

СУЧАСНІ АСПЕКТИ ТЕРАПІЇ ГОСТРОГО СТЕНОЗУЮЧОГО ЛАРИНГОТРАХЕЇТУ У ДІТЕЙ

В. Бережний, В.Г.Козачук, Н.П.Гляделова, В.В.Корнева, В.А. Корольова, М. Р. Ліщинська

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика, Міська дитяча клінічна лікарня №1, м Київ.

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) на сьогоднішній день займають провідне місце в структурі захворюваності дитячого віку, складаючи до 90% всієї інфекційної патології [1]. Одним з частих і важких проявів ГРВІ у дітей дошкільного віку, що супроводжуються розладом дихання, є гострий стенозуючий ларинготрахеїт - ГСЛТ [2, 3].

Захворювання часто супроводжується розвитком ускладнень, в тому числі, і зі смертельним результатом [4]. Летальність при ГСЛТ за даними різних авторів складає від 0,5 до 13%, а при декомпенсованих формах – від 3 до 33% [5, 6]. З цим пов'язана величезна медико-соціальна значимість даної проблеми для практичної педіатрії. Стенозуючий ларинготрахеїт (несправжній круп) – клінічний синдром, що розвивається у хворих з запальними змінами в гортані, що супроводжується спастичним звуженням просвіту гортані; який характеризується появою грубого «гавкаючого» кашлю, хрипким або сиплим голосом і задишкою, частіше інспіраторного характеру, що обумовлено набряком підв'язкового простору. [8]. Гострим стенозуючим ларинготрахеїтом (ГСЛТ) страждають діти у віці від 6 місяців до 6 років (частіше у віці від 6 до 36 міс) [7], що пов'язано з віковими особливостями респіраторного тракту. Органи дихання у дітей мають відносно менші розміри і відрізняються незакінченістю анатомо-гістологічного розвитку.

Для дітей раннього віку характерна наявність ніжної, багаті на клітинні елементи слизової оболонки, пухкий, з рясною судинною мережею і великою кількістю тучних клітин підслизовий шар; велика кількість лімфоїдної тканини; пухкий і витягнутий надгортанник, відносна слабкість дихальних м'язів [7,8,9,]. Провідними механізмами стенозу при крупі є рефлекторний спазм м'язів гортані, набряк слизової гортані, гіперсекреція слизу. Факторами ризику виникнення і розвитку гострого стенозуючого ларинготрахеїту у дітей є: ранній вік дитини, обтяжена по atopії спадковість, часті респіраторні захворювання. В останні роки все частіше висловлюється думка про алергічне запалення і гіперреактивність верхніх дихальних шляхів при цих синдромах, особливо при їх рецидивуючих формах [10]. Етіологічна структура ГСЛТ може піддаватися істотним змінам в залежності від епідемічної обстановки, пори року, віку дітей, регіону проживання. У виникненні стенозуючих ларингітів та ларинготрахеїтів провідна роль належить вірусам парагрипу, аденовірусу, РС-вірусам, вірусам грипу А і В, рино-та ентеровірусам. У формуванні синдрому крупа може брати участь і вторинна бактеріальна флора (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*), внутрішньоклітинні збудники (*Chl. pneumoniae*, *Chl. Trachomatis*) [11]. За даними А. Л. Косаківського, А. А. Лайко, В. Синяченко, стафілококи висіваються в 57,9% випадків, стрептококи – у 48,6%, *E. Coli* – у 16,4% і пневмококи – у 14, 3% обстежених хворих. Рідко ГСЛТ виникає при кору, вітряній віспі, скарлатині, інфекційному мононуклеозі [13]. ГСЛТ – невідкладний стан, що вимагає екстреної діагностики і терапії вже на догоспітальному етапі.

Проблема лікування хворих з гострим ларингітом до теперішнього часу повністю не вирішена і привертає увагу вчених і практичних лікарів. Мета терапії обструктивної дихальної недостатності при ГСЛТ виходячи з патогенезу її розвитку – зменшення набрякового компонента і забезпечення вільної прохідності дихальних шляхів [14]. У лікуванні несправжнього крупа у дітей існує високий рівень доказовості клінічної ефективності глюкокортикостероїдів (рівень А (I): метааналіз [7,18].

В даний час глюкокортикостероїди (ГКС) вважаються основним засобом лікування гострого стенозуючого ларинготрахеїту. У більшості країн світу прийняті рекомендації по призначенню ГКС при всіх ступенях тяжкості стенозу, включаючи легкий [19, 20, 21]. Синтезований цілий ряд синтетичних глюкокортикоїдів, серед яких

виділяють нефторовані (преднізон, преднізолон, метилпреднізолон) і фторовані (дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, флуметазон і ін.) глюкокортикоїди. Дія глюкокортикоїдів полягає в наступному: гальмування холінергічних стимулів за рахунок зниження активності цГМФ; зниження синтезу гістаміну (залежить від співвідношення цАМФ / цГМФ), серотоніну та інших медіаторів запалення, зменшення кількості клітин запалення, еозинофілів, нейтрофілів, лімфоцитів у вогнищі запалення, зменшення клітинної інфільтрації; гальмування вивільнення медіаторів і хемотаксису лейкоцитів; зниження судинної проникності; перешкода взаємодії IgE з Fc-рецептором на поверхні тучних клітин і базофілів (Fc-рецептори гладких клітин відповідають за формування алергічних реакцій), без витіснення їх після фіксації; гальмування фосфоліпази A2, що в результаті запобігає звільненню арахідонової кислоти і утворенню її метаболітів (лейкотрієнів, простагландинів і ін.).

Все це призводить до протизапального, антиалергічного, імунодепресивного, протишокового та ін. ефектів. Золотим стандартом синтетичних ГК, кращим за стійкістю і вираженістю лікувального ефекту, а також по переносимості є преднізолон (преднізон), який не містить у своїй структурі атомів фтору («нефторовані»), що робить його в значній мірі вільним від багатьох побічних ефектів. [21] Глюкокортикоїди застосовують внутрішньо, інгаляційно, ректально. Терапевтична ефективність і тривалість дії глюкокортикоїдів залежить від шляху введення, розчинності лікарської форми, дози, що вводиться. При прийомі всередину, глюкокортикоїди всмоктуються практично повністю в верхніх відділах тонкої кишки. Максимальна концентрація в крові відзначається через 0,5-1,5 години. При внутрішньом'язовому введенні максимальний ефект розвивається через 1-2 години. При внутрішньовенному введенні преднізолону його максимальна концентрація в плазмі крові відзначається через 30 хв. [22]. Побічних явищ кортикостероїдної терапії при коротких курсах майже не буває. Однак, слід зазначити, що внутрішньовенне введення вимагає певної кваліфікації медичного персоналу, а також сприяє збільшенню тривожності і неспокою дитини. Німецькі вчені, які досліджували ректальну абсорбцію преднізону у немовлят і дітей молодшого віку, встановили, що у всіх пацієнтів преднізолон в сироватці був виявлений вже через 30 хв. Відомо, що при ректальному застосуванні препарату в супозиторіях, швидко досягається досить висока концентрація речовини в крові завдяки тому, що велика частина речовини оминає печінку.

Максимальна концентрація в плазмі крові топічних глюкокортикоїдів досягається також через 30 хвилин після початку інгаляції, однак одним з факторів, що визначають ефективність і безпеку інгаляційних глюкокортикоїдів, є системи для їх доставки в дихальні шляхи. В даний час існують різні способи інгаляційної терапії, які покращують надходження препарату в легені (спейсери, небулайзери, порошкові інгалятори). Однією з найважливіших проблем при використанні дозованих аерозольних інгаляторів є синхронізація вдиху з моментом надходження лікарського препарату. Не всі діти можуть правильно дихати. До сучасних ефективних способів доставки належить небулайзер, в якому розпорошення розчину препарату в формі вологого аерозолу відбувається за допомогою стиснутого повітря, що подається компресором. Але слід зазначити, що не всі лікувальні установи оснащені небулайзерами. Дослідження вчених з Великобританії продемонстрували, що раннє використання інгаляційних кортикостероїдів (ІКС) у дітей перших років життя не попереджає порушення функції легенів в подальшому. Дослідники вважають, що ІКС впливають на розвиток і диференціювання легенів у дітей. На сьогоднішній день є актуальним пошук нових підходів до удосконалення методів лікування і способів введення в організм дитини ГКС.

Одним з таких методів є ректальний шлях введення ГКС, який є найменш травматичним у порівнянні з болючим парентеральним. Він також є оптимальним, якщо прийняти до уваги те, що у дитини в гострому стані, при наявності занепокоєння та блювоти, пероральний шлях введення препарату швидкої допомоги не завжди є можливим.

В Україні ректальний препарат преднізону представлений лікарським засобом Ректодельт 100 (Троммсдорфф Гмбх, Німеччина). Один супозиторій лікарського засобу містить 100 мг преднізону. Біодоступність становить 29%. Преднізон – нефторований ГКС, швидко метаболізується в організмі до преднізолону. Як і інші ГКС, преднізон має протизапальну, протиалергічну і антипроліферативну дію, що найчастіше використовується в лікувальних цілях. Метою цього дослідження була оцінка клінічної ефективності та безпеки ректального введення преднізону (препарат Ректодельт 100) в комплексному лікуванні ГСЛТ у дітей.

Матеріали та методи дослідження.

Робота проведена на базі інфекційного відділення (для лікування ГРВІ та їх ускладнень) МДКЛ №1 м. Києва, яка є клінічною базою кафедр педіатрії №2 НМАПО ім. П.Л.Шупика (зав. Кафедрою - професор В.В.Бережний). У дослідженні було включено 60 дітей у віці від 6 мес до 6 років з ГСЛТ, розвиненим на тлі ГРВІ. При цьому 55 (91,7%) пацієнтів поступили в стаціонар у першу добу, 4 (6,7%) - на 2 день і тільки один госпіталізований на 3 добу. Стан був розцінено як середньо-тяжкий у 57 (95%) дітей і важкий у 3 (5%) пацієнтів. Важкість стану була обумовлена ознаками інтоксикації і симптомами стенозу гортані.

Критерієм включення хворих дітей в дослідження була наявність симптомів ГСЛТ в структурі ГРВІ в середньо-важкій і важкій формах.

Критерії виключення: наявність хронічної патології та вроджених вад трахеобронхіального дерева, серцево-судинної системи. Лабораторно-інструментальне обстеження виконувалося загальноприйнятими методами на базі стаціонару і включало загальноклінічні, інструментальні методи дослідження (пульсоксиметр, в разі потреби рентгенографія органів грудної клітини). Всі хворі оглянуті отоларингологом і були обстежені на дифтерію (узятий мазок з носа і зіву на ВЛ).

Критерієм включення хворих дітей в дослідження була наявність симптомів ГСЛТ в структурі ГРВІ в середньо-важкій і важкій формах. Критерії виключення: наявність хронічної патології та вроджених вад трахеобронхіального дерева, серцево-судинної системи. Лабораторно-інструментальне обстеження виконувалося загальноприйнятими методами на базі стаціонару і включало загальноклінічні, інструментальні методи дослідження (пульсоксиметр, в разі потреби рентгенографія органів грудної клітини). Всі хворі оглянуті отоларингологом і були обстежені на дифтерію (узятий мазок з носа і зіву на ВЛ).

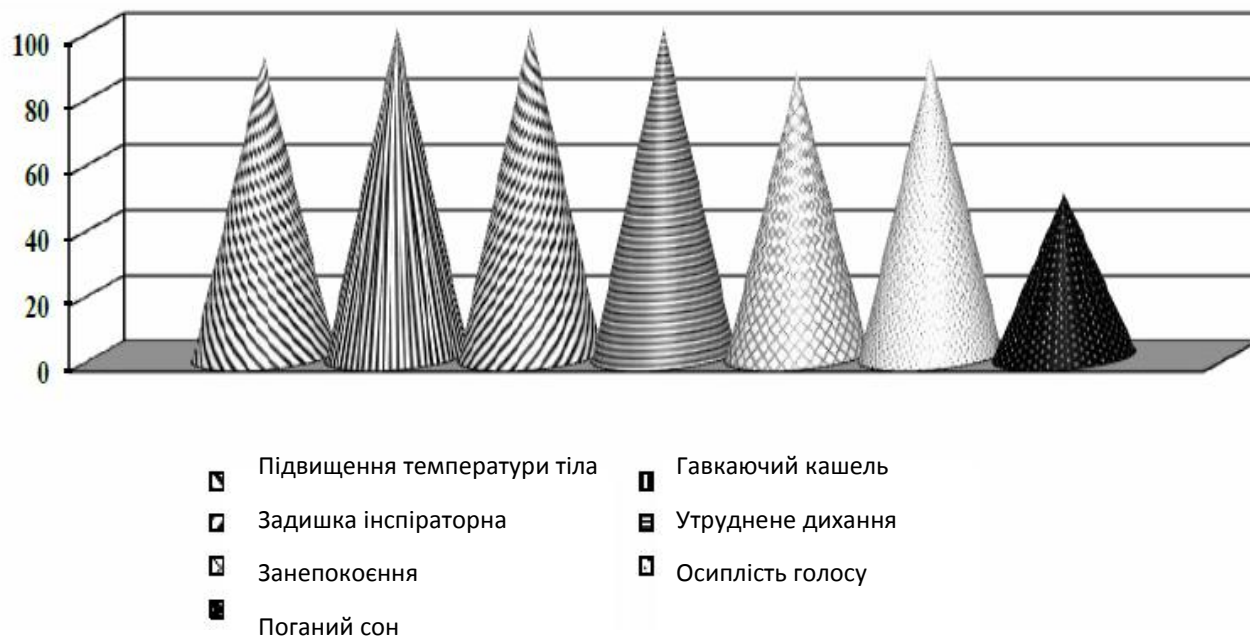
Для проведення порівняльного аналізу ефективності різних режимів лікування діти були розділені на 2 групи по 30 пацієнтів. Обидві групи порівнювались за клінічними характеристиками. Діти основної групи отримували загальноприйнятую базисну терапію: противірусні, муколітичні, спазмолітичні препарати, оксигенотерапію (пара кисневі інгаляції) і препарат Ректодельт 100 один раз на добу протягом одного-двох днів. Хворим групи порівняння на тлі базисної терапії включали системні глюкокортикостероїди в поєднанні з інгаляційним ГКС (будесонід) через небулайзер.

Кортикостероїди рекомендували в дозі, еквівалентній 10 мг/кг/с преднізолону [14]. При цьому початкова доза кортикостероїдів склала 5 мг/кг, інгаляційні глюкокортикоїди рекомендували в добовій дозі 0,25-1,0 мг/добу (обсяг разової дози доводять до 2-4 мл, додаючи фізіологічний розчин) 1-2 рази на добу. Тривалість терапії склала 1-5 днів. Критеріями клінічної ефективності препаратів при ГСЛТ були терміни і темпи зворотного розвитку основних клінічних симптомів хвороби і показники пульсоксиметрії. Впродовж всього періоду спостереження нами проводився моніторинг ефективності лікування і небажаних ефектів, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів. Статистичний аналіз отриманих результатів проведено з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

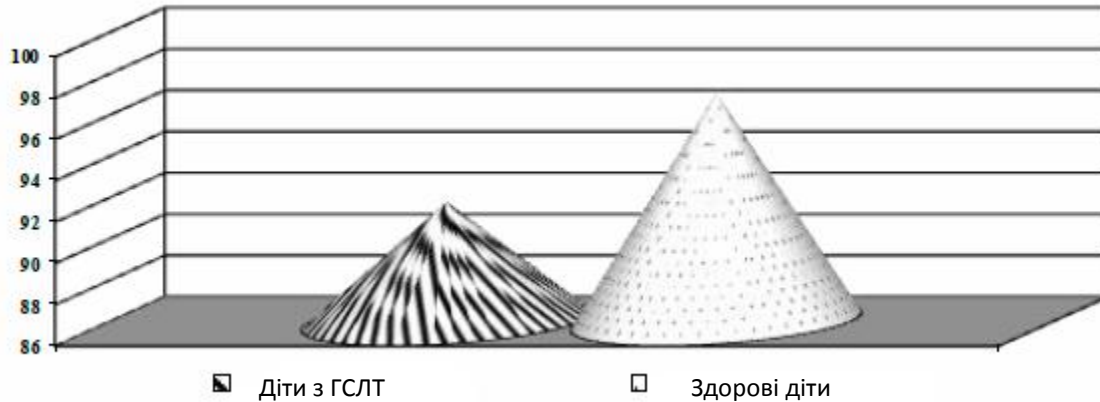
При надходженні в стаціонар у всіх дітей в клінічній картині спостерігався гавкаючий кашель, осиплість голосу, утруднене дихання, інспіраторна задишка. Також зазначалося у 55 (91,7%) пацієнтів підвищення температури тіла, пітливість. Занепокоєння було у 52 (86,7%) дітей, порушення сну у половини хворих (рис. 1).

Рис. 1. Клінічні симптоми захворювання у дітей при ГСЛТ на момент надходження в стаціонар (%).



При аускультатії легень у 57 (95%) дітей вислуховується жорстке дихання. При аналізі даних електрокардіографії у обстежуваних дітей була зафіксована синусова тахікардія у 57 (95%) хворих, низький вольтаж зубців R в стандартних відведеннях на ЕКГ - у 25 (41,7%) дітей. Порушення процесів реполяризації були зареєстровані у 7 пацієнтів (11,7%), у вигляді сплющеного, двухфазного зубця T, зміщення сегмента ST нижче ізолінії в лівих грудних відведеннях V4-V6. При надходженні в стаціонар нами була проведена оцінка рівня сатурації кисню ($S p O_2$) у всіх дітей з ОСЛТ (рис.2).

Рис.2 Рівень Sp O₂ у дітей з ГСЛТ при надходженні до стаціонару (%).



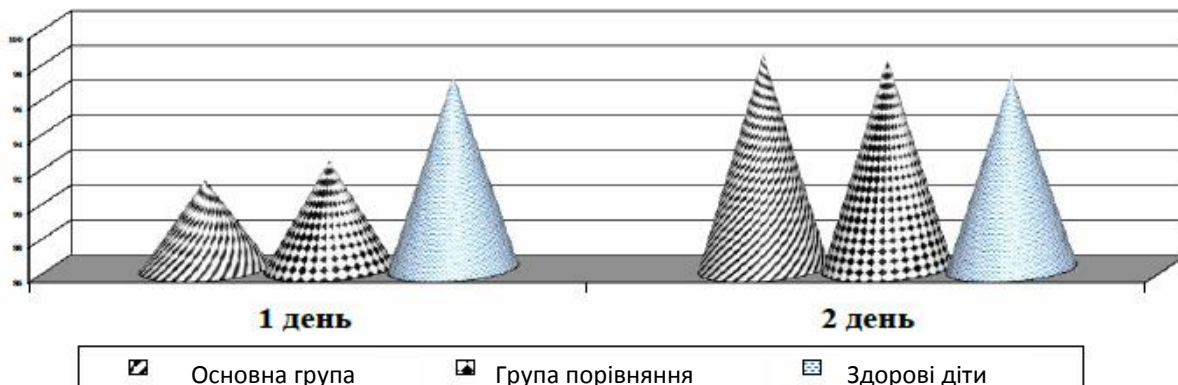
Середнє значення показника S p O₂ у дітей з ОСЛТ становило 91,8 ± 0,27%, (сатурація у здорових дітей 97,1 ± 0,20%), що свідчить про статистично достовірне зниження насичення киснем крові у хворих (p<0,05).

Важливо відзначити, що показники сатурації кисню (S p O₂) в ході лікування у дітей основної групи і групи порівняння на 2 день терапії статистично не відрізнялися від показників насичення крові киснем здорових дітей (p <0,05).

На тлі проведеної комплексної терапії відзначалася позитивна динаміка клінічних симптомів ГСЛТ у пацієнтів обох груп. Слід зазначити, що ефект від терапії у дітей з'являвся вже в перші години від початку лікування в обох групах.

В основній групі симптоми ларинготрахеїту повністю купірувалися в перший день терапії у 18 (60%) дітей, зменшилися у 12 (40%) пацієнтів. До кінця другого дня тільки у 1 дитини зберігалися явища стенозу. Аналогічна картина відзначалася в групі порівняння. Симптоми ларинготрахеїту у хворих, які отримували ректальний глюкокортикостероїд Ректоделът, купірувалися в середньому впродовж 1,9 ± 0,07 добу, а в групі контролю - 2,0 ± 0,01 добу (p> 0,05). Важливо відзначити, що показники сатурації кисню (Sp O₂) в ході лікування у дітей основної групи і групи порівняння на 2 день терапії статистично не відрізнялися від показників насичення крові киснем здорових дітей (p <0,05).

Рис. 3. Динаміка рівня Sp O₂ при лікуванні дітей в обох групах.



Середня тривалість перебування дітей на стаціонарному лікуванні представлена в табл. 1.

Таблиця 1.

Середня тривалість перебування пацієнтів з ГСЛТ в стаціонарі (n = 60)

Діти	Тривалість (діб)
Основна група (n=30)	1,9±0,07
Група порівняння (n=30)	2,0±0,01

В ході спостереження в основній групі не було виявлено побічних реакцій ні в одного пацієнта. У групі порівняння відзначалося порушення сну у 5 дітей, негативна реакція на парентеральне введення спостерігалася у вигляді занепокоєння, плачу у 6 дітей, що свідчило про підвищену тривожність.

Висновки:

Проведене нами дослідження показало, що використання ректального глюкокортикостероїда Ректодельт 100 в комплексній терапії середнього і важкого ступеня ГСЛТ є патогенетично обґрунтованим, високоефективним методом лікування.

Використання ректального преднізона (Ректодельт 100) в терапії ГСЛТ по ефективності еквівалентно застосуванню системних ГКС (в/в) в комплексі з ІГКС. Застосування даного препарату не викликає стресу і безпечно для дітей будь-якого віку, оскільки завдяки його високій ефективності тривалість лікування нетривала - 1-3 дні.

Більш того, застосування Ректодельт 100 є економічно вигідним.

Таким чином, переваги використання Ректодельт 100 дозволяють рекомендувати даний препарат для широкого клінічного застосування при ГСЛТ у дітей на всіх етапах надання ургентної медичної допомоги.

Література

1. Самсыгина Г.А. Современные подходы к лечению острой инфекции респираторного тракта у часто болеющих детей // Педиатрия. — 2008. №2. — с. 99-101.
2. Зайцева О.В. Бронхообструктивный синдром у детей. Вопросы патогенеза, диагностики, лечения. // Москва. 2005. -48 с.
3. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г. Профилактика респираторных инфекций// Рус. мед. Журнал.- 2004. №1 с. 5-7.
4. Цека Ю.С., Зрячкин Н.И.,Малютина Т.Н. Синдром крупа при острых инфекционных заболеваниях у детей//Методические рекомендации// Саратов 2003
5. Митин, Ю. В. Острый ларинготрахеит у детей / Ю. В. Митин. - М. : Медицина, 1986. - 208 с.
6. Holt P.D. Infections and development of allergic Toxiol. Letters.-1996.-vol.86.-P. 205-210.
7. Волосовец А.П., Кривопустов С.П. Современные подходы к диагностике и лечению острого стенозирующего ларинготрахеита у детей. //Здоровье Украины. – 2007. – №18/1. – С.26 – 27.
8. Кривопустов С.П. Острый ларингит и ложный круп в практике педиатрии // Дитячий лікар. – 2011. –№2(9). – С.113 – 116.
9. Гяделова Н.П. Острый стенозирующий ларинготрахеит у детей. // Medicus Amicus. // – 2002. –№2. – С.18-20.
10. Kaditis AG, Wald ER: Viral croup: current diagnosis and treatment. *Pediatr Infect Dis J* 1998 Sep; 17(9): 827-34
11. Савенкова М.С. Современные аспекты этиопатогенеза и тактики ведения детей с острым стенозирующим ларингитом // Педиатрия, 2007, т. 87, №1, с. 133–138.
12. Косаківський А.Л.,Лайко А.А., Синяченко В.В. Комплексне лікування дітей з гострим стенозуючим ларинготрахеїтом. –К.: КМАПО, 2003. – 19с.
13. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей М.: ГЭОТАР-МЕД,2001- 824 с.
14. Інтенсивна терапія в педіатрії / С.М. Басманов, Г.І.Белебезьєв, А.В. Беляєв та ін.-К.; Медицина , 2008. - 520с.
15. Leung A.K., Kellner J.D. Viral croup: a current perspective. *J Pediatr Health Care* 2004; 18 (6): 297–301.
16. Kaditis A., Wald E. Viral croup: current diagnosis and treatment. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 827–34.
17. Corticosteroids first-line therapy in the treatment of croup. *Drugs & Therapy Perspective* 2003 Apr; 19:15-17
18. Rowe B.H. Corticosteroid treatment for acute croup. *Annals Emerg Med* 2002; №40: 353–5.
19. Bjornson C.L., Klassen T.P., Williamson J., et al. Treatment of mild croup with a single dose of oral dexamethasone: a multicenter, placebo controlled trial. *New Engl J Med* 2004; 351: 1306–13.
20. Luria J.W., Gonzalez del Rey J.A., DiGiulio G.A., et al. Effectiveness of oral or nebulized dexamethasone for children with mild croup. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 55 (12): 1340–5.
21. Laurie B., Lie D. Dexamethasone helpful for children with mild croup. *N Engl J Med* 2004; 351: 1306–13.
22. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Глюкокортикоидные препараты Методическое пособие Электронный допуск: //http://clinlab.ru/txt/catdoc/pZGkLi.html.
23. Clare S Murray et al. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* Aug. 26, 2006; 368; 754-762.
24. Pitsios C., Stefanaki E.C., Helbling A.Type IV delayed type hypersensitivity of the respiratory tract due to budesonide use: report of two cases and a literature review. *Prim Care Respir J* 2009 Oct 13; pii: pcrj2009–04–0035. doi: 10.4104/pcrj.2009.00061