

УДК 616.22.009.1-022-053.2
© Коллектив авторов, 2008

ТЕРАПИЯ ОСТРОГО КРУПА ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ Овчаренко Л.С., Вертегел А.А., Шамрай И.В., Андриенко Т.Г., Редько И.И., Жихарева Н.В., Самохин И.В., Кряжев А.В.

Кафедра педиатрии (зав. – проф. Л.С.Овчаренко)

Запорожская медицинская академия последипломного образования

Ключевые слова: дети, острый круп, стенозирующий ларингит, кортикостероиды.

Острый ларингит (J04.0) - вирусное заболевание с локализацией воспаления в области голосовых связок и подсвязочного пространства, часто приводящее к сужению просвета гортани, затрудняющему дыхание (круп). Согласно МКБ-10 различают острый ларингит (J04.0), который может иметь отечный, гнойный или язвенный характер, а также выделяют острый обструктивный ларингит или круп (J05.0).

Круп – наиболее частая причина стридорозного дыхания у детей, составляющая в США приблизительно 15% от всех обращений к педиатру, связанных с заболеваниями респираторного тракта. Это состояние обычно наблюдается у детей в возрасте от 6-ти месяцев до 3-х лет. Пик заболеваемости приходится на второй год жизни и составляет 5-6 случаев на 100 детей. После 6 лет дети болеют редко, хотя отмечаются случаи заболевания и в 12-15 лет. Приблизительно 5% детей имеют более чем один эпизод крупа. Наиболее часто он регистрируется поздней осенью и ранней зимой, хотя может проявляться в любое время года [1].

Начиная с 1990 года, число госпитализаций в США составляет около 41000 в год, с тенденцией к уменьшению в последнее десятилетие. Менее чем 2% госпитализированных детей необходима интубация. Хотя точная летальность неизвестна, в среднем она составляет около 0,5% интубированных больных [2].

Круп часто ассоциирован с респираторными вирусами. Он сопутствует ОРВИ, вызванной вирусами парагриппа I и II типов, гриппа А, реже – РС-и аденовирусами. Место первичного внедрения вируса – носоглотка. Распространение воспалительного процесса вовлекает в него гортань и трахею. Иногда поражаются бронхи, тогда речь идет о ларинготрахеобронхите, хотя некоторые авторы считают его отдельным заболеванием, возникшим в результате бактериальной суперинфекции [3].

Клинически наиболее существенны воспалительный отек гортани и трахеи в месте расположения голосовой щели. Этот участок респираторного тракта у детей самый узкий, а, соответственно, отек существенно уменьшает его диаметр, ограничивая воздушный поток, что приводит к стридору. Происходит повреждение и нарушение функционирования реснитчатого эпителия, просвет трахеи частично закупоривается фибринозным экссудатом. В результате отека уменьшается подвижность голосовой связки, что приводит к осиплости голоса и хрипоте. В тяжелых случаях фибринозный экссудат может вызывать даже большее нарушение проходимости дыхательных путей, чем отек. При

прогрессировании сужения просвета гортани происходит замедление альвеолярной вентиляции, нарушается соотношение вентиляция / перфузия, в результате чего развивается гипоксемия [4].

Рецидивирующий (спастический) круп наблюдается чаще у детей с атопией. Приступы развиваются также на фоне ОРВИ, но очень быстро, они часто сочетаются с приступами астмы и несут в себе признаки аллергического воспаления.

Ложный круп следует дифференцировать с другими заболеваниями, сопровождающимися обструкцией дыхательных путей и требующими соответствующей тактики лечения: истинным (дифтерийным) крупом, аллергическим отеком гортани, эпиглоттитом, заглоточным абсцессом, инородными телами гортани и трахеи [5].

Основным лечебным методом при крупе любой степени тяжести (даже легкой) является системное введение кортикостероидов, в том числе перорально [6], или местно с помощью дозированного ингалятора или небулайзера [7]. Быстрый терапевтический эффект стероидов обусловлен их противовоспалительным, противовоспалительным и десенсибилизирующим действием. Кроме того, они повышают чувствительность рецепторного аппарата дыхательных путей к эндогенным или экзогенным катехоламинам.

При рецидивирующем крупе быстрое введение стероидов способно оборвать развитие стеноза гортани и часто является жизненно необходимым мероприятием. Однократный прием глюкокортикоидов наиболее эффективен для уменьшения тяжести крупа, если осуществлен в течение первых 24 часов от начала болезни. Родителям таких больных следует обучить введению стероидов системно при первых признаках болезни (например, преднизолон 20 мг внутрь или 30 мг внутримышечно, дексаметазон 0,6 мг/кг внутримышечно) [8].

Перспективным методом введения кортикостероидов при ложном крупе является ректальный с использованием суппозиторий, содержащих преднизон. Такой путь доставки лекарственного средства облегчает использование препарата родителями, не имеющими должной медицинской подготовки для осуществления парентерального доступа. Кроме того, этот метод оказывает меньшее (в сравнении с инъекцией) психотравмирующее воздействие на ребенка, что увеличивает успех принимаемых терапевтических мероприятий.

Примером такого нового в Украине препарата является «Ректодельт 100» («Trommsdorff Arzneimittel», Германия) в форме ректальных суп-

позиторийев, в состав которых входит 100 мг преднизона.

Определение клинической эффективности и безопасности этой новой для Украины лекарственной формы преднизона у детей со стенозирующим ларингитом имеет большое практическое значение для врачей-педиатров.

Цель исследования: ускорить купирование симптомов острого крупа у детей со стенозирующим ларингитом путем оптимизации программы лечения с использованием препарата «Ректодельт 100».

Материалы и методы. Клиническая часть работы проведена в г.Запорожье на базе детской клинической больницы №1 (гл.врач – В.И.Лихачева), Дома грудного ребенка «Солнышко» (гл. врач – Г.Г.Галкина). Под наблюдением находилось 100 детей в первые 24 часа острого крупа на фоне стенозирующего ларинготрахеита. Возраст пациентов от 6 до 30 месяцев, средний возраст 19 месяцев.

Дизайн исследования: сравнительное, проводимое в параллельных группах исследование эффективности и безопасности препарата «Ректодельт 100», который применялся для терапии ложного крупа у детей.

Сформированы 3 группы наблюдения:

Группа 1) 50 детей со стенозирующим ларингитом, получающих для купирования острого крупа преднизон ректально в форме суппозиторийев «Ректодельт 100».

Группа 2) 25 детей со стенозирующим ларингитом, получающих для купирования острого крупа преднизолон внутримышечно.

Группа 3) 25 детей со стенозирующим ларингитом, получающих для купирования острого крупа преднизолон в таблетках перорально.

Первичные задачи исследования: установить эффективность препарата «Ректодельт 100» при терапии ложного крупа у детей со стенозирующим ларингитом.

Вторичные задачи исследования: сравнить эффективность и безопасность ректального преднизона «Ректодельт 100» и внутримышечного или перорального преднизолона при терапии ложного крупа у детей со стенозирующим ларингитом.

Первичная переменная эффективности: процентное соотношение изменения исходных (начало исследования) и конечных проявлений симптомов крупа (одышка, цианоз, ослабленное дыхание, состояние сознания, втяжение податливых участков грудной клетки – межреберий, надгрудных и надключичных ямок).

Вторичная переменная эффективности: сывороточный уровень кортизола через 48 часов после последнего применения препарата.

Переменная безопасности: нежелательные явления и нежелательные реакции на препарат.

Для объективизации оценки динамики крупа использовалась шкала Westley C.R. et al., 1978 [9]. При наборе менее 3 баллов круп оценивался как легкий, от 3 до 6 – средней тяжести; более 6 – как тяжелая степень стеноза.

Оценивались следующие параметры:

○ Инспираторный стрidor ● Нет – 0 баллов ● При возбуждении – 1 балл ● В покое – 2 балла	○ Втяжения грудной клетки ● Слегка – 1 балл ● Средне – 2 балла ● Выражено – 3 балла
○ Вдох ● Нормально – 0 баллов ● Умеренно ослаблен – 1 балл ● Сильно ослаблен – 2 балла	○ Цианоз ● Нет – 0 баллов ● При возбуждении – 4 балла ● В покое – 5 баллов
○ Сознание ● Нормальное – 0 баллов ● Угнетенное – 5 баллов	

Круп расценивался как легкий при наличии нечастого лающего кашля, отсутствии стридора в покое, отсутствии или незначительном втяжении податливых мест грудной клетки над грудиной или межреберий. Круп средней тяжести включал частый кашель, выраженный стрidor в покое, видимые втяжения, незначительное угнетение или возбуждение пациента.

Тяжелый круп регистрировался при наличии частого кашля, выраженного инспираторного (реже, экспираторного) стридора, значительных втяжений, ослабленного вдоха при аускультации, выраженного угнетения или возбуждения.

Глубокое угнетение сознания, цианоз, уменьшение степени втяжений расценивались как предвестники приближающегося апноэ.

«Ректодельт 100» применялся по мере необходимости, но не более 1 раза в сутки по ½ или 1 свече ректально (средняя доза преднизона 5-6 мг/кг). Преднизолон внутримышечно вводился в такой же дозировке. Перорально дети получали преднизолон в таблетках из расчета 2 мг/кг на прием.

Определение 11-оксикортикостероидов в плазме крови производилось по флюоресценции гидроксидов кортикостероидов при 11 и 21 углеводных атомах и дельта-кетогруппы в кольце А [10].

Полученные результаты статистически обрабатывались одновыборочным количественным критерием Уилкоксона. При статобработке результатов использовался персональный компьютер с привлечением пакета программ Microsoft Excel.

Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Медицинского исследования, проводимого на людях, которые были приняты Хельсинской Декларацией, и Качественной Клинической Практикой (GCP).

Результаты и их обсуждение. Под наблюдением были дети с крупом средней тяжести. У пациентов групп наблюдения стенозирующий ларинготрахеит обычно начинался с лихорадки в среднем 38-39°C, неспецифической симптоматики острого респираторного заболевания – кашля, насморка, боли в горле. Характерные признаки крупа – хрипота, осиплость голоса, лающий кашель и инспираторный стрidor развивались в течение 1-2 дней от начала заболевания, часто внезапно. Большинство случаев стеноза гортани впервые манифестировали после 22:00 до 4:00, при этом ночью симптоматика усиливалась.

Динамика симптоматики крупа у детей групп наблюдения в процессе терапии кортикостероидами представлена на рисунке 1.

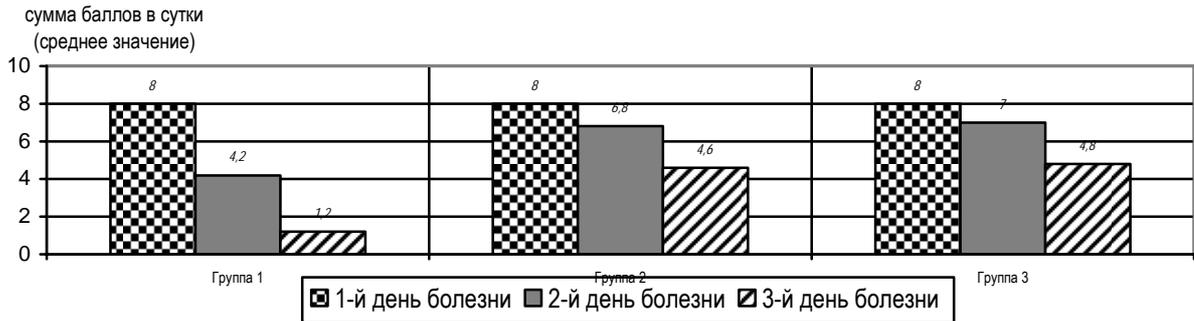


Рисунок 1. Показатели динамики симптомов острого крупа при применении «Ректодельта 100» у пациентов группы 1, внутримышечного преднизолона у пациентов группы 2, перорального преднизолона у пациентов группы 3.

В результате исследования были подтверждены данные, что применение кортикостероидов является основным методом терапии ложного крупа у детей. При этом ректальное использование «Ректодельта 100» продемонстрировало существенные преимущества перед внутримышечным и пероральным введением преднизолона.

Клинически это проявилось более быстрым (по сравнению с внутримышечным и пероральным преднизолоном) купированием симптомов крупа – инспираторной одышки, осиплости голоса, ослабленного дыхания при аускультации, втяжения углубленных мест грудной клетки (надгрудных, надключичных, межреберных), цианоза. То есть был отмечен достоверный регресс признаков, указывающих на наличие отека гортани. Именно быстро наступающее противоотечное действие «Ректодельта 100» явилось залогом успешного восстановления проходимости дыхательных путей.

Для полного купирования симптомов стеноза было достаточно одно- (36 детей (72,0 %)) или (максимум) двукратного (14 детей (28,0 %)) введения препарата «Ректодельта 100» в течение 2-х суток.

Внутримышечный преднизолон использовался 2 раза в сутки, при этом сопоставимая с «Ректодельтом 100» эффективность преимущественно достигалась к концу вторых (10 детей (40,0 %)) или на третьи сутки терапии (15 детей (60,0 %)). Также применялся и пероральный преднизолон, хотя его эффективность была несколько ниже, возможно из-за более низкого количества вводимого преднизолона. Более высокая концентрация препарата была бы опасна развитием эрозивного поражения слизистой ЖКТ или пептической язвы желудка. Так, у детей 3-й группы на вторые сутки круп был купирован у 8 детей (32,0 %), на третьи – у 17 (68,0 %).

Эффект от лечения у детей 2-й и 3-й групп развивался медленнее, что связано с более длительным всасыванием преднизолона из мышечной ткани и со слизистой ЖКТ, которое значительно ухудшалось при нарушении микроциркуляции у лихорадящих пациентов. Кроме того, отсутствие аппетита у больных детей приводило к необходимости принимать преднизолон перорально на «голодный желудок», что у 7 детей 3-й группы (28,0 %) привело к диспепсическим нарушениями (рвота, боль в животе, диарея).

В среднем за весь курс терапии дети 1-й и 3-й групп не получили ни одной инъекции, а дети 2-й группы – от 3-х до 6-ти в течение трех суток. Каждая инъекция сопровождалась нервно-психическим возбуждением, криком и плачем ребенка, нарушением сна, страхом при виде медицинских работников, что усиливало симптомы крупа и снижало эффективность проводимых терапевтических мероприятий. Несомненно, этот факт также послужил причиной гораздо более выраженной положительной динамики заболевания у детей, которые получали кортикостероиды ректально в виде препарата «Ректодельта 100».

Использование глюкокортикоидов у детей обеих групп не влияло на возникновение, проявление и выраженность симптомов общинфекционного синдрома, лихорадки, что обосновывает применение «Ректодельта 100» для лечения только симптомов крупа, а не ОРЗ в целом.

Для оценки степени влияния на кору надпочечников относительно высоких доз преднизона (на единицу масса тела ребенка) в препарате «Ректодельта 100» нами был исследован уровень 11-ОКС в плазме крови через 48 часов после последнего введения препарата. Результаты представлены на рисунке 2.

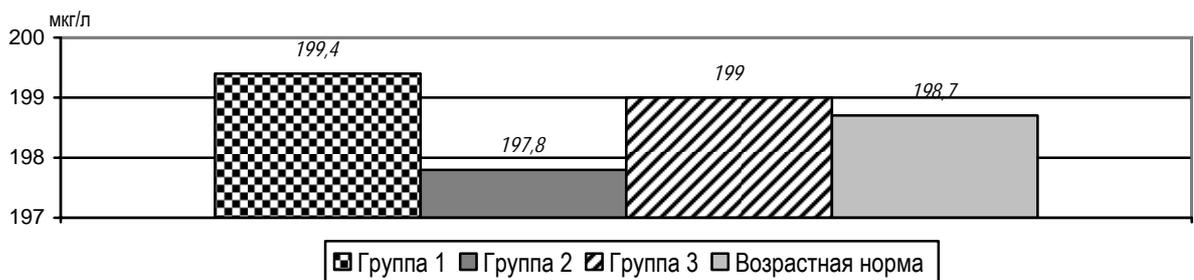


Рисунок 2. Уровень 11-ОКС в плазме крови детей групп наблюдения через 48 часов после последнего введения кортикостероидов.

Как видно из данных, приведенных на диаграмме, кратковременное использование препарата в указанных дозировках не угнетает кору надпочечников и вводимый ректально преднизон своевременно элиминируется из организма ребенка, больного острым стенозирующим ларинготрахеитом.

Такое более эффективное и стабильное уменьшение отека слизистой гортани и трахеи при применении «Ректодельта 100» в сравнении с внутримышечным и пероральным преднизолоном связано со специально разработанной формой доставки препарата – свечи, при которой препарат всасывается в кровь в течение нескольких минут в достаточной терапевтической дозе. Это дает возможность использовать препарат в экстренных случаях родителями пациентов, сотрудниками медицинских бригад скорой и неотложной помощи, приемного покоя больниц, в детских поликлиниках, при посещении участковым врачом больного ребенка на дому. Результаты данного исследования способны существенно облегчить купирование приступа ложного крупа у детей и получить широкое распространение в педиатрической практике.

При терапии препаратом «Ректодельт 100» случаев нежелательных явлений и побочных реакций зарегистрировано не было. Аллергические реакции на приём препарата не наблюдались.

Таким образом, исследование показало, что свечи «Ректодельт 100», содержащие преднизон, являются препаратом первой линии для купирования симптомов острого крупа при стенозирующем ларингите у детей. «Ректодельт 100» должен использоваться с первых часов заболевания и его

следует ввести в состав аптечки оказания неотложной помощи в медицинских учреждениях, а также в состав домашней аптечки родителей детей с рецидивирующим крупом.

Выводы:

1. Препарат «Ректодельт 100» является эффективным средством купирования симптомов острого крупа у детей в возрасте от 3 до 30 месяцев со стенозирующим ларинготрахеитом.

2. Степень эффективности и время наступления ожидаемого лечебного действия у «Ректодельта 100» выше, чем при использовании преднизолона внутримышечно или перорально, что позволяет рекомендовать его как средство первой линии для лечения острого крупа у детей.

3. Удобная лекарственная форма (ректальные свечи) позволяет минимизировать стрессовую нагрузку на ребенка в процессе терапии, что существенно улучшает показатели выздоровления.

4. Возможность использования свечей «Ректодельт 100» лицами без наличия специальной медицинской подготовки в любых условиях диктует необходимость введения данного препарата в состав аптечки для оказания неотложной помощи, как в медицинских учреждениях, так и у родителей детей с рецидивирующим крупом.

5. Хорошая переносимость и отсутствие угнетающего действия на продукцию эндогенных кортикостероидов пациентов при рациональном применении указывает на высокий профиль безопасности препарата «Ректодельт 100», что позволяет использовать его у детей раннего возраста без мониторинга функции коры надпочечников.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Malhotra A., Krilov L.R. Viral croup // *Pediatr. Rev.* – 2001. - №22. – P.5-12.
2. Pediatric hospitalizations for croup (laryngotracheobronchitis): biennial increases associated with human parainfluenza virus 1 epidemics / Marx A., Torok T.J., Holman R.C. et al. // *J. Infect. Dis.* – 1997. - № 176. – P.1423-1427.
3. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children / Williams J.V., Harris P.A., Tollefson S.J. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2004. - № 350 (5). – P.443-450.
4. Rotta A.T., Wiryawan B. Respiratory emergencies in children // *Respir. Care.* – 2003. - № 48 (3). – P.248-258.
5. Волосовец А.П., Кривопустов С.П. Современные подходы к диагностике и лечению острого стенозирующего ларинготрахеита у детей // *Здоров'я України.* – 2007. - № 18/1 (додатковий). – С.15-17.
6. Fifoot A.A., Ting J.Y. Comparison between single-dose

oral prednisolone and oral dexamethasone in the treatment of croup: a randomized, double-blinded clinical trial // *Emerg. Med. Australas.* – 2007. - № 19 (1). – P.51-58.

7. Cetinkaya F., Tufekci B.S., Kutluk G. A comparison of nebulized budesonide, and intramuscular, and oral dexamethasone for treatment of croup // *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* – 2004. - № 68 (4). – P.453-456.

8. Майданник В.Г. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике заболевания верхних дыхательных путей у детей. - К.: "Аспект-Поліграф", 2003. - 177 с.

9. Westley C.R., Cotton E.K., Brooks J.G. Nebulized racemic epinephrine by IPPV for the treatment of croup: a double-blind study // *Am. J. Dis. Child.* – 1978. - №132. – P.484-487.

10. Резников А.Г. Методы определения гормонов. – К.: «Наукова думка», 1980. – С.259-260.

Ovcharenko L.S., Vertegel A.A., Shamray I.V., Andrienko T.G., Redko I.I., Zhihareva N.V., Samohin I.V., Kryazhev A.V. Therapy of acute croup in children with infectious respiratory pathology // *Український медичний альманах.* – 2008. – Том 11, №4. – С. 113-116.

The use of prednisone preparation «Rectodelt 100» per rectum in children in age from 3 to 30 months with stenosis laryngitis is effective for treatment of acute croup symptoms in research was set. The degree of efficiency and speed of medical action offensive at «Rectodelt 100» are higher in comparison with the use of prednisolone intramuscular or oral was proved. A comfortable medicinal form (rectal suppositories) allows minimizing the stress loading on a child in the process of therapy that substantially improves the indexes of convalescence. The possibility of the use of «Rectodelt 100» persons without special medical education in any terms requires introduction it in the complement of first aid medical establishments list and at the parents of children with a recurrent croup without monitoring of cortex epinephrinum function.

Keywords: children, sharp croup, stenosis laryngitis, corticosteroids.

Овчаренко Л.С., Вертегел А.О., Шамрай І.В., Андриєнко Т.Г., Редько І.І., Жихарева Н.В., Самохін І.В., Крижєв О.В. Терапія гострого крупу при респіраторних інфекціях у дітей // *Український медичний альманах.* – 2008. – Том 11, №4. – С. 113-116.

В дослідженні встановлено, що у дітей віком від 3 до 30 місяців із стенозуючим ларинготрахеїтом ефективним засобом купування симптомів гострого крупу є ректальне введення преднізону у вигляді препарату «Ректодельт 100». Доведено, що ступінь ефективності і швидкість настання лікувальної дії у «Ректодельта 100» вище, ніж при використуванні преднізолону внутрішньом'язово або перорально. Зручна лікарська форма (ректальні супозиторії) дозволяє мінімізувати стресове навантаження на дитину в процесі терапії, що істотно покращує показники одужання. Можливість використування «Ректодельт 100» особам без наявності спеціальної медичної підготовки в будь-яких умовах вимагає введення даного препарату до складу аптечки надання невідкладної допомоги в медичних установах і у батьків дітей із рецидивуючим крупом без моніторингу функції кори наднирок.

Ключові слова: діти, гострий круп, стенозуючий ларингіт, кортикостероїди.

Надійшла 11.06.2008 р.

Рецензент: проф. Б.О.Безкровайний