

*В.А.Гребенников, В.Е.Гаркуша, Н.А.Генне*

## Оценка эффективности ингаляций будесонида, применяемого для профилактики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей с различным гестационным возрастом

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, г. Москва

*V.A.Grebennikov, V.E.Garkusha, N.A.Gheppae*

## Efficacy of budesonide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature newborns with different gestation age

### Summary

Prematurely born children with severe respiratory distress-syndrome are at risk of bronchopulmonary dysplasia (BPD) development. Treatment of BPD is extremely difficult and sometimes non-effective; therefore, prevention of this disease is an actual problem. Efficacy of budesonide for BPD prevention in comparison to children not treated with this drug has been proven in recent studies but its action differed according to the gestation age and body weight. The present study was aimed to compare efficacy of inhaled budesonide in newborns with various gestation ages. To evaluate the efficacy of the therapy, all the children involved in the study were divided into 2 groups: 18 children with the body weight >1500 g and gestation age of > 31 weeks (the 1st group) and 21 children with the body weight < 1500 g and the gestation age of > 30 weeks (the 2nd group). Budesonide was given via a nebulizer 400 µg b.i.d. for 15 days. We assessed FiO<sub>2</sub> in the gas mixture, maximal pressure within mechanical ventilation, the mean pressure in the airways, index of the lung injury, dynamical extension of the chest — lung system. The systemic haemodynamics, carbohydrate metabolism, length of mechanical ventilation and of oxygen therapy, and number of complications were also evaluated. The study demonstrated that inhaled budesonide as a preventive measure against BPD was the most effective in premature newborns with gestation age of < 30 weeks. This drug has not affected the systemic haemodynamics nor carbohydrate metabolism. As a result, number of pulmonary complications and time of treatment in the ICU were reduced.

### Резюме

В процессе лечения тяжелого респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей всегда существует риск развития бронхолегочной дисплазии (БЛД). Лечение БЛД крайне сложно и не всегда эффективно, поэтому актуальной остается проблема профилактики этого серьезного заболевания. Ранее проведенные исследования показали эффективность будесонида, применяемого для профилактики БЛД у детей, по сравнению с пациентами, у которых он не использовался. Однако его действие было различным в зависимости от гестационного возраста и массы тела. Поэтому целью исследования явилось сравнение эффективности ингаляций будесонида у новорожденных с различным гестационным возрастом. Для оценки эффективности проводимой терапии все дети, получающие будесонид, были разбиты на 2 группы. Первая включала 18 детей с массой тела более 1 500 г и гестационным возрастом более 31 нед., 2-я — 21 ребенка с массой тела менее 1 500 г и гестационным возрастом менее 30 нед. Будесонид вводился ингаляционно через небулайзер в дозе 400 мкг/кг дважды в день в течение 15 дней. Исследовались динамика фракционного содержания O<sub>2</sub> в газовой смеси, максимального давления, создаваемого аппаратом ИВЛ, значения среднего давления в дыхательных путях, индекс повреждения легких, динамическая растяжимость системы "грудная клетка — легкие". Оценивались системная гемодинамика, углеводный обмен, длительность ИВЛ и оксигенотерапии, количество осложнений.

В процессе лечения тяжелого респираторного дистресс-синдрома (РДС) у недоношенных детей с использованием искусственной вентиляции легких (ИВЛ) всегда существует риск развития бронхолегочной дисплазии (БЛД). Он возрастает с уменьшением массы тела и гестационного возраста [1].

Известно, что основную роль в формировании БЛД играют незрелость легочной ткани, особенности строения бронхиального дерева, дефицит сурфактанта, баротравма, воспаление, развивающееся в процессе ИВЛ в бронхолегочной системе [1–4]. Лечение БЛД крайне затруднительно и не всегда эффективно, поэтому актуальной остается проблема профилактики этого серьезного заболевания [5–7]. Однако ни совершенствование методов ИВЛ и интенсивной терапии, ни введение экзогенного сур-

фактанта не позволяют избежать риска его развития, который остается достаточно высоким [1, 2, 8].

Учитывая, что в патогенезе БЛД решающее значение отводят незрелости легочной ткани и чрезмерному образованию перекисных соединений на фоне недостаточной активности системы антиоксидантной защиты, одним из основных направлений в профилактике этого заболевания является применение глюкокортикоидов (ГК). Однако при их парентеральном введении отмечаются выраженные побочные эффекты: системная артериальная гипертензия, гипертрофия желудочков сердца, нередко протекающая с клапанной дисфункцией, интолерантность к глюкозе, гипервозбудимость, ухудшение иммунного статуса, язвенно-некротический энтероколит с возможной перфорацией кишечника, супрессия функции

надпочечников, развитие перивентрикулярной лейкомаляции, нарушение роста серого вещества головного мозга [5, 6, 9]. Поэтому в настоящее время применение дексаметазона для профилактики БЛД считается противопоказанным [10–12].

В последние годы большой интерес вызывают ингаляционные глюкокортикоиды (иГК), потому что благодаря низкой абсорбции они не обладают существенной системной активностью. Ранее проведенные исследования показали эффективность будесонида, применяемого у детей для профилактики БЛД, по сравнению с группой, в которой он не использовался. Однако его действие у больных было различным в зависимости от гестационного возраста и массы тела [13].

Цель настоящего исследования — сравнение эффективности ингаляций будесонида у новорожденных с различным гестационным возрастом. В соответствии с целью были поставлены задачи:

- 1) определить влияние ингаляций будесонида на состояние легочного газообмена у новорожденных с различным гестационным возрастом;
- 2) оценить влияние будесонида на частоту развития осложнений;
- 3) выявить наличие или отсутствие побочных эффектов и осложнений при ингаляциях будесонида в дозе 400 мкг/кг 2 р/день.

## Материалы и методы

Под динамическим наблюдением находились 39 недоношенных детей, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных детей клиники акушерства и гинекологии ММА им. И.М.Сеченова с тяжелым РДС, потребовавшим ИВЛ в первые часы жизни.

Критериями включения в группу наблюдения были:

- 1) гестационный возраст < 34 нед.;
- 2) постнатальный возраст < 48 ч;
- 3)  $FiO_2 > 0,4$ .

Критерии исключения:

- 1) несовместимость хотя бы одному вышеизложенному критерию включения;
- 2) врожденные пороки развития;
- 3) признаки внутриутробной инфекции.

Для оценки эффективности проводимой терапии все дети, получающие будесонид, были разбиты на 2 группы. В 1-ю вошли 18 детей с массой тела более 1 500 г и гестационным возрастом более 31 нед., 2-я состояла из 21 ребенка с массой тела менее 1 500 г и гестационным возрастом менее 30 нед. Будесонид вводился ингаляционно через небулайзер *Cirus (Intersurgical, Великобритания)* в дозе 400 мкг/кг 2 р/день в течение 15 дней (табл. 1).

Из табл. 1 видно, что в 1-й и 2-й группах сравнения гестационный возраст колебался от 27 до 34 нед., а масса тела при рождении — от 740 г до 2 280 г. Мальчиков было около 65 %, девочек — около 35 %.

**Таблица 1**  
**Основные характеристики клинических групп сравнения по раннему применению будесонида**

Показатели	1-я группа		2-я группа		
	абс.	%	абс.	%	
Гестационный возраст, нед.	32,75 ± 0,71		29,4 ± 0,61		
Масса тела при рождении, г	1 504,69 ± 225,5		1 173,66 ± 216,6		
Пол:	мужской	11	61	14	67
	женский	7	38	7	33
Апгар 1 мин, $M \pm m$	4,6 ± 1,75		4,1 ± 1,07		
Апгар 5 мин, $M \pm m$	6,2 ± 0,46		5,3 ± 0,55		
Количество матерей, получивших стероиды антенатально	8	44	9	42	
Возраст при поступлении в отделение реанимации, мин	13,4 ± 0,11		12,35 ± 0,12		

Оценка по шкале Апгар колебалась на 1 мин от 2 до 6 баллов, на 5 мин — от 6 до 7 баллов. Оценку на 5 мин ставили детям, которые не нуждались в интубации. Возраст при поступлении в отделение реанимации был не более 15 мин. В 40 % случаев матерям вводились стероиды с целью профилактики развития РДС. Возраст к началу ИВЛ составлял от 1 до 185 мин.

При поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии всем детям проводился мониторинг витальных функций. С помощью монитора пациента записывались показатели частоты сердечных сокращений во 2-м стандартном отведении, частоты дыханий, артериального давления систолического, среднего и диастолического неинвазивным методом, температуры тела, насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (методом пульсоксиметрии). Определялись кислотно-основное состояние и газы артериализованной крови микрометодом Аст-рупа. Посредством аппарата механики дыхания *Cosmo plus* устанавливались динамический комплайнс ( $C_{dyn}$ ), сопротивление в дыхательных путях на выдохе ( $RAW_e$ ) и вдохе ( $RAW_i$ ), среднее давление в дыхательных путях ( $MAP$ ), объем выдоха ( $V_{te}$ ) и вдоха ( $V_{ti}$ ). 4. Фиксировалось давление создаваемое аппаратом ИВЛ на вдохе ( $P_{in}$ ) и выдохе ( $P_{exp}$ ), время вдоха ( $T_{in}$ ), концентрация кислорода во вдыхаемой смеси ( $FiO_2$ ). Для оценки эффективности оксигенации определяли индекс повреждения легких (ИПЛ), который рассчитывали по формуле:

$$ИПЛ = (MAP \times FiO_2 \times 100 \%) / PaO_2,$$

где  $MAP$  — среднее давление в дыхательных путях (см вод. ст.),  $FiO_2$  — концентрация кислорода во вдыхаемой смеси,  $PaO_2$  — парциальное напряжение кислорода в артериализированной капиллярной крови (мм рт. ст.).

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки проводили в 1-й день, на 2-е, 3-и, 5-е, 10-е, 14-е и 28-е сут. Также определялся уровень сахара крови.

Параметры регистрировались до начала применения препаратов, через 12, 24, 48, 72, 96 и 120 ч после введения.

Всем детям проводилось однотипное лечение. ИВЛ выполняли таймциклическими респираторами с регулируемым давлением в соответствии с едиными протоколами Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ), принятыми в отделении.

Статистическая обработка результатов проведена при помощи пакета прикладных программ *Statistica for Windows, Release 5.5. StatSoft Inc.* Вычислялись средняя арифметическая ( $M$ ), ошибка средней величины ( $m$ ), стандартное отклонение ( $SD$ ). Все численные данные представлены как  $M \pm m$ . Применяли  $t$ -критерий Стьюдента при известном числе наблюдений. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ . Анализ зависимостей между изучаемыми признаками осуществляли с помощью метода регрессивного анализа и вычисления коэффициента корреляции ( $r$ ).

## Результаты и обсуждение

Анализируя показатели фракционной концентрации кислорода во вдыхаемой смеси ( $FiO_2$ ) мы отметили, что уже через 12 ч после введения будесонида у пациентов обеих групп отмечается достоверное снижение  $FiO_2$  с 0,9 до 0,71 в 1-й группе и с 0,91 до 0,73 во 2-й группе ( $p < 0,01$ ). У 8 детей (44 %) 1-й группы и у 6 детей (28 %) 2-й группы  $FiO_2$  достигала 0,4 к 72-му ч наблюдения. Достоверные различия между группа-

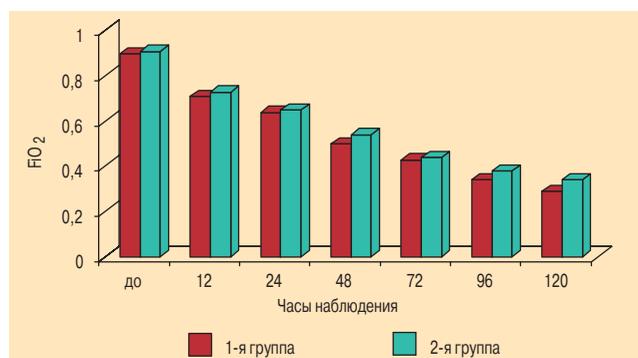


Рис. 1. Динамика фракционного содержания  $O_2$  в газовой смеси у детей в группах сравнения  
Примечание: \* —  $p > 0,05$ .

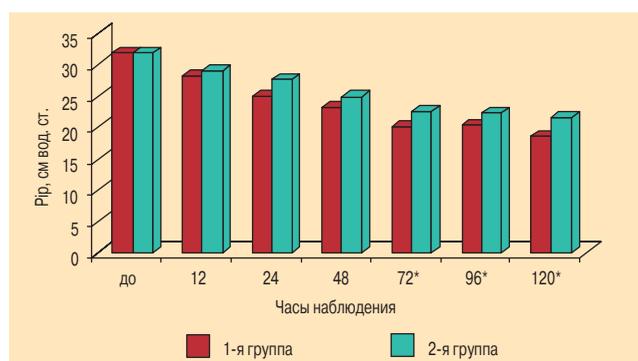


Рис. 2. Динамика максимального давления, создаваемого аппаратом ИВЛ на вдохе у детей в группах сравнения  
Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

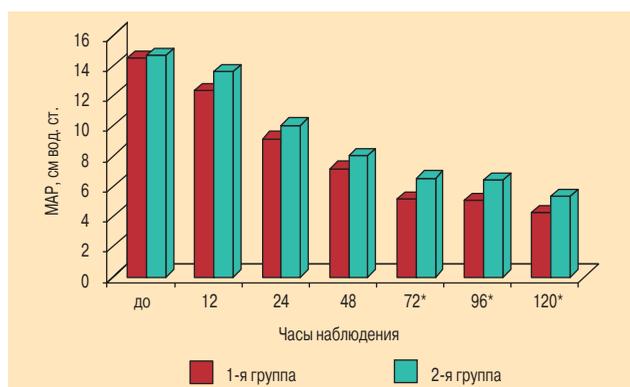


Рис. 3. Динамика значений среднего давления в дыхательных путях у пациентов в группах сравнения  
Примечание: \* —  $p < 0,05$ .

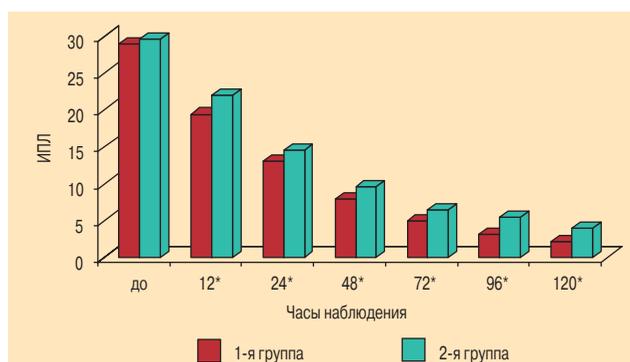


Рис. 4. Динамика значений индекса повреждения легких у детей в группах сравнения  
Примечание: \* —  $p < 0,01$ .

ми сравнения не выявлены. Динамика изменений представлена на рис. 1.

Наряду со снижением  $FiO_2$  через 12 ч после применения будесонида у детей 1-й и 2-й групп отмечалось достоверное снижение максимального давления, создаваемого аппаратом ИВЛ на вдохе ( $P_{ip}$ ) по сравнению с исходными значениями. Достоверных изменений между группами не было до 48 ч. Начиная с 72 ч в подгруппах прослеживается достоверная разница показателей ( $p < 0,01$ ). Динамика изменений представлена на рис. 2.

Уже через 12 ч после применения будесонида отмечается достоверное снижение показателей MAP по сравнению с исходными данными у детей 1-й группы и через 24 ч — у детей 2-й группы. Разница между группами становится значимой только через 72 ч. Динамика изменений представлена на рис. 3.

Кроме того, изменялся индекс повреждения легких (ИПЛ). Достоверная разница по сравнению с исходными данными начала прослеживаться через 12 ч у большинства детей в обеих подгруппах ( $p < 0,01$ ). Разница в группах сравнения также была достоверной через 12 ч после использования будесонида ( $p < 0,01$ ). Данные представлены на рис. 4.

Функциональное состояние бронхолегочной оценивали по динамической растяжимости ( $C_{dyn}$ ) системы "грудная клетка — легкие" (рис. 5). Было обнаружено, что  $C_{dyn}$  достоверно нарастала по

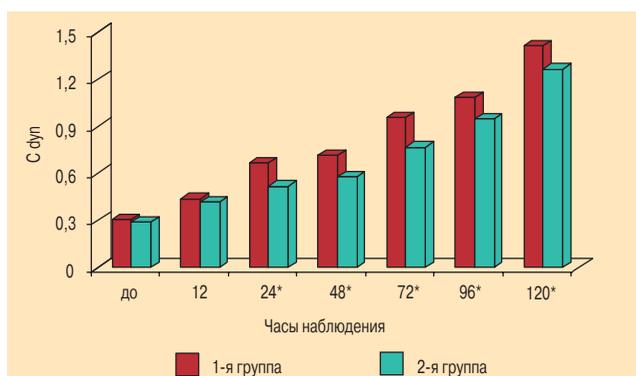


Рис. 5. Показатели динамической растяжимости системы "грудная клетка — легкие"  
Примечание: \* —  $p < 0,01$ .

сравнению с исходными данными к 24 ч от начала введения препарата в среднем на 54 % у детей в 1-й группе и на 55 % — во 2-й. Достоверная разница показателей между подгруппами отмечалась через 24 ч от начала терапии ( $p < 0,01$ ).

Для определения побочных эффектов будесонида исследовали показатели среднего артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и уровень глюкозы крови. В результате было обнаружено, что через 12 ч в обеих группах отмечено достоверное повышение среднего АД, не превышающее возрастную норму. Данные изменения мы рассматривали как следствие улучшения показателей витальных функций. В последующие часы наблюдения АД также соответствовало возрасту. Достоверные различия между группами не выявлены. Показатели ЧСС и уровень глюкозы крови в обеих группах также были на уровне возрастной нормы, достоверных различий не имели и не требовали специальной корригирующей терапии.

Потенциальная польза применения будесонида при тяжелом течении РДС основана на способности препарата стабилизировать клеточные мембраны, повышать продукцию сурфактанта, ингибировать синтез простагландинов и лейкотриенов, понижать лейкоцитарную инфильтрацию легких и тормозить образование нейтрофильных агрегатов, повышать  $\beta$ -адренергическую активность, уменьшать отек легких и слизистой оболочки бронхов [6]. Все это приводит к нормализации вентиляционно-перфузионных отношений и позволяет в более короткие сроки снизить  $FiO_2$  до уровня  $< 0,4$ , уменьшить длительность ИВЛ и оксигенотерапии, сократить количество осложнений (табл. 2, 3).

Таблица 2  
Сроки достижения  $FiO_2 < 0,4$ , продолжительность ИВЛ и оксигенотерапии у детей в 1-й и 2-й группах

Показатели	1-я группа (n = 18)	2-я группа (n = 21)	p
Общая длительность ИВЛ, сут	10,1 ± 3,41	19,3 ± 3,02	< 0,05
Общая длительность оксигенотерапии, сут	14,9 ± 1,62	23,5 ± 1,79	< 0,01
Сроки достижения $FiO_2 < 0,4$ , ч	80,16 ± 1,55	93,04 ± 1,27	< 0,01

Таблица 3  
Частота развития осложнений ИВЛ у детей в 1-й и 2-й группах

Осложнения ИВЛ	1-я группа (n = 18)	2-я группа (n = 21)
Пневмоторакс, %		1–5,6
Пневмомедиастинум, %		1–4,8
Интерстициальная эмфизема, %	1–11	1–5,6
БЛД, %		2–9,5

Таким образом, ингаляционно вводимый будесонид, примененный с целью профилактики БЛД, оказался наиболее эффективен у недоношенных детей с гестационным возрастом более 30 нед. Кроме того, было установлено, что данный препарат не оказывает влияния на системную гемодинамику и углеводный обмен. В итоге удалось снизить количество легочных осложнений и время пребывания в отделении интенсивной терапии.

## Заключение

1. Эффект ингаляций будесонида оказался выше в группе новорожденных с гестационным возрастом более 30 нед., что проявлялось достоверно более быстрым улучшением показателей механики дыхания и легочного газообмена.
2. Применение будесонида у недоношенных детей с РДС позволяет сократить длительность ИВЛ, частоту развития легочных осложнений и время пребывания в отделении интенсивной терапии.
3. Профилактическое применение будесонида у новорожденных с РДС позволяет уменьшить количество осложнений, сократить продолжительность ИВЛ и оксигенотерапии, уменьшить длительность пребывания в отделении реанимации.

## Литература

1. Abman S.H., Grothius J.R. Pathophysiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Clin. N. Am.* 1994; 41 (2): 277–315.
2. Дементьева Г.М., Кешишян Е.С. Осложнения при проведении ИВЛ у новорожденных детей. Клиника. Лечение: Пособие для врачей. М.; 1996.
3. Dorm S.M., Sinha S.K. Management of bronchopulmonary dysplasia using pressure support ventilation. *Pediatr. Res.* 1996; 39: 331.
4. Fenton A.C., Annich G., Mason E. Chronic lung disease following neonatal ventilation. I. Incidence in two geographically defined populations. *Pediatr. pulmonol.* 1996; 21 (1): 20–23.
5. Cole C.H. Postnatal glucocorticosteroid therapy for treatment and prevention of neonatal chronic lung disease. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 2000; 9: 53–67.
6. Cole C.H. Inhaled glucocorticoid therapy in infants at risk for neonatal chronic lung disease. *J. Asthma* 2000; 37: 533–543.
7. Halliday H.L. Clinical trials of postnatal corticosteroids: inhaled and systemic. *Biol. Neonate* 1999; 76 (suppl 1): 29–40.

8. *Barrington K.J.* The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in preterm infant: a systematic review of RCTs. *BMC Pediatr.* 2001; 1 (1): 1–14.
9. *Kovacs L., Davis G.M., Faucher D., Papageorgiou A.* Efficacy of sequential early systemic and inhaled corticosteroid therapy in the prevention of chronic lung disease of prematurity. *Acta Paediatr* 1998; 87: 792–798.
10. *Greenough A.* Chronic lung disease of prematurity prevention by inhaled corticosteroids. *Lancet* 1999; 354: 266–267.
11. *Halliday H.L., Patterson C.C., Halahakoon C.W.N.L.* 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; 107: 232–240.
12. *Jonsson B., Eriksson M., Soder O. et al.* Budesonide delivered by dosimetric jet nebulization to preterm very low birthweight infants at high risk for development of chronic lung disease. *Acta Paediatr.* 2000; 89: 1449–1455.
13. *Гребенников В.А., Гаркуша В.Е., Сувальская Н.А.* Применение пульмикорта для профилактики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. *Вестн. интенсивн. тер.* 2006; 6: 10–12.

Поступила 20.06.07

© Коллектив авторов, 2007

УДК616.233/24-007.17-053.32-085.234.032.23

В конце июля в г. Верхняя Пышма (Свердловская область) вспыхнула эпидемия пневмонии, вызванная бактерией *Legionella pneumophila*. Первые случаи подобного заболевания были зафиксированы 30 лет назад в США. Очагом распространения инфекции в Свердловской области, по данным местного Роспотребнадзора, стала система городского горячего водоснабжения, в которой произошел застой во время испытаний трубопровода, так называемой опрессовки. Первые больные с диагнозом "пневмония" попали в ЦГБ г. Верхняя Пышма 19 июля, за несколько дней количество госпитализированных с подозрением на это опасное заболевание составило около 200 человек. В работе штаба, созданного для расследования причин происшествия, и его ликвидации, приняли участие чиновники областного министерства и здравоохранения и Роспотребнадзора, а также чиновники и эксперты Минздравсоцразвития РФ, в том числе главный терапевт РФ А.Г.Чучалин. В результате активных действий был выявлен возбудитель эпидемии и отлажена система медицинских мероприятий по оказанию помощи пострадавшим.

Уважаемый Александр Григорьевич!

Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации выражает Вам благодарность за своевременную помощь и активное участие в мероприятиях по ликвидации вспышки острой пневмонии в г. Верхняя Пышма Свердловской области, вызванной возбудителем *Legionella pneumophila*, а также за большую методическую работу, проведенную с медицинскими работниками области по вопросам диагностики пневмонии и тактики ведения больных с данным диагнозом.

С уважением,  
Заместитель министра Р.А.Хальфин