСКАЯ РАБОТА ДЫХАНИЯ.

Контактная информация:

Давыдова Ирина Владимировна,
кандидат медицинских наук,
ведущий научный сотрудник отделения
пульмонологии и аллергологии Научного
центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. (499) 134-93-31
Статья поступила 12.04.2008 г.,
принята к печати 27.10.2008 г.

42

Проблема бронхолегочной дисплазии (БЛД) остается актуальной уже более 40 лет, с момента описания данной патологии в Великобритании Норсвеем в 1967 г., как состояния, вторично возникающего на фоне терапии болезни гиалиновых мембран (респираторного дистресс-синдрома) и характеризующегося повреждением легочной ткани под воздействием механической искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и кислорода [1]. Современные мировые тенденции в эпидемиологии БЛД выражаются, с одной стороны, в повышении выживаемости новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении и, соответственно, приводят к возрастанию частоты БЛД у этой категории детей, а с другой стороны — в уменьшении частоты встречаемости БЛД вследствие совершенствования методов респираторной поддержки у новорожденных с гестационным возрастом более 30 недель и массой тела при рождении более 1200 гр [2]. За счет уравнивания этих тенденций показатели частоты заболеваемости в последние годы существенно не меняются, достигая 50–70% у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела. В США ежегодно регистрируется не менее 10 000 детей с БЛД [3]. Уровень заболеваемости в разных странах колеблется от 6 до 70% в зависимости от контингента больных, применяемых критериев диагностики и терапевтических возможностей [4].

Одним из наиболее значимых компонентов комплексной терапии БЛД являются стероидные препараты, уменьшающие частоту и тяжесть течения БЛД и увеличивающие число успешных экстубаций. Однако исследования последних лет показали, что системные стероиды, дексаметазон в частности, обладают большим количеством ближайших и отдаленных осложнений, самым серьезным из которых является ухудшение неврологического исхода [5]. Согласно рекомендациям Международного Консенсуса 2002 г., системные стероиды как препараты, уменьшающие интерстициальный отек и воспаление и быстро улучшающие легочные функции и газообмен, могут быть рекомендованы к применению не ранее 14 дней жизни у ребенка с ИВЛ при неудачных повторных попытках экстубации, коротким курсом и малыми дозами (дексаметазон 0,3 мг/кг/сут 1–2 дня, максимально до 5 дней, в последующей дозе 0,1 мг/кг/сут) под контролем гемостаза,

I.V. Davydova, G.V. Yatsyk, O.F. Lukina, O.V. Tresorukova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Inhalant glucocorticoid application experience among infants with bronchopulmonary dysplasia in the first half year of life

THE ARTICLE DESCRIBES THE MODERN VIEWS ON THE APPLICATION OF THE INHALANT GLUCOCORTICOIDS (BUDESONIDE SUSPENSION) AMONG INFANTS, WHO UNDERWENT ARTIFICIAL PULMONARY VENTILATION AT THE NEONATAL STAGE AND WHO HAD BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA FORMED. THE AUTHORS PERFORMED THE CLINICAL AND FUNCTIONAL EVALUATION OF THEIR STATE OWING TO THE BRONCHOPHONOGRAPHY ALONG WITH THE FOLLOW-UP OBSERVATION UNTIL 6 MONTH OF LIFE.

KEY WORDS: ARTIFICIAL PULMONARY VENTILATION, BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA, EXTREMELY LOW BODY WEIGHT, BRONCHOPHONOGRAPHY, ACOUSTIC WORK OF BREATHING.

уровня глюкозы в крови и динамики массы тела. К возможным осложнениям и побочным эффектам применения дексаметазона относятся: задержка роста и нервно-психического развития с высоким риском формирования детского церебрального паралича, кровотечения из желудочно-кишечного тракта и гипергликемия [5]. Для назначения препарата требуется информированное согласие родителей.

В связи с вышеуказанным в настоящее время в мире отмечается существенное уменьшение применения системных стероидов в постнатальном периоде у детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, находящихся на ИВЛ, с 28% в 1997 г. до 9% в 2004 г. [7].

В качестве альтернативы было предложено применение ингаляционных глюкокортикостероидов, как более безопасных, хотя и менее эффективных. Применение дозированных аэрозольных стероидов не нашло широкого применения у детей грудного возраста в связи с невозможностью выполнения активного вдоха и синхронизации дыхания.

Настоящий прорыв произошел при появлении в педиатрической практике компрессионных ингаляторов (небулайзеров), позволяющих обеспечить проникновение раствора препарата, небулированного до частиц диаметром 4,8 мкм, в дистальные отделы респираторного тракта. Ингаляции могут проводиться через контур аппарата ИВЛ, через маску и в кислородную палатку. Основным стероидным препаратом для небулайзерных ингаляций в практике неонатологов в настоящее время является суспензия будесонида, подтвердившая свою эффективность и хорошую переносимость у больных с бронхообструктивным синдромом в разных возрастных группах, в том числе и у больных до 6 месяцев жизни [8–10].

Нами представлены результаты применения суспензии будесонида у детей первого полугодия жизни в отделении для недоношенных детей Научного центра здоровья детей РАМН на втором этапе выхаживания. Препарат применялся при наличии письменного информированного согласия родителей с разрешения Этического комитета ГУ НЦЗД РАМН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 80 недоношенных детей с гестационным возрастом от 25 до 36 нед и массой тела при рождении от 695 до 2550 гр, получавших ИВЛ с рождения и сформировавших бронхолегочную дисплазию. Диагноз БЛД выставлялся после 28-го дня жизни на основании клинико-anamnestических данных и результатов комплексного обследования, включавшего функциональные показатели (газовый состав крови, бронхофонография [БФГ], эхокардиография) и рентгенологические методы (обзорная рентгенография грудной клетки, мультислайсовая компьютерная томография легких) в соответствии с критериями Jobe, Bancalary [11]. Все наблюдаемые дети имели проявления гипоксического поражения центральной нервной системы; дети с врожденными пороками сердца в группу наблюдения не включались. Среди пациентов преобладали мальчики (54 из 80), что согласуется с литературными данными [3]. Длительность ИВЛ варьировала от 2 до 82 сут, в среднем составляя 16 ± 7 сут, параметры ИВЛ в работе не оценивались. Суспензия будесонида назначалась с момента поступления (на 14–85-й день жизни) детям, формирующим и сформировавшим БЛД в дозе от 250 до 500 мкг/сут через небулайзер. В ряде случаев эта терапия была начата на первом этапе выхаживания и продолжена нами в отделении для недоношенных детей.

Для получения достоверной диагностической информации при бронхолегочных нарушениях у недоношенных детей нами был использован метод бронхофонографии, который четко характеризует процессы нарушения бронхиальной проходности путем анализа спектра дыхательных шумов, возникающих при изменении диаметра воздухоносных путей за счет

увеличения жесткости стенок или за счет уменьшения их внутреннего диаметра. Проводилась сравнительная оценка динамики основного параметра бронхофонограммы: акустической работы дыхания. Под акустической работой дыхания подразумевается итоговая интегральная характеристика, представляющая собой количественную оценку энергетических затрат бронхолегочной системы на возбуждение специфического акустического феномена в течение всего респираторного цикла или его отдельной фазы и измеряемая в нДж [12]. Запись БФГ проводилась через 1 час после кормления во время сна ребенка в одном и том же помещении с соблюдением тишины до назначения суспензии будесонида, через три недели с момента назначения и при выписке.

В качестве нормативных показателей БФГ недоношенных детей были использованы показатели акустической работы дыхания, полученные при обследовании 28 недоношенных детей в первом полугодии жизни (2–4 раза), не имевших респираторной патологии и не получавших ИВЛ. Показатели акустической работы дыхания в этой группе больных составили в низкочастотном диапазоне (1,2–5,0 кГц) — $3,76 \pm 0,15$ нДж, в высокочастотном спектре (5,0–12,6 кГц) — $0,001 \pm 0,0005$ нДж (13).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полное клинико-функциональное обследование недоношенных детей на втором этапе выхаживания позволило оценить эффективность назначения суспензии будесонида, включенной в состав комплексной терапии (режим кувеза с подачей увлажненного кислорода, дробное вскармливание специализированными смесями с повышенным калоражем, антибактериальная терапия, антиоксиданты, диуретики по показаниям, электролитная и метаболическая коррекция) после установления диагноза БЛД. В ряде случаев при выраженном бронхообструктивном синдроме применялись ингаляции будесонида через небулайзер, под контролем сердечной деятельности. Системные стероиды (преднизолон перорально 1–2 мг/кг) в первые 2 недели пребывания на втором этапе выхаживания продолжали получать 9 детей наблюдаемой группы, при этом подключение ингаляций суспензии будесонида позволило быстро провести снижение дозы преднизолонa, вплоть до полной его отмены. Сроки кислородозависимости у детей наблюдаемой группы составили от 30 до 92 дней. Клиническими критериями эффективности ингаляционной терапии суспензией будесонида служили отсутствие необходимости в дополнительной подаче кислорода через маску или носовые канюли, уменьшение признаков дыхательной недостаточности (тахипноэ и участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания), улучшение проведения дыхания в легких при аускультации и уменьшение количества сухих свистящих хрипов.

При сравнительной оценке полученных показателей бронхофонографии как с нормативными данными, так и в динамике у детей с бронхолегочной дисплазией были выявлены существенные различия. Средние значения бронхофонографических показателей детей с бронхолегочной дисплазией на фоне терапии будесонидом представлены в таблице. Показатели первичного исследования БФГ в группе детей с бронхолегочной дисплазией достоверно отличались от показателей недоношенных детей без дыхательных нарушений по акустической работе дыхания в диапазоне частот выше 5 кГц — $0,038 \pm 0,006$ нДж, ($p < 0,001$), что характерно для обструктивного синдрома. Изменений в низкочастотном диапазоне (от 1,2 до 5,0 кГц) не было обнаружено — $3,81 \pm 0,12$ нДж.

При повторном исследовании (через 3 нед терапии будесонидом) у всех детей с БЛД отмечено отсутствие положительной динамики (по данным бронхофонографического исследования), хотя клинически у 4 детей отмечено улучшение (уменьшение количества хрипов, более равномерное проведение дыхания).

Таблица. Показатели акустической работы дыхания у детей с бронхолегочной дисплазией 1–6 мес жизни на фоне терапии будесонидом ($M \pm m$)

Частотные диапазоны бронхофонографии	Ед. изм. акустической работы дыхания	Группа детей с бронхолегочной дисплазией ($n = 17$), до лечения	Группа детей с бронхолегочной дисплазией ($n = 17$), через три недели	Группа детей с бронхолегочной дисплазией ($n = 17$), при выписке
1,2–12,6 кГц	нДж	$3,92 \pm 0,14^*$	$3,88 \pm 0,16^{**}$	$3,82 \pm 0,16$
5,0–12,6 кГц	нДж	$0,035 \pm 0,006^*$	$0,033 \pm 0,007^*$	$0,017 \pm 0,004$
1,2–5,0 кГц	нДж	$3,89 \pm 0,12^*$	$3,84 \pm 0,06^*$	$3,80 \pm 0,08$

Примечание.

Различия достоверны по сравнению с нормой: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,05$.

Контрольное бронхофонографическое исследование проводилось каждые 20–22 дня. У большинства детей (88%) на фоне комплексной терапии было отмечено клиническое улучшение — уменьшение одышки и количества хрипов при аускультации, улучшение проведения дыхания. Однако, по данным БФГ, сохранялся обструктивный синдром. Акустическая работа дыхания уменьшилась практически вдвое в высокочастотном диапазоне, но эти показатели оставались выше, чем в группе детей без дыхательных нарушений ($0,017 \pm 0,004$ нДж, $p < 0,001$). При присоединении ОРИ обнаруживалось достоверное нарастание акустической работы дыхания и в низкочастотном диапазоне (до $4,24 \pm 0,18$ нДж при нормальных показателях $3,76 \pm 0,15$ нДж, $p < 0,001$).

Такие показатели сохранялись у детей с бронхолегочной дисплазией на протяжении 4–6 месяцев жизни, с постепенным снижением акустической работы дыхания в высокочастотном диапазоне до $0,009 \pm 0,001$ нДж, что выше показателей группы детей без бронхолегочной патологии в соответствующем возрасте.

Длительность терапии будесонидом зависела от степени тяжести БЛД и от частоты возникновения бронхообструктивного синдрома в момент обострения болезни на фоне ОРИ и составила в среднем 7,4 мес (от 2 до 12 мес).

На стационарном этапе терапии будесонидом нами была отмечена хорошая переносимость препарата при разделении суточной дозы (250–500 мкг/сут) на 2–3 приема. Лишь у 4 детей отмечался кандидоз слизистой полости рта как следствие некачественной обработки деталей небулайзера после ингаляций. Системных эффектов на фоне применения суспензии будесонида через небулайзер у наблюдаемых больных до 6 месяцев жизни отмечено не было.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Northway W.H., Rosan R.C., Porter D.Y. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia // *N. Engl. J. Med.* — 1967. — V. 267. — P. 357–368.
- Руководство по педиатрии / Под ред. А.А. Баранова и др. — М.: Династия, 2006. — С. 60–104, 294–297.
- Davis J.M., Rosenfeld W.N. Bronchopulmonary dysplasia. In: MacDonald M.G., Seshia M.M.K., Mullert M.D. eds. *Avery's Neonatology*. 6th. Ed. N.-Y.: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. — P. 578–599.
- Богданова А.В., Старевская С.В., Попов С.Д. Хроническая обструктивная болезнь легких у детей. В кн.: *Хроническая обструктивная патология легких у взрослых и детей* / Под ред. А.Н. Кокосова — СПб.: СпецЛит, 2004. — С. 263–285.
- AAP/CPS Consensus Statement // *Pediatrics*. — 2002. — V. 109. — P. 330.
- Shinwella E.S., Karplus M., Reich D. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. // *Arch. Child. Fetal. Neonatal. Ed.* — 2000. — V. 83. — P. 177–181.
- Walsh G. et al. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia // *Pediatrics*. — 2006. — V. 72. — P. 123–128.
- Dun M.S., Magnani L., Anaka R. Nebulized steroids for bronchopulmonary dysplasia (BPD) — a randomized, double-blind crossover study // *Pediatr. Res.* — 1992. — V. 31. — P. 201A.
- Amon S., Grigg J., Silverman M. Effectiveness of budesonide aerosol in ventilator-dependent preterm babies: a preliminary report // *Pediatr. Pulmonol.* — 1996. — V. 21. — P. 231–235.
- Halliday H.L., Patterson C.C., Halaakoon C.W. A multicenter, randomized open study of early corticosteroid treatment (OSECT) in preterm infants with respiratory illness: comparison of early and late treatment and of dexamethasone and inhaled budesonide // *Pediatrics*. — 2001. — V. 107. — P. 232–240.
- Jobe A.H., Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — V. 163. — P. 1723–1729.
- Малышев В.С. Использование компьютерной системы «Pattern» для диагностики бронхолегочных заболеваний у детей // *Вестник Ивановской мед. академии*. — 1997. — Т. 2, № 4. — С. 58–61.
- Тресорукова О.В. Оценка функционального состояния дыхательной системы новорожденных детей по результатам бронхофонографии // *Вопр. совр. педиатрии*. — 2007. — Т. 6, № 5. — С. 115–117.

ВЫВОДЫ

Клинико-функциональная оценка респираторной системы у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией на фоне ингаляционной терапии будесонидом за 6 месяцев катамнестического наблюдения дает нам основание сделать вывод о достаточно высокой эффективности, хорошей переносимости препарата и минимальных побочных явлениях на фоне его применения. Выявленные по данным бронхофонографического исследования изменения в высокочастотном диапазоне акустической работы дыхания при бронхолегочной дисплазии позволяют доказать наличие бронхиальной обструкции на ранних этапах ее формирования еще до возникновения клинических проявлений, оценить тяжесть течения болезни, проводить динамическое наблюдение за больным.

Недоношенные дети с бронхолегочной дисплазией после стационарного лечения и выписки нуждаются в дальнейшем наблюдении педиатра и пульмонолога, так как при отсутствии клинических проявлений (по данным бронхофонографического исследования) у них длительно сохраняются изменения в высокочастотном спектре БФГ, свидетельствующие о бронхиальной обструкции. Клиническая реализация бронхообструкции у детей с БЛД после 6 месяцев жизни наступает, как правило, на фоне ОРИ и требует повторных курсов небулайзерной терапии будесонидом.

Таким образом, внедрение в широкую практику неонатологов, педиатров и пульмонологов ингаляционного стероидного препарата — суспензии будесонида — в возрастной группе до 6 мес жизни при условии информированного согласия родителей и тщательного соблюдения техники и гигиены ингаляций является оправданным, а в ряде случаев — жизненно необходимым.