

С.А. Царькова, Е.А. Шмакова, Ф.Д. Вансов

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕБУЛАЙЗЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ОКАЗАНИИ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С СИНДРОМОМ ОСТРОЙ ОБСТРУКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Уральская государственная медицинская академия,
Городская клиническая больница № 40,
МУ «Станция скорой медицинской помощи»

Острая обструкция дыхательных путей (ООДП) у детей характерна для большой группы заболеваний/состояний, имеющих разную анатомическую локализацию [1]. Наиболее частым проявлением обструкции верхних экстрагортальных дыхательных путей у детей до 3-х лет является стенозирующий ларинготрахеит (СЛТ). Обструкция нижних дыхательных путей, клинически реализующаяся бронхообструктивным синдромом, характерна для бронхиальной астмы (БА) и нередко возникает остро на фоне респираторной вирусной инфекции.

В патогенезе БА основное место принадлежит процессу воспаления слизистых бронхов, и БА рассматривается как хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей (GINA, 2002). Острый стеноз гортани, возникающий при СЛТ, обусловлен отекотворением вследствие развития воспаления. То есть, воспаление играет ведущую роль в генезе формирования БА и СЛТ.

Глюкокортикостероиды (ГКС) являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами, используемыми в терапии БА [2, 3].

Большая часть детей с СЛТ выздоравливает без специального лечения, но 15% больных требуют госпитализации и среди них 5% детей может потребоваться интубация [4]. При лечении СЛТ у детей традиционная ингаляционная терапия не является доказательно эффективной. Введение системных глюкокортикостероидов (СГС) парентерально и внутрь в условиях стационарного лечения обнаружило достаточную эффективность у детей со среднетяжелой и тяжелой формой СЛТ [5]. Однако терапия СГС сопряжена с целым рядом побочных эффектов.

Ингаляционные ГКС (иГКС), более безопасные по сравнению с системными, относятся к препаратам первой линии при всех формах хронической персистирующей БА и остро развившимся СЛТ у детей [2, 3, 4]. Эффективным средством доставки иГКС в дыхательные пути являются небулайзеры. Достоинства небулайзерной терапии у детей заключаются в возможности доставки большей дозы препарата, введении лекарственных средств пациентам любого возраста, так как не требуется выполнения процедуры форсированного вдоха и синхронизации ее с движением руки.

В России для небулизации доступен только один иГКС – будесонид (суспензия Пульмикорта). Высокая эффективность и безопасность терапии небулизированным Пульмикортом при БА у детей представлена в обзоре Н.А. Гелсп [6].

По результатам использования Пульмикорта для купирования острого стеноза гортани у детей в России имеются единичные публикации [7, 8]. Заслуживает внимания мета-анализ 8 рандомизированных плацебо контролируемых исследований, включающих 527 детей, получавших Пульмикорт при среднетяжелой и тяжелой формах СЛТ на догоспитальном этапе [4]. Результаты исследования продемонстрировали быстрый клинический эффект и предотвращение госпитализации. Из каждых 3-8 детей, получавших Пульмикорт на этапе скорой помощи, только один ребенок нуждался в госпитализации.

Как и другие иГКС, будесонид обладает слабым тормозящим эффектом на многие клетки воспаления, высоким местным противовоспалительным действием, уменьшает сосудистую проницаемость и отек дыхательных путей [9]. В отличие от других иГКС будесонид обладает уникальной способностью обратно связываться внутри клетки с жирными кислотами. Со временем под влиянием внутриклеточных липид будесонид медленно высвобождается и вновь обретает возможность взаимодействовать с рецепторами, таким образом обеспечивая продленный противовоспалительный эффект [10]. Описанные свойства будесонида (Пульмикорта) позволяют обоснованно использовать его для лечения БА и СЛТ у детей. Настоящая статья посвящена вопросам применения небулизированного Пульмикорта у детей, больных БА и СЛТ.

В 2001 г. в Екатеринбурге разработана и внедрена программа единой этапной системы оказания неотложной помощи детям с СЛТ и обострением БА, предусматривающая последовательное применение небулизированного Пульмикорта-суспензии и бронхоспазмолитических препаратов быстрого действия на догоспитальном и госпитальном этапах.

Реализация программы осуществлялась в несколько этапов (организационный, обучающий, клинический, терапевтический, аналитический).

На организационном этапе проведено оснащение педиатрических бригад скорой медицинской помощи (СМП) и стационаров небулайзерами и необходимым количеством растворов для небулизации. Обучающий этап включал лекционный курс и практические занятия с врачами СМП и стационара по преимуществам применения небулайзерной терапии в лечении органов дыхания и клинической значимости применения Пульмикорта для купирования ООДП у детей.

Клинический этап заключался в оценке симптомов ООДП в баллах врачами СМП и стационара для организации единого подхода к оценке степени тяжести ООДП у детей. Результаты балльной оценки симптомов ООДП заносились в единую карту динамического наблюдения за больным на этапах госпитализации.

Терапевтический этап предусматривал проведение лечебных мероприятий по купированию ООДП согласно разработанному протоколу ведения больного на догоспитальном и госпитальном этапах с использованием генерированного небулайзером Пульмикорта-суспензии.

Пульмикорт при обострении бронхиальной астмы

Эффективность использования Пульмикорта-суспензии на этапе СМП г. Екатеринбурга оценена у 72 детей (средний возраст $6,3 \pm 0,8$ лет), обратившихся за неотложной помощью по поводу среднетяжелого обострения БА. Предшествующую базисную терапию кромоны получали 45 больных. Схема лечения обострения БА средней степени тяжести включала введение через небулайзер 1,0 мл раствора беродуала с последующей ингаляцией 0,5 мг/мл Пульмикорта. Клинический эффект терапии оценивался до проведения ингаляции и через 20 мин после окончания небулизации Пульмикорта (табл. 1).

Результатом применения представленной схемы небулайзерной терапии обострения БА на СМП явилась положительная динамика объективных показателей и купирование симптомов у всех наблюдаемых детей, затраты времени на оказание неотложной помощи составили 30-40 мин на одного больного. После купирования симптомов обострения БА пациенты оставлены дома с рекомендациями коррекции базисной терапии.

Пульмикорт при стенозирующем ларинготрахеите

Клиническая эффективность Пульмикорта для купирования СЛТ и влияние раннего его применения на течение болезни изучены у 28 детей (средний возраст $1,7 \pm 0,9$ лет) в условиях СМП.

У 10 больных врачами СМП констатирован стеноз гортани I степени, у 18 пациентов – II степени. Пульмикорт назначался на догоспитальном этапе в дозе 0,5 мг/мл всем детям при сумме баллов, характеризующих выраженность клинических симптомов от 7 и более, согласно разработанному протоколу. Контрольную группу составили 15 пациентов со стенозом гортани I степени и 22 пациента со стенозом гортани II степени соответствующего возраста, которым лечение на догоспитальном этапе не проводилось. Все наблюдаемые пациенты имели первый эпизод обструкции верхних дыхательных путей. Динамика общей суммы баллов, характеризующих выраженность симптомов стеноза гортани I и II степени в двух группах больных, представлена на рис. 1 и 2.

Из представленных данных следует, что после одной ингаляции Пульмикорта на догоспитальном этапе при госпитализации больных отмечено значи-

тельное статистически достоверное улучшение клинических показателей независимо от степени стеноза гортани.

Дети, имевшие исходно стеноз гортани I степени, госпитализировались без клинических признаков обструкции верхних дыхательных путей. Пациенты с дебютом стеноза гортани II степени к моменту госпитализации имели клинические признаки стеноза I степени, который был купирован через 3 ч от начала лечения.

В контрольной группе детей также отмечалась положительная динамика клинических симптомов. Однако при I степени стеноза она наступала через 6 ч, при II степени сохранялась и через 36 ч от момента госпитализации.

Таким образом, внедрение балльной оценки степени тяжести стеноза гортани у детей и разработка современных протоколов оказания неотложной помощи пациентам с данной патологией на этапах госпитализации оказало существенное позитивное влияние на течение СЛТ.

Определяли прямые медицинские расходы (в рублях на одного больного) при СЛТ и обострении БА в условиях СМП, которые включали стоимость медикаментов для купирования ООДП с острой дыхательной недостаточностью (ОДН) II степени и ОДН III степени. При ОДН II степени применяли небулайзерный раствор беродуала, при ОДН III степени – беродуал и Пульмикорт-суспензию в возрастных дозировках. Финансовые затраты на медикаменты при использовании традиционной и небулайзерной технологий лечения у детей при ООДП с ОДН II степени составили соответственно 36,5 и 8,6 рублей, при ОДН III степени – 140,7 и 64,2 рубля на одного больного. Соотношение расходов при традиционной и небулайзерной технологиях купирования ООДП в условиях СМП при ОДН II степени и ОДН III степени составило соответственно 8,6 и 2,19.

Клинико-фармакоэкономическая эффективность Пульмикорта-суспензии при раннем его применении на СМП прослежена у детей с СЛТ II степени на госпитальном этапе. В табл. 2 представлены сроки купирования стеноза гортани II степени у детей при традиционной и небулайзерной технологиях лечения.

Таблица 1

Динамика показателей до и после применения небулайзерных растворов при купировании среднетяжелого обострения БА

Показатели	До ингаляции	После ингаляции
Частота дыхания в минуту	28,9±0,3	18,8±0,4*
Частота сердечных сокращений в минуту	96,9±2,5	86,6±1,5*
Пиковая объемная скорость выдоха (л/мин)	170,0±5,6	215,2±15,1*

* достоверность различий показателей до и после ингаляции ($p < 0,05$)

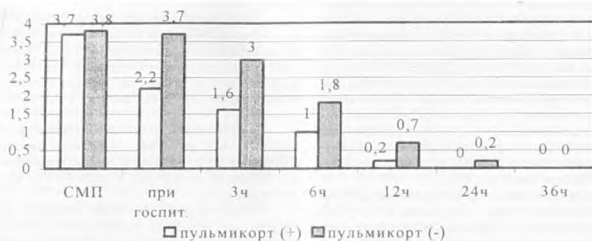


Рис. 1. Динамика симптомов стеноза гортани I степени в баллах у детей, получавших и не получавших Пульмикорт на догоспитальном этапе

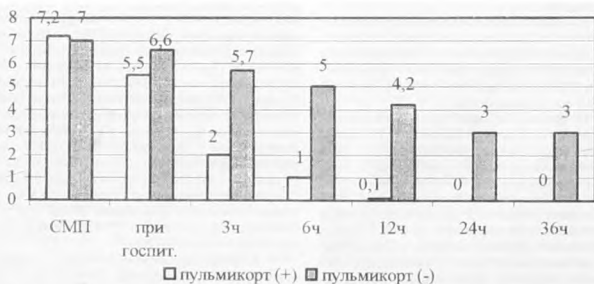


Рис. 2. Динамика симптомов стеноза гортани II степени в баллах у детей, получавших и не получавших Пульмикорт на догоспитальном этапе

Таблица 2

Клиническая эффективность различных терапевтических технологий при купировании крупа II степени у детей в условиях стационара

Клиническая эффективность (сроки купирования крупа в часах, M±m)		
Небулайзерная терапия	Традиционная терапия	Соотношение
4,4±0,15	22,0±0,4	5,1

Из представленных данных следует, что сроки купирования синдрома крупа при использовании небулизированного Пульмикорта-сuspензии (всего две ингаляции) были в 5,1 раза короче, чем применение традиционной парокислородной терапии. Сокращение

сроков купирования синдрома крупа повлекло за собой уменьшение сроков госпитализации с 8 дней (по медико-экономическим стандартам) до 5 суток и, следовательно, снижение затрат на пребывание одного больного в стационаре при стоимости одного койко-дня 551,46 рублей (табл. 3).

Сравнительный анализ прямых расходов на одного больного с синдромом крупа II степени при традиционной и небулайзерной технологиях лечения представлен в табл. 4. Результаты анализа свидетельствуют о том, что внедрение небулайзерной технологии купирования синдрома крупа у детей привело к сокращению материальных затрат почти в 5 раз по сравнению с традиционным лечением.

Таблица 3

Сравнительная оценка расходов на пребывание одного больного в зависимости от длительности госпитализации

Вид лечения	Длительность госпитализации (дни)	Стоимость (руб.)	Соотношение затрат при различных технологиях лечения
Традиционная терапия	8	4411,7	1,6
Небулайзерная терапия	5	2757,3	

Таблица 4

Сравнительная оценка объема медикаментозного курса лечения на одного больного

Наименование лекарственных средств	Количество на курс		Цена на курс в рублях	
	Традиционная терапия	Небулайзерная терапия	Традиционная терапия	Небулайзерная терапия
Кислород для ингаляций	15 ингаляций	5 ингаляций	242,50	80,5
Лазолван (р-р)	100 мл	50 мл	143,00	71,5
Парацетамол 0,5, табл.	0,5	0,5	0,93	0,93
Супрастин, табл.	10	-	62,00	-
Пульмикорт-суспензия, 1,0 мг	-	2 ингаляции	-	174,0
Кларифан, фл	14	-	1191,4	-
Амортизация небулайзера	-	2 ингаляции	-	1,62
Итого			1642,8	328,6

Уменьшение затрат на лечение при использовании небулайзерной терапии связано, во-первых, с отсутствием необходимости применения супрастина, так как Пульмикорт-суспензия, наряду с выраженным местным противовоспалительным действием, обладает гипоаллергическим эффектом. Во-вторых, сокращение сроков купирования приступа в большинстве случаев исключает возможность развития бактериальных осложнений со стороны дыхательной системы (отит, синусит, бронхит, пневмония), а, значит, отсутствуют показания к назначению антибактериальных препаратов.

Учитывая высокую клинко-фармакоэкономическую эффективность Пульмикорта-суспензии, определена необходимость включения этого препарата в формуляр лекарственных средств ГКБ № 40 с расчетом потребности на один месяц. В среднем в год в отделение госпитализируется 413 детей с крупом II степени, что требует проведения 826 ингаляций в год или 70 ингаляций в месяц. Одна упаковка Пульмикорта-суспензии содержит 20 небул препарата. На одну ингаляцию требуется одна небула, т.е. на один месяц необходимо 70 небул препарата, или 2,5 упаковки по 1,0 мг (0,5 мг/мл).

Таким образом, внедрение территориального стандарта по оказанию неотложной помощи детям с синдромом крупа привело к сокращению в 5 раз сроков купирования приступа гортани, в 1,6 раз длительности пребывания в стационаре и стоимости одного койко-дня, снижено в 4,9 раз прямых затрат на курс лечения одного больного по сравнению с традиционной терапией. Предотвращенный экономический ущерб составил 542 764 рубля в год.

Выводы

1. Использование небулизированного будесонида патогенетически обосновано для лечения обост-

рения и базисной терапии БА и купирования острого СЛТ у детей.

2. Использование небулизированного будесонида при СЛТ у детей в условиях СМП позволяет снизить необходимость госпитализации, сроки пребывания больного в стационаре и экономические затраты на лечение.

ЛИТЕРАТУРА

- Смоленов И.В., Смирнов Н.А. Подходы к диагностике заболеваний, сопровождающихся свистящими хрипами // Cons. medicum. Приложение, 2001. С.17-21.
- Чучалин А.Г. и др. Бронхиальная астма: Руководство для врачей России (формулярная система) // Пульмонология. 1999. Приложение.
- GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report: NIH Publication № 02-3659.
- Griffin S., Ellis S., Fitzgerald-Barron A. et al. Nebulized steroid in treatment of croup: a systematic review of randomized controlled trials // BJ of General Practice, 2000: 135-141.
- Folland D.S. Treatment of croup. Sending home an improved child and relieved parents // Postgrad. Med - 1997. - Vol. 101. - N 3. - P.277-278.
- Геппе Н.А. Ингаляционные кортикостероиды (Пульмикорт) в небулайзерной терапии бронхиальной астмы у детей // Клин. фармакол. терапия. - 1999. - Т. 8. - № 5. - С.40.
- Геппе Н.А., Селверстова Н.А., Малахов А.Б. и др. Ингаляционные кортикостероиды (Пульмикорт) для небулайзерной терапии у детей // Бронхиальная астма у детей: Руководство. Компакт диск. 2001.

8. Балаболкин И.И., Намазова Л.С., Верткин А.Л. и др. Догоспитальная помощь при острых аллергических заболеваниях: Методические рекомендации для врачей ССМП, терапевтов, педиатров и аллергологов // Неотложная помощь. – 2001. – № 2. – С.17-33.
9. Husby S., Ageroft L., Mortensen S., Pedersen S. Treatment of croup with nebulized steroid (budesonid) a double blind, placebo controlled study // Arch. Dis. Child. – 1993. – Vol. 68. – P.352-355.
10. Алвес С.Н. Ингаляционный будесонид (сuspension Пульмикорта) при бронхиальной астме // Атмосфера. – 2002. – № 3. – С.31-34.

Г.А. Цаур, С.В. Цвиренко

СВЯЗЬ ДЕЛЕЦИЙ ГЕНОВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ М1 И Т1 С ПРОГНОЗОМ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

Уральская государственная медицинская академия, Областная детская клиническая больница №1

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у детей представляет серьезную медико-социальную проблему. Несмотря на значительные успехи в терапии ОЛЛ, по-прежнему актуальным остается вопрос о механизмах развития рецидивов. Существует ряд доказанных факторов, приводящих к более высокой частоте рецидивов и смертности. Это так называемые «факторы риска»: возраст детей до 1 года и старше 10 лет, ницательный гиперлейкоцитоз более 50 000/мкл, нейродиссемия, Т-клеточный иммунофенотип бластных клеток, инициальное поражение средостения, транслокации (t(9;22) и t(4;11) (Pui C., 2000). Но не всегда понятно, почему при одинаковых инициальных факторах риска у части пациентов развиваются рецидивы ОЛЛ, а у других – нет.

Возможно, одной из причин, способствующей развитию рецидивов, является активизация ферментов системы биотрансформации ксенобиотиков, отвечающая за метаболизм лекарственных соединений в организме. Это ведет к ускоренному разрушению и выведению цитостатических препаратов из организма. И, наоборот, пациенты, в организме которых по каким-то причинам отсутствует какой-либо из ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, могут находиться в более выгодном положении, так как химиотерапевтический агент способен более продолжительное время эффективно воздействовать на опухолевые клетки *in vivo* (Krajinovic M. et al., 2002, Stanulla M. et al., 2000).

Особый интерес в этом плане представляет семейство глутатион-S-трансфераз (GST). Делеции генов глутатион-S-трансферазы М1 (GSTM1) и глутатион-S-трансферазы Т1 (GSTT1) связывают с повышенным риском развития рака легких у курящих, аденомы гипофиза, астроцитомы, рака мочевого пузыря, рака толстого кишечника (Deakin M. et al., 1996, Salagovic J. et al., 1998, Landi S., 2000), миелодиспластического синдрома (Chen H. et al., 1996), ОЛЛ (Krajinovic M. et al.,

1999, Alves S. et al., 2002). Также ранее было показано, что делеция гена GSTM1 и двойной нулевой генотип (одновременное отсутствие генов GSTM1 и GSTT1) предрасполагает к развитию ОЛЛ у детей (Цаур Г.А., 2003, Alves S. et al., 2002).

С одной стороны, отсутствие ферментов GSTM1 и/или GSTT1 в организме человека способствует реализации канцерогенного действия химических соединений, и, тем самым, провоцирует возникновение злокачественных опухолей (Alves S. et al., 2002), с другой, делеция данных генов увеличивает эффективность химиотерапии злокачественных новообразований, за счет снижения скорости метаболизма цитостатических препаратов (Stanulla M. et al., 2000). Изучением последнего занимается относительно новый раздел медицинской науки — фармакогеномика.

В литературе отсутствует единое мнение о влиянии генов, кодирующих GST, на прогноз ОЛЛ у детей. Наличие делеций генов GSTM1 и GSTT1 снижает риск развития рецидивов у детей с В-линейным ОЛЛ в 2,0 и 2,8 раз соответственно, по сравнению с детьми, у которых присутствовали данные гены (Stanulla M. et al., 2000). Дети с делециями генов GSTM1 и GSTT1 были отнесены этими авторами в группу низкого риска по вероятности развития рецидивов ОЛЛ. Одной из возможных причин этого может быть неспособность метаболизировать лекарственные препараты, используемые для программной химиотерапии ОЛЛ. Вследствие этого, лекарственное вещество находится в организме более длительное время, а его эффект повышается из-за активации процессов свободнорадикального окисления.

В то же время в работе, которая была выполнена исследователями из *Children's Cancer Study Group*, не было найдено корреляции между делециями генов GSTM1 и GSTT1 и прогнозом ОЛЛ у детей (Davies S. et al., 2002). Сходные результаты были получены группой итальянских гематологов (Sala A. et al., 2003). Авторами не найдено связи между делециями исследуемых генов и прогностическими факторами ОЛЛ, а также относительным риском развития рецидивов. Кривые безрецидивной выживаемости были практически идентичны в группах с делециями генов GSTM1 и GSTT1 и без них. Единственным видимым недостатком последней работы может служить тот факт, что не было проведено исследование связи двойного нулевого генотипа с развитием рецидивов.

Материалы и методы. Для оценки влияния делеций генов GSTM1 и GSTT1 на прогноз ОЛЛ в исследование было включено 172 пациента из проспективно контролируемого исследования ALL-BFM 90 /ALL-MB 91, находившихся на стационарном лечении в Онкогематологическом центре им. Фрица Ламперта (руководитель — к.м.н. Фечина Л.Г.). Областной детской клинической больницы №1 г. Екатеринбург (главный врач — к.м.н. Боарский С.Н.) за период с 01.01.1994 по 31.12.2002. Из них 57 больных лечились по протоколу ALL-MB 91 и 115 — по протоколу ALL-BFM 90. В каждой из исследуемых групп проводилось сравнительное исследование: выделялись пациенты с наличием исследуемого гена или пары генов и сравнивались с пациентами, в геноме которых отсутствовал соответствующий ген (гены).