

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ У ДЕТЕЙ

Карлинская Е.С., Гриценко К.С., Яковлева А.В.

ГБОУ ВПО «Курский Государственный медицинский университет»

Минздрава России, Курск, Россия (305041, Курск, ул. К.Маркса 3)

Аннотация: В данном обзоре представлены современные методы терапии бронхолегочной дисплазии, их клиническая эффективность и исходы данного заболевания у детей.

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) — хроническое заболевание, развивающееся у недоношенных детей в связи с проведением искусственной вентиляции лёгких, имеющее в основе повреждение слаборазвитых бронхов и лёгких давлением, объёмом и кислородом высокой концентрации, и проявляющееся тахипноэ, диспноэ, гипоксемией, стойкими обструктивными нарушениями и характерными рентгенологическими изменениями. В основе этиологии БЛД лежат анатомическая и физиологическая незрелость лёгких недоношенного в совокупности с баротравмой и токсическим действием кислорода при ИВЛ. Определённую роль играют также такие факторы, как сопутствующие заболевания лёгких (например, болезнь гиалиновых мембран), врождённые пороки сердца, инфекции, отёк лёгких (в том числе, вследствие избыточной инфузионной терапии), лёгочная гипертензия, генетическая предрасположенность и гиповитаминозы А и Е.

Респираторная патология занимает ведущее место в структуре заболеваемости детей раннего возраста. На современном этапе в поле зрения неонатологов и детских пульмонологов все чаще оказываются пациенты с тяжелым поражением легких, как врожденного, так и приобретенного характера. Совершенствование неонатальной реанимации приводит к снижению смертности недоношенных детей, нуждающихся в респираторной поддержке при рождении, что сопровождается увеличением числа больных с бронхолегочной дисплазией (БЛД) в отделениях для новорожденных и недоношенных детей и в пульмонологических стационарах, что свидетельствует о высокой актуальности изученной проблемы и необходимости проведения ранней диагностики бронхолегочной дисплазии у детей.

Ключевые слова: педиатрия, бронхолегочная дисплазия, лечение, исходы, Будесонид, Паливизумаб, Курская область, дети.

CLINICAL EFFICACY OF THE TREATMENT OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN CHILDREN

Karlinskaya E.S., Gritsenko K.S., Yakovleva A.V.

Kursk State Medical University

Abstract: This review presents modern methods of treatment of bronchopulmonary dysplasia, their clinical efficacy and outcomes of this disease in children.

Bronchopulmonary dysplasia (BPD; formerly chronic lung disease of infancy) is a chronic lung disease in which premature infants, usually those who were treated with supplemental oxygen, require long-term oxygen. It is more common in infants with low birth weight and those who receive prolonged mechanical ventilation to treat respiratory distress syndrome (RDS). It results in significant morbidity and mortality. The definition of BPD has continued to evolve since then primarily due to changes in the population, such as more survivors at earlier gestational ages, and improved neonatal management including surfactant, antenatal glucocorticoid therapy, and less aggressive mechanical ventilation. Prolonged high oxygen delivery in premature infants causes necrotizing bronchiolitis and alveolar septal injury, with inflammation and scarring. This results in hypoxemia. Today, with the advent of surfactant therapy and high frequency ventilation and oxygen supplementation, infants with BPD experience much milder injury without necrotizing bronchiolitis or alveolar septal fibrosis. Instead, there are usually uniformly dilated acini with thin alveolar septa and little or no interstitial fibrosis. It develops most commonly in the first 4 weeks after birth.

Respiratory pathology takes the leading place in the structure of morbidity in young children. At the present stage in the field of view of neonatologists and pediatric pulmonologists are increasingly being patients with severe lung damage, both congenital and acquired character. Improving neonatal resuscitation leads to reduced mortality of preterm infants needing respiratory support at birth, which is accompanied by an increase in the number of patients with bronchopulmonary dysplasia (BPD) in neonatal or premature infants and in pulmonary hospitals, which indicates a high relevance of the studied problem and the need for early diagnosis of bronchopulmonary dysplasia in children.

Key words: pediatrics, bronchopulmonary dysplasia, treatment, outcomes, Budesonide, Palivizumab, Kursk region, children.

Введение: Бронхолегочная дисплазия (код в МКБ X P27.0) – это полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, в результате интенсивной терапии респираторного дистресс-синдрома и (или) пневмонии[2]. Протекает с преимущественным поражением бронхиол и паренхимы легких, развитием эмфиземы, фиброза и (или) нарушением репликации альвеол[4]; проявляется зависимостью от кислорода в возрасте 28 суток жизни и старше, бронхообструктивным синдромом и симптомами дыхательной недостаточности[7]; характеризуется специфическими рентгенографическими изменениями в первые месяцы жизни и регрессом клинических проявлений. БЛД на современном этапе развивается у 30% новорожденных детей, нуждающихся в ИВЛ[5]. Частота классической БЛД недоношенных составляет 85%, в то время как новая форма заболевания регистрируется у 15% больных[6]. Также отмечается значительное снижение смертности у детей с БЛД, составляющей 4,1% у детей первых трех месяцев жизни и 1,2-2,6% - в грудном возрасте[1].

Целью работы являлось выявить исходы БЛД, оценить эффективность проводившейся терапии у детей с бронхолегочной дисплазией в ОДКБ г.Курска, влияние на длительность ремиссии ИГКС, эффективность введения вакцины «Паливизумаб»: оценить фармакоэкономику БЛД у детей.

Материал и методы исследования: Оценка обострений БЛД производилась на основании выписных эпикризов из историй болезней пациентов, которые проходили обследование и лечение в III педиатрическом отделении Областной детской клинической больницы г. Курска. Далее наблюдение за данными пациентами проводилась в условиях приемного кабинета пульмонологического в ОДКБ.

Было проанализировано 14 выписных эпикризов из историй болезней с впервые установленным диагнозом, 40 осмотров пульмонолога в период неполной и полной ремиссии в условиях амбулаторного наблюдения. Исследование проводилось с помощью статистических методов, таких как статистическое исследование, анализ, распределение и группировка материалов статистического наблюдения.

Критериями включения в группу БЛД явились бронхолегочная дисплазия, возраст старше 1 мес. и до 3 лет, с длительностью болезни от 1 месяца до 2-х лет.

Критериями исключения из основной группы БЛД явились возраст меньше 1 мес., независимость от кислорода в возрасте 28 сут. жизни, наличие других хронических заболеваний легких (БА, муковисцидоз).

Критерии диагноза БЛД включали в себя ИВЛ на первой неделе жизни и/или респираторную терапию с постоянным положительным давлением в дыхательных путях через носовые катетеры (НСРАР); терапию кислородом более 21% в возрасте 28 дней и старше; дыхательную недостаточность, БОС в возрасте 28 дней и старше; специфические рентгенографические изменения. Диагноз классической формы БЛД недоношенных устанавливался недоношенным детям с РДС новорожденных, находившимся на ИВЛ с «жесткими параметрами» ($FiO_2 >40\%$, высокое PIP) и с отсутствием профилактики РДС препаратами сурфактанта; гиперинфляцией, лентообразными уплотнениями, фиброзными изменениями на рентгенограмме органов грудной клетки (РГК). Диагноз новой формы БЛД недоношенных устанавливался недоношенным детям с гестационным возрастом (ГВ) менее 32 недель, отсутствием ИВЛ с «жесткими параметрами» в анамнезе, у которых применялся сурфактант, а на РГК выявлялось равномерное затемнение («затуманенность»), негетогенность легочной ткани с мелкими или более крупными уплотнениями при отсутствии или невыраженности гиперинфляции. Диагноз БЛД доношенных в данном исследовании никому не выставлен, в связи отсутствием детей рожденных в срок с диагнозом БЛД

Оценка тяжести БЛД проводилась в соответствии с анамнестическими, клиническими и рентгенологическими критериями тяжести заболевания, представленными в отечественной рабочей Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей.

До поступления в стационар диагноз БЛД был установлен у 13 (92,8%) детей, у 1 (7,2%) ребенка диагноз был установлен на II этапе выхаживания.

Обследование находящихся под наблюдением детей включало изучение данных анамнеза, оценку физического развития, данных объективного осмотра, общий клинический и биохимический анализы крови с определением содержания общего белка, С-реактивного белка (CRP), электролитов (K, Na, Cl), активности ферментов – щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АсТ), аланинаминотрансферазы (АлТ), проведение прокальцитонинового теста для определения островоспалительного процесса.

Всем детям во время обострения проводилось исследование газов крови и КОС с определением PaO_2 , $PaCO_2$, SaO_2 , pH, BE в артериализированной капиллярной крови. У всех детей, вне зависимости от тяжести заболевания и кислородозависимости в стационаре проводилось круглосуточное транскутанное мониторирование SaO_2 , также на приеме у пульмонолога оценивалась сатурация.

Всем больным БЛД проводилась рентгенография органов грудной клетки в прямой и, по показаниям, в боковой проекции. В динамике анализировалась выраженность рентгенологических признаков заболевания, наличие пневмонической инфильтрации, тимомегалии. При оценке рентгенограмм органов грудной клетки у детей с БЛД первого года жизни использовалась балльная шкала D. K. Edwards (1979).

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выполнено всем больным для определения гемодинамически значимых пороков сердца и наличия легочной гипертензии. ЭхоКГ является основным неинвазивным методом ранней диагностики ЛГ.

Диагнозы перинатальных поражений нервной системы у новорожденных и их исходов в возрасте до 1 года, ретинопатии недоношенных были унифицированы в соответствии с классификациями, утвержденными Российской Ассоциацией Специалистов Перинатальной Медицины.

Результаты исследования: Проведенный в рамках исследования анализ клинической эффективности базисной терапии Будесонидом показал, что ее назначение сопровождалось достоверной положительной динамикой всех клинических проявлений заболевания, приводило к снижению числа обострений и госпитализаций, койко-дня, уменьшению степени выраженности гиперинфляции и фиброзных изменений в легких на РГК, уменьшению выраженности гипоксемии (таб. 1).

Таблица 1. Клиническая эффективность применения Будесонида

Показатели	Исходно	После терапии ИКС
Клинические симптомы, абс.ч, %		
Тахипноэ	14 (100%)	4(28,5)
Одышка	14 (100%)	4(28,5)
Бронхообструктивный синдром	14 (100%)	4(28,5)

Рентгенологические симптомы абс.ч %		
Признаки гиперинфляции	6 (42,8%)	1(7,1%)
Фиброз/интерстициальные изменения	4 (28,5%)	0

На основании полученных результатов количество обострений на фоне терапии ингаляционными ГКС, у детей получавших ингаляции вне и в период обострения заболевания от начала наблюдения было снижено у 71,4% больных.

На амбулаторном этапе выхаживания все 14 детей, после выписки из стационара, получали базисную противовоспалительную терапию ИГКС (пульмикорт). Из 14 детей постоянно получали 9 (64,3%) и прерывисто 5 (35,7%). Из 9 детей получавших базисную терапию у 4 заболевание характеризовалось тяжелым течением; из этих 4-х детей - 3 с классической формой БЛД и 1 ребенок с новой формой БЛД.

Модификация течения БЛД на фоне базисной терапии Будесонидом заключается в снижении тяжести течения заболевания у 72,5%. Частота нетяжелых преходящих побочных эффектов у больных БЛД, находящихся на базисной противовоспалительной терапии Будесонидом, составляет 42% (орофарингеальный кандидоз).

Двум детям из 14 проводилась пассивная иммунизация против РСВ-инфекции в НИЦЗД РАМН вакциной паливизумаб. Это недоношенные дети из двойни, от 2-х преждевременных родов на сроке 28нед, весом 1280г, длиной 39см. У обоих классическая форма БЛД, один с ребенком с тяжелым течением заболевания, у второго – среднетяжелое течение заболевания. Оба ребенка относились к группе риска заражения РСВ-инфекцией. Ребенку с тяжелым течением БЛД введены 2 вакцины Паливизумаб, и второму, со среднетяжелым течением соответственно, была введена 1 вакцина.

В процессе проведения пассивной иммунизации против РСВ-инфекции и после его окончания у детей с ремиссией БЛД, отсутствием в анамнезе данных об эпизодах бронхообструкции обострений заболевания не отмечалось.

Хотя достоверность полученных результатов в нашем случае подтвердить невозможно в связи с малым размером выборки, тем не менее, можно отметить положительное влияние паливизумаба на течение бронхолегочной дисплазии и на частоту острых респираторных.

Фармакоэкономический анализ структуры прямых медицинских затрат у детей первых 3-х лет жизни, показал, что они составили 1 698 000руб. Включение в терапию

Будесонида сопровождалось перераспределением затрат. При увеличении затрат на базисную лекарственную терапию, консультации пульмонолога и обследования на амбулаторном этапе отмечалось снижение затрат на симптоматическую лекарственную терапию, оказываемую в основном в условиях стационара, госпитализации, обследования, применение вакцинопрофилактики RSV-инфекции, консультации педиатра на амбулаторном этапе, вызовы СМП.

Базисная терапия Будесонидом у младенцев с БЛД фармакоэкономически обоснованна, так как она ведет к снижению частоты обострений, требующих госпитализации, перераспределению прямых медицинских затрат[3].

Исходы заболевания, в качестве которых рассматриваются клиническое выздоровление, рецидивирующий бронхит, хронический бронхит, ОБ, локальный пневмосклероз, расценивались к моменту достижения детьми с БЛД трехлетнего возраста, так как в настоящее время диагноз БЛД устанавливается у детей до 3 лет[6]. По нашим данным основным исходом БЛД к трехлетнему возрасту на основании катамнеза, известного для 3 детей, является клиническое выздоровление 66,6% - у двух детей и рецидивирующий бронхит 33,3% - у 1 ребенка. Развитие хронического бронхита/ОБ вероятнее всего связано с тяжелым течением БЛД у одного ребенка.

Заключение:

1. Базисная терапия БЛД у детей первых трех лет жизни Будесонидом эффективна и безопасна, так как она приводит к достоверной положительной динамике всех клинических проявлений заболевания, к снижению среднего числа обострений, к уменьшению выраженности гипоксемии; модифицирует течение заболевания. Модификация течения БЛД на фоне базисной терапии Будесонидом заключается в снижении тяжести течения заболевания у 72,5%. Частота нетяжелых преходящих побочных эффектов у больных БЛД, находящихся на базисной противовоспалительной терапии Будесонидом, составляет 42%(орофарингеальный кандидоз), которые легко купируются при ежедневной обработке слизистой ротовой полости раствором хлоргексидина.

2. Базисная терапия Будесонидом у младенцев с БЛД фармакоэкономически обоснованна, так как она ведет к снижению частоты обострений, требующих госпитализации, перераспределению прямых медицинских затрат. Перераспределение прямых медицинских затрат у больных с БЛД, получающих базисную терапию

Будесонидом, заключается в уменьшении затрат на консультации педиатра на амбулаторном этапе, вызовы скорой медицинской помощи, госпитализации, симптоматическую лекарственную терапию и обследования в условиях стационара и в увеличении затрат на базисную лекарственную терапию, консультации пульмонолога и обследования на амбулаторном этапе.

3. Проведение сезонной вакцинопрофилактики RSV-инфекции вакциной паливизумаб значительно снижает частоту обострений БЛД, и приводит более благоприятному течению заболевания.

4. Перераспределение прямых медицинских затрат у больных с БЛД, получающих базисную терапию Будесонидом, заключается в уменьшении затрат на консультации педиатра на амбулаторном этапе, вызовы скорой медицинской помощи, госпитализации, симптоматическую лекарственную терапию и обследования в условиях стационара и в увеличении затрат на базисную лекарственную терапию, консультации пульмонолога и обследования на амбулаторном этапе.

Список литературы

1. Авдеев С. Н. Небулайзерная терапия суспензией Пульмикорта: место в лечении заболеваний дыхательных путей. — М., 2004. — 58 с.
2. Балашова Е. Д. Эффективность ингаляционных р2-агонистов и глюкокортикостероидов при бронхообструктивном синдроме у новорожденных детей с «ИВЛ-ассоциированной» пневмонией и бронхолегочной дисплазией: автореф. дисс. .к.м.н.- М., 2008. — 27 с.
3. Богданова А. В. Диагностика, клинические особенности и лечение бронхолегочной дисплазии у детей. // Болезни органов дыхания. Клиника и лечение. Избранные лекции. / Под ред. А. Н. Кокосова. — СПб.: Лань, 1999. С. 48-57
4. Волков И. К. Хроническая обструктивная болезнь легких — взгляд педиатра. // Хроническая обструктивная болезнь легких. (Серия монографий Российского респираторного общества). / Под ред. А. Г. Чучалина М.: Атмосфера, 2008. - С. 558-567.
5. Володин Н. Н., Левадная А. В., НоЛатр и. и др. Функциональное состояние коры надпочечников у недоношенных детей с бронхолегочной дисплазией. // Вопр. практической педиатрии. — 2008. Т. 3, №5. — С. 14-15.
6. Воробьев П. А., Авксентьева М. В., Юрьев А. С. И др. Клинико-экономический анализ. М.: Ньюдиамед, 2004. — 404 с.
7. Гребенников В. А., Гаркуша В. Е., Геппе Н. А. Оценка эффективности ингаляций будесонида, применяемого для профилактики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с различным гестационным возрастом. // Пульмонология. — 2007. №4. — С. 7-11.